

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

**ADRIANA CRISTINA CAMARGOS DE REZENDE**

**ANÁLISE DAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS EM NEONATOS EXPOSTOS AO  
VÍRUS ZIKA DURANTE A GESTAÇÃO:  
UM ESTUDO RETROSPECTIVO EM BELO HORIZONTE, BRASIL**

**BELO HORIZONTE**

**2020**

ADRIANA CRISTINA CAMARGOS DE REZENDE

**ANÁLISE DAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS EM NEONATOS EXPOSTOS AO  
VÍRUS ZIKA DURANTE A GESTAÇÃO:  
UM ESTUDO RESTROPECTIVO EM BELO HORIZONTE, BRASIL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da UFMG, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre no referido Programa.

Linha de pesquisa: Clínica, diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e tropicais

Orientador: Prof. Dr. Mauro Martins Teixeira  
Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Sampaio Moura

BELO HORIZONTE

2020

R433a Rezende, Adriana Cristina Camargos de.  
Análise das repercussões clínicas em neonatos expostos ao vírus zika durante a gestação [manuscrito]: um estudo retrospectivo em Belo Horizonte, Brasil. / Adriana Cristina Camargos de Rezende. - - Belo Horizonte 2020.  
70 f.: il.  
Orientador (a) Mauro Martins Teixeira.  
Coorientador (a): Alexandre Sampaio Moura.  
Área de concentração: Arboviroses - Infecção Congênita  
Dissertação (mestrado) Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Infecção por Zika vírus. 2. Microcefalia. 3. Recém-Nascido. 4. Saúde Pública. 5. Estudos Retrospectivos 6. Dissertação Acadêmica. I. Teixeira, Mauro Martins. II. Moura, Alexandre Sampaio. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM WC 524



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL  
**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**"ANÁLISE DAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS EM NEONATOS EXPOSTOS AO VÍRUS ZIKA DURANTE A GESTAÇÃO: UM ESTUDO RESTROPECTIVO EM BELO HORIZONTE, BRASIL"**

**ADRIANA CRISTINA CAMARGOS DE REZENDE**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 22 de maio de 2020, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

**PROF. MAURO MARTINS TEIXEIRA** - Orientador

UFMG

**PROF. ALEXANDRE SAMPAIO MOURA** - Coorientador

UNIFENAS-BH

**DRA. LÚCIA MARIA MIANA MATTOS PAIXÃO**

SMS-BH

**PROFA. MARIA CANDIDA FERRAREZ BOUZADA VIAN**

UFMG

Belo Horizonte, 26 de outubro de 2023.

**PROF. EDUARDO ANTONIO FERRAZ COELHO**

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Infectologia e Medicina Tropical

---



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Antonio Ferraz Coelho, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 26/10/2023, às 08:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2748276** e o código CRC **B4C7C86E**.

---

**Reitor:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

**Vice-reitora:** Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira

**Pró-reitor de pós-graduação:** Fábio Alves da Silva Junior

**Pró-reitor de pesquisa:** Prof. Dr. Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor:** Prof. Dr. Humberto José Alves

**Vice-diretora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

**Coordenador do centro de pós-graduação:** Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

**Subcoordenador do centro de pós-graduação:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Eli Lola Gurgel Andrade

**Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Área de Concentração:** Infectologia e Medicina Tropical **Coordenador:** Prof. Dr.

Eduardo Antônio Ferraz Coelho **Vice-coordenador:** Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho

Ribeiro

## **MEMBROS TITULARES DO COLEGIADO DA PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Dr. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Junior

Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Dr. Eduardo Antônio Ferraz Coelho Prof<sup>a</sup>. Dra. Mariângela Carneiro

Prof<sup>a</sup>. Dra. Mariana Costa Duarte

Grasiele de Sousa Vieira Tavares (Representante Discente)

Dedico: Aos meus pais, meus maiores exemplos de vida e maiores incentivadores em todos os momentos da minha carreira.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me permitir ingressar nesta jornada tão rica e edificante da ciência.

Aos meus pais pelo amor e apoio incondicionais em todos os momentos dessa caminhada.

Aos meus amigos e colegas de trabalho e jornada da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, pelo incentivo e apoio. Em especial, ao Fernando Bastos, doutor e professor da UFMG e à Juliana Rabelo, mestre no mesmo programa. Que sempre me deram, antes mesmo de ser aprovada, muito incentivo e apoio para que eu fizesse o mestrado.

Aos colegas e amigos de turmas da UFMG, companheiros de caminhada, com os quais tive o prazer de aprender sempre, conviver e dar boas risadas. Em especial à Verônica pela amizade, companheirismo e apoio.

Aos meus orientadores Mauro e Alexandre, por quem tenho enorme admiração, com quem tenho o privilégio de aprender muito e me apaixonar pela ciência. Agradeço a dedicação, empenho e paciência de sempre nessa longa caminhada de construção.

Aos queridos professores e grandes mestres do programa. Profissionais encantadores, fascinantes e grandes exemplos para nós alunos. Agradeço também aos excelentes e queridos professores da Faculdade de Veterinária, João Paulo Haddad e Camila de Oliveira, com quem tive o prazer de fazer as disciplinas de Bioestatística e Epidemiologia. E ao professor e coordenador do curso Eduardo Coelho por todo empenho de sempre no programa, dedicação, carinho, incentivo e paciência conosco.

À Luciene e demais profissionais da secretaria do curso pela organização e dedicação de sempre.

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”.*

Carl Jung

# ANÁLISE DAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS EM NEONATOS EXPOSTOS AO VÍRUS ZIKA DURANTE A GESTAÇÃO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO EM BELO HORIZONTE, BRASIL.

Adriana Cristina Camargos de Rezende<sup>1</sup>, Mauro Martins Teixeira<sup>2</sup>, Alexandre Sampaio Moura<sup>3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O zika vírus (ZIKV) é um flavivírus RNA, pertencente à família Flaviviridae, pandêmico, de circulação estabelecida nas Américas em 2015, com detecção inicial na região Nordeste do Brasil e introdução no município de Belo Horizonte em novembro de 2015. A associação do ZIKV com a transmissão vertical e o potencial teratogênico dos conceptos expostos durante a gestação está atualmente estabelecida. Além de microcefalia, um complexo de alterações chamado de síndrome do zika congênito (SZC) é reconhecido. **Justificativa:** Frente a esse contexto, é de grande relevância a realização de estudos que elucidem as repercussões à saúde da população, em especial às crianças expostas ao zika durante o seu desenvolvimento embrionário e fetal. **Objetivo:** Avaliar as repercussões clínicas da exposição ao ZIKV durante a gestação em bebês nascidos e acompanhados no Sistema Público de Saúde de Belo Horizonte. **Metodologia:** Trata-se de estudo de coorte retrospectivo das gestantes residentes em Belo Horizonte, MG, com infecção por zika vírus detectadas no período de 2016 a 2018 e as repercussões a seus respectivos bebês, acompanhados na rede municipal do Sistema Único de Saúde. A partir dos dados de identificação das gestantes com infecção confirmada para ZIKV, foi realizada a busca de informações clínicas das gestantes e seus respectivos bebês no prontuário eletrônico (SISREDE) da Prefeitura de Belo Horizonte. **Resultados e discussão:** A incidência de alterações congênitas em geral foi de 13% nos RN de mães com Zika durante a gestação. As alterações relacionadas à síndrome congênita do zika vírus observadas no presente estudo foram de 8% e a de microcefalia foi de 4%, destes, em 78% dos casos foram descartadas as outras infecções congênitas. Os casos de microcefalia e outras alterações características de síndrome congênita do ZIKV foram mais frequentes em bebês cujas mães se infectaram no primeiro trimestre de gestação. Contudo, também ocorreram quando os bebês foram expostos no segundo e terceiro trimestres, demonstrando importante papel teratogênico e neurotrópico do ZIKV. As principais alterações fenotípicas detectadas nas crianças com microcefalia expostas ao ZIKV foram as repercussões cerebrais (calcificações, alterações corticais e atrofia cerebrais), presentes em todos estes bebês. As alterações detectadas em exames de triagem neonatal (ultrassonografia transfontanelar (56%), fundoscopia (33%) e teste da orelhinha (29%)) foram frequentes em crianças com microcefalia. Foram detectadas outras malformações, não consideradas como padrão da SCZ, como as malformações cardíacas, presentes na maioria das crianças com microcefalia. Os bebês expostos ao ZIKV com microcefalia apresentaram um incremento de intercorrências e maior ocorrência de prematuridade não influenciando no tipo de parto e índice de APGAR, quando comparado à população geral. **Conclusão:** Em suma, observou-se importante repercussão clínica em crianças expostas ao zika durante a gestação em

<sup>1</sup>Mestranda em Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG.

<sup>2</sup>Professor do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

<sup>3</sup>Professor do Departamento de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte

Belo Horizonte, com potencial impacto no desenvolvimento infantil e necessidade de acompanhamento e tratamentos específicos e multiprofissionais.

**Palavras-chave:** infecção por zika vírus, síndrome congênita do zika vírus, microcefalia, Belo Horizonte, Saúde Pública.

# ANALYSIS OF CLINICAL REPERCUSSIONS FOR NEWBORNS OF ZIKA VIRUS EXPOSURE DURING PREGNANCY: A RETROSPECTIVE STUDY IN BELO HORIZONTE, BRAZIL.

Adriana Cristina Camargos de Rezende<sup>1</sup>, Mauro Martins Teixeira<sup>2</sup>, Alexandre Sampaio Moura<sup>3</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** The zika vírus (ZIKV) is a Flavivirus that belongs to the Flaviviridae family. The virus became pandemic and transmission was first detected in the Americas in 2015. In Brasil, initial detection occurred in the Northeast Region and it was found in Belo Horizonte in November 2015. The association between ZIKV infection and teratogenicity in exposed concepts is well established. In addition to microcephaly, congenital infection may lead to other morphological changes, referred to a congenital zika syndrome (CZS). **Justification:** It is important to elucidate the real impact to fetal development and newborns of the exposure to ZIKV during pregnancy.

**Objective:** To evaluate the clinical outcome of ZIKV exposure during pregnancy of newborns assisted by the Public Health System of Belo Horizonte. **Methodology:** This is a retrospective cohort study of pregnant women residing in Belo Horizonte, in Minas Gerais state, Brazil, who were diagnosed with ZIKV infection during 2016 to 2018 and were monitored by the municipal network of the Unified Health System (SUS). From identification data of pregnant women with confirmed ZIKV infection, outcome of pregnancy and clinical details of new born were obtained from the electronic medical record (SISREDE) of the Belo Horizonte City Hall. **Results and discussion:** The overall incidence of congenital abnormalities was 13% in newborns whose mothers had ZIKV during the pregnancy. The alterations related to CZS were 8% and 4% had microcephaly. Of these, the others congenital infections were ruled out in 78% of cases of the microcephaly and other congenital abnormalities characteristic of CZS were more frequent in babies whose mothers became infected in the first trimester of pregnancy. However, there were also abnormalities in babies exposed to ZIKV in the second and third trimesters, demonstrating an important teratogenic and neurotropic role of ZIKV. The main phenotypic abnormalities detected in microcephalic children exposed to ZIKV were cerebral repercussions (calcifications, cortical changes and atrophy brain).

The changes detected in neonatal screening exams (ultrasound via the fontanelle (56%), funduscopy (33%) and hearing evaluations (29%)) were frequent in children with microcephaly. Others alterations, such as heart malformations, were also present in most children with microcephaly. Microcephalic babies had an apparent increase of complication during labor and tendency to manifest prematurity at birth. there did not appear to be changes in the trend patterns of type of delivery and APGAR index.

**Conclusion:** Our study in Belo Horizonte show that Zika infection during pregnancy has significant impact on the fetus with potential impact on child development and the need for specific and multidisciplinary treatment.

**Keywords:** zika virus infection, congenital zika virus syndrome, STORCH, microcephaly, Belo Horizonte, Public Health.

---

<sup>1</sup>Mestranda em Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG.

<sup>2</sup>Professor do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

<sup>3</sup>Professor do Departamento de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>14</b>
<b>2 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
2.1 História natural da doença.....	15
2.2 Transmissão e apresentação clínica.....	18
2.3 O ZIKV e as repercussões da exposição gestacional.....	20
2.4 Alterações congênicas e a Síndrome Congênita do Zika Vírus .....	28
2.4.1 Comprometimento cerebral e do sistema nervoso central.....	32
2.4.2 Comprometimento ocular.....	33
2.4.3 Contraturas congênicas e artrogripose .....	34
2.5 Outras alterações relacionadas à exposição ao ZIKV .....	35
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>37</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>38</b>
4.1 Objetivo geral .....	38
4.2 Objetivos específicos .....	38
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>
5.1 Local e participantes .....	39
5.2 Critérios de inclusão .....	39
5.3 Critérios de exclusão.....	39
5.4 Procedimentos.....	39
5.5 Análise dos dados.....	43
5.6 Aspectos éticos .....	43
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
6.1 Contexto epidemiológico no município .....	44
6.2 Gestantes infectadas e desfechos gestacionais.....	47
6.3 Nascidos vivos, malformações e repercussões ao nascimento.....	49
6.4 Exames de triagem neonatal.....	54
6.5 Exames neurológicos de imagem .....	54
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>56</b>

<b>7.1 Contexto epidemiológico no município .....</b>	<b>56</b>
<b>7.2 Gestantes infectadas e desfechos gestacionais .....</b>	<b>56</b>
<b>7.3 Nascidos vivos, malformações e repercussões ao nascimento.....</b>	<b>58</b>
<b>7.4 Exames de triagem neonatal.....</b>	<b>61</b>
<b>7.5 Exames neurológicos de imagem.....</b>	<b>61</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>62</b>
<b>9 CONCLUSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO 1 - CRITÉRIOS DE ENCERRAMENTO DE CASOS.....</b>	<b>68</b>
<b>Quadro 2 - Alterações mais comuns nascimento/primeiro mês de vida .....</b>	<b>72</b>

## **EXPOSIÇÃO GESTACIONAL AO VIRUS ZIKA E REPERCUSSÕES PARA OS NEONATOS: UM ESTUDO RESTROPECTIVO EM BELO HORIZONTE, BRASIL.**

### **1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

Diante do início da circulação do vírus Zika (ZIKV) no município de Belo Horizonte, ao final de 2015, a autora do projeto contribuiu para a organização de fluxo assistencial para o atendimento das gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV atuando como referência técnica na Diretoria de Assistência da Secretaria Municipal de Saúde. Participando das discussões com diferentes setores sobre formas de enfrentamento e de melhor compreensão do impacto desta infecção, tomou conhecimento do projeto “História Natural da infecção congênita por Zika vírus: Estudo de coorte retrospectivo dos conceptos de gestantes infectadas na Cidade de Belo Horizonte”, coordenado pelo pesquisador Mauro Martins Teixeira, professor do departamento de Bioquímica e Imunologia e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais. Na oportunidade, o Prof. Mauro convidou a autora para realizar a análise dos efeitos da infecção pelo ZIKV na gestação e nos recém-nascidos, surgindo então o interesse pelo mestrado no referido programa do qual resultou esta dissertação.

## 2 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 História natural da doença

O zika vírus (ZIKV) é um flavivirus RNA, pertencente à família Flaviviridae, que abrange o dengue (DENV), o West Nile, o vírus da febre amarela e o vírus da encefalite japonesa. Foi no ano de 1947, na floresta Zika, em Uganda que o ZIKV foi detectado pela primeira vez. (PAHO, 2015a; PAHO, 2015b). A transmissão da linhagem ancestral do ZIKV ocorria na forma de circulação enzoótica entre primatas não humanos e mosquitos *Aedes* silvestres, com esporádica transmissão para humanos (HONEIN, 2018).

Uma nova linhagem, a asiática, surgiu a partir da migração do ZIKV para o território asiático. Na Ásia, houve adaptação do ZIKV para transmissão por mosquitos do gênero *Aedes* e daí para a transmissão para os humanos (NIELSEN-SAINES, 2019). O ZIKV já apresentava uma distribuição geográfica extensa na África e na Ásia antes de 2007, segundo investigações sorológicas e entomológicas. Entretanto, menos de 20 casos em humanos foram registrados antes de 2007, caracterizados por quadros clínicos leves e autolimitados (MUSSO; KO; BAUD, 2019). Em muitos países da África e da Ásia, a circulação do ZIKV vem se comportando de forma endêmica por longo tempo, mas os registros da doença nesse cenário são relativamente raros (HONEIN, 2018).

Os surtos registrados nas Ilhas Yap no Pacífico, na Micronésia, em 2007, e na Polinésia Francesa em 2013 e 2014, foram os primeiros indícios de mudanças no perfil epidemiológico do ZIKV. Na sequência, houve uma circulação pandêmica do vírus para as Américas, para o Caribe e África em 2015. Atualmente, não há evidências de que animais não primatas se comportem como reservatório natural do ZIKV, mas o RNA do vírus já foi detectado em macacos no Brasil, havendo compatibilidade filogenética com o vírus que infecta os seres humanos nas Américas. Dessa forma, há possibilidade de estabelecimento de um ciclo zoonótico nas Américas. Provavelmente, foi o que ocorreu a partir da introdução do vírus de febre amarela nas Américas, no século 17, representando um foco para posterior disseminação aos humanos (MUSSO; KO; BAUD, 2019; TERZIAN et al., 2018).

A introdução do ZIKV no Brasil foi atribuída para o ano de 2014, porém estima-se que possa ter ocorrido no ano de 2013. Desde o ano de 2014, clusters de doença febril exantemática foram registrados na região Nordeste do país. Houve uma associação destes casos com o ZIKV quando aconteceram as primeiras confirmações de casos por RT-PCR (transcrição reversa- reação em cadeia de polimerase), em abril de 2015, nos estados da Bahia e Rio Grande do Norte. Além destes, a circulação se estabeleceu inicialmente nos estados de Pernambuco e Paraíba. (MUSSO; KO; BAUD, 2019; OLIVEIRA et al, 2016; MELO et al., 2016).

Uma nova linhagem do ZIKV (cepas isoladas nas Américas) se originou da linhagem asiática do vírus. Ao encontrar uma população suscetível, já que não há qualquer evidência de exposição anterior, a transmissão vetorial foi estabelecida de forma eficiente em locais com infestação pelo *Aedes Aegypti*. A disseminação por variadas regiões ocorreu através de viagens e da circulação de pessoas. A circulação do ZIKV, de origem asiática, nas Américas e no Brasil é corroborada pelo estudo de Melo et al 2016, em que foram feitos estudos filogenéticos a partir da detecção de RNA viral em amostras de líquido amniótico, sangue de cordão umbilical e fragmentos de placenta, referentes aos casos de bebês com SCZ. Foram observadas pequenas alterações na posição do aminoácido 23 no envelope, o polimorfismo V23I, entre os vírus identificados. Pode haver relação entre esse polimorfismo e tropismo por diferentes tecidos e diversidade de efeitos virológicos, contudo essa associação precisa ser investigada (MUSSO; KO; BAUD, 2019; MELO et al., 2016).

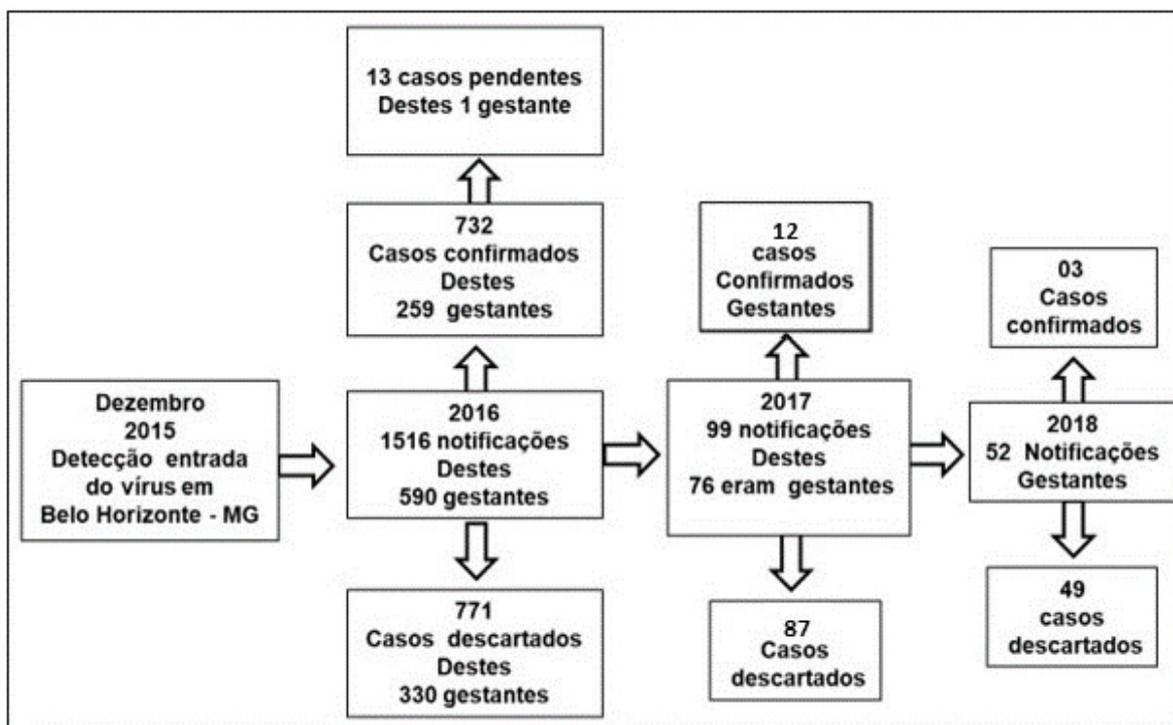
Ao final de 2016, nos meses de novembro e dezembro, foram registrados casos em 1049 municípios de ZIKV no Nordeste e somente 381 em municípios do Sudeste. Ressalta-se que o estado de Pernambuco, sozinho, apresentou confirmação de casos de ZIKV em 106 municípios, no referido período; já em Minas Gerais, apenas 16 municípios tiveram casos confirmados. Dessa forma, o maior número de casos confirmados do Brasil ocorreram no Nordeste (1.730 casos de um total de 2.347). Provavelmente a região tenha sido a primeira a ser afetada pela epidemia de ZIKV devido a fatores como baixo desenvolvimento econômico, altas temperaturas, escassez de água e problemas de saneamento (MARTELETO et al., 2017).

Desde sua introdução, a transmissão do ZIKV ocorreu, provavelmente, sem a

identificação de surtos, de forma silenciosa, considerando que a maioria dos casos são assintomáticos. Um fato que corrobora com essa possibilidade foi o grande surto não registrado em Cuba em 2017, com identificação de casos até no ano de 2018. A transmissão autóctone do ZIKV foi identificada em 87 países e territórios de clima subtropical e tropical, com detecção de dispersão para Flórida e Texas, por exemplo (MARTELETO et al., 2017; MUSSO et al., 2019).

O registro da entrada do vírus zika em Belo Horizonte ocorreu em dezembro de 2015. Houve então importante incremento de casos e estabelecimento de circulação autóctone no município, conforme fluxograma abaixo. (BELO HORIZONTE, 2018).

**Figura 1.** Fluxograma: Evolução e quantitativo de casos/ano em Belo Horizonte



Fonte: Elaborado pela autora com dados SINAN/CIEVS/GEVIGE/DPSV/SMSA/PBH/GAL-FUNED

Foram registrados, nas Américas, 30.000 casos de Zika em 2018, comparados com os mais de 500.000 casos durante o pico da epidemia em 2016. Observou-se uma queda substancial de casos a partir do final 2016. Esse decréscimo de casos está, provavelmente, relacionado à imunidade adquirida pela população, resultante de exposição natural à doença. Contudo, as diferentes taxas de infecção por zika entre os territórios durante a epidemia, provavelmente estabeleceram “bolsões” de populações susceptíveis, propiciando a transmissão no futuro. Ressalta-se que

grandes centros como a cidade de São Paulo não foram atingidos durante a epidemia e os casos de zika continuam a ser detectados nas Américas (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

## **2.2 Transmissão e apresentação clínica**

A forma de transmissão primária e principal do vírus zika é a vetorial, através da picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado. A transmissão pelo *Aedes albopictus* também é reconhecida, predominantemente em áreas de clima temperado, mas aparentemente não representa um mecanismo relevante para a disseminação da doença em nosso meio (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

A transmissão ocorre ainda, por mecanismos não vetoriais, como a transfusão sanguínea, a via vertical (transplacentária) e a via sexual. A infecção por relações sexuais corresponde a cerca de 1% dos casos, segundo estudos relativos aos Estados Unidos e Europa, mas não é certa a importância em nosso meio onde há ampla dispersão do vetor. A detecção de RNA viral no espermatozoides por meio de reação de cadeia de polimerase (PCR) ocorreu em até 370 dias depois do início do curso da doença. Mas, atualmente considera-se o risco de transmissão em até um período médio de 90 dias após o início dos sintomas. A transmissão sexual é mais frequente de parceria masculina para feminina, mas pode ocorrer também de parceria feminina para masculina, apresentando-se o transmissor sintomático ou assintomático (POLEM et al., 2018).

A transmissão vertical acontece em gestantes sintomáticas ou assintomáticas, podendo ocorrer durante a infecção em qualquer trimestre de gestação. As taxas de transmissão, descritas em estudos prospectivos, variam de 20 a 30% e apresentam variações conforme a população estudada. Destes, estimam-se que 4 a 7% apresentam perda fetal, 5 a 14% síndrome congênita do zika vírus, 4 a 6% de microcefalia e 79 a 91% de crianças assintomáticas ao nascimento, com manifestação de sequelas a médio e longo prazos (BRASIL, 2016).

Um estudo da Guiana Francesa demonstrou uma incidência de 26% de transmissão vertical e um estudo do Rio de Janeiro que descreveu 42%. A maioria dos estudos que descrevem a transmissão vertical não avaliaram a presença de infecção fetal

(MUSSO; KO; BAUD, 2019). O estudo de Melo et al 2016 descreveu a detecção de sequências de RNA em líquido amniótico, placenta e sangue de cordão umbilical, em estudo com crianças com síndrome congênita do ZIKV, na Paraíba, fortalecendo a evidência de transmissão vertical do ZIKV (MELO et al., 2016).

Apesar de já terem sido identificadas formas virais infectantes do ZIKV em leite materno de mães infectadas, o aleitamento não é considerado uma forma de transmissão efetiva, sendo recomendada a sua continuidade durante o período da doença (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

Em maio de 2015, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) publicou um alerta epidemiológico, ressaltando a relevância da transmissão vetorial do ZIKV, incluindo casos relatados em diversos países da América desde fevereiro de 2014. Nesse alerta, a vigilância já havia sido recomendada para países sem notificação de transmissão autóctone por meio de triagem de parte de amostras de pacientes que apresentassem artralgia ou febre e artrite sem etiologia; e, para países com casos detectados de transmissão autóctone, por meio de monitoramento da disseminação do vírus para novas áreas, da investigação de casos graves e de impacto em saúde pública, da identificação de fatores de risco e da identificação do vírus circulante (PAHO, 2015a).

Os indivíduos infectados apresentam-se como sintomáticos em 20 a 50% dos casos, sendo, dessa forma, uma doença predominantemente assintomática. A sintomatologia é, em geral, branda, podendo ocorrer exantema, febre baixa, artralgia, mialgia e conjuntivite, semelhantes entre os diversos grupos (idade, sexo, período gravídico) (MELO et al., 2016).

As complicações, apesar de não serem frequentes, podem acontecer, e são graves e eventualmente fatais. O ZIKV caracteriza-se por um amplo tropismo celular, que pode resultar em complicações neurológicas importantes, resultantes de ação viral direta ou da resposta imunológica posterior à infecção. Dentre os comprometimentos de origem neurológica, ocorrem: síndrome de Guillain Barrè, mielite aguda, polineurite transitória aguda, meningoencefalite. Citam-se as manifestações oculares: iridociclite hipertensiva, maculopatia aguda unilateral, uveíte posterior bilateral, cicatrizes coriorretinianas e outros achados clínicos tais como púrpura trombocitopênica e

miocardite transitória também representam os potenciais quadros graves. O óbito é estimado em menos de 0,01% e acontece, na maioria das vezes, em indivíduos imunossuprimidos ou com comorbidades (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

### **2.3 O ZIKV e as repercussões da exposição gestacional**

Em novembro de 2015, o Departamento de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde do Brasil detectou um incremento de registro de casos de microcefalias no SINASC (Sistema de Informação de Nascidos Vivos), oriundos de várias partes do Nordeste. Inicialmente foi reportado aumento de casos pela Secretaria de Saúde de Pernambuco, datados a partir de agosto de 2015, subseqüentemente, os estados da Paraíba e Rio Grande do Norte apresentaram aumento de casos (OLIVEIRA, et al., 2016).

Foi então divulgada pelo Ministério da Saúde a primeira Nota Informativa sobre Microcefalia, com descrição de 26 casos de crianças com redução da fontanela anterior e/ou microcalcificações periventriculares, hipoplasia de vértex cerebelar e/ou lisencefalia, possivelmente associados à zika, no estado de Pernambuco. Houve correlação temporal entre o período inicial da gestação das mães destes bebês e o período de maior circulação de ZIKV na região (BRASIL, 2016).

A partir deste aumento de ocorrência de microcefalia, acima do número habitual, o Ministério da Saúde do Brasil se reportou à Organização Mundial de Saúde como uma potencial Emergência em Saúde Pública de Preocupação internacional. Neste contexto, casos identificados na Polinésia Francesa também foram investigados. No Havaí/EUA, um caso de microcefalia associada ao ZIKV, cuja gestante tinha histórico de viagem ao Brasil em maio de 2015, foi identificado (BRASIL, 2016; OLIVEIRA, et al., 2016).

Para caracterizar e identificar a possível etiologia dos casos de microcefalia, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde dos estados afetados desenvolveram investigações com instituições nacionais de pesquisa. Dessa forma foi detectada uma associação entre a transmissão de ZIKV nas referidas áreas e a exposição gestacional no período e o aumento da prevalência da malformação (OLIVEIRA, et al., 2016).

Especialistas em diversas áreas da medicina (infecçologia, pediatria, neuropediatria, ginecologia, genética, etc.) detectaram alterações no padrão clínico individual desses casos, que apresentaram características de comprometimento do sistema nervoso central, similar às infecções congênitas por arbovírus em animais, como descrito na literatura. Foi evidenciado que o vírus Zika é neurotrópico, demonstrado em modelo animal e pelo aumento na frequência de quadros neurológicos relatados na Polinésia Francesa e no Brasil, após infecção por Zika. Em Pernambuco, houve isolamento do vírus em paciente com síndrome neurológica aguda, descartando as demais arboviroses e constatando a relação causal entre o ZIKV e casos quadros graves e óbitos.

Foi publicada a “Avaliação Rápida de Risco – Microcefalia no Brasil potencialmente relacionada à epidemia de vírus Zika”, realizada pelo Centro de Controle de Doenças da União Europeia (ECDC). Neste documento, é relatado que a Polinésia Francesa notificou um aumento incomum de pelo menos 17 casos de malformações do Sistema Nervoso Central em fetos e recém-nascidos durante os anos 2014/2015, coincidindo com o surto de ZIKV naquela região. Nenhuma das gestantes relataram sinais de infecção pelo vírus Zika, mas em quatro testadas foram encontrados anticorpos (IgG) para flavivírus em sorologia, sugerindo infecção assintomática. Do mesmo modo que no Brasil, as autoridades de saúde da Polinésia Francesa também acreditavam que o ZIKV poderia estar associado às anomalias congênitas, caso as gestantes estivessem infectadas durante o primeiro ou segundo trimestre de gestação (BRASIL, 2016).

O ZIKV foi identificado em líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba com histórico de doença exantemática durante a gestação e fetos com microcefalia, em material de necropsia de recém-nascido com microcefalia no estado do Ceará e em amostras de casos de microcefalia e/ou malformações, sendo dois abortamentos e dois recém-nascidos a termo, que evoluíram para o óbito em menos de 24 horas e que possuíam padrão sugestivo de infecção congênita no estado do Rio Grande do Norte. Em novembro de 2015, com base nos resultados preliminares das investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais o Ministério da Saúde reconheceu a relação entre o aumento na prevalência de microcefalias no Brasil com a infecção pelo ZIKV durante a gestação. No dia seguinte, 29 de novembro, mudou a classificação desse evento, no âmbito do RSI, para potencial Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (BRASIL, 2016; SCHULER-FACCINI et

al., 2016).

Diante das evidências levantadas no nordeste do Brasil e na Polinésia Francesa, em dezembro de 2015, a OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde) divulgou novo Alerta Epidemiológico sobre a provável associação entre manifestações neurológicas e malformações congênitas com a infecção pelo ZIKV (PAHO, 2015b).

Nesse sentido, o Ministério da Saúde lançou em 2016 o Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central, considerando a crescente associação entre a infecção por zika e microcefalia e/ou alterações do SNC e a relevância internacional (BRASIL, 2016).

Após os primeiros estudos realizados, novas pesquisas deram seguimento às investigações relacionadas às repercussões da exposição gestacional ao ZIKV. O estudo de coorte realizado por Brasil et al. (2016) revelou que 29% das mulheres com infecção confirmada ZIKV apresentaram alterações fetais à ultrassonografia, embora sem confirmação etiológica do vírus no feto ou recém-nascido. No estudo da Polinésia Francesa foi realizada avaliação retrospectiva de oito casos de microcefalia em bebês de gestantes com confirmação sorológica (BRASIL, et al., 2016; CAUCHEMEZ et al., 2016).

Em janeiro de 2016, Shuler-Faccini et al. (2016) descreveram 35 casos de crianças com microcefalia, notificados de agosto a novembro de 2015, em oito estados brasileiros, áreas nas quais foi detectada transmissão do ZIKV. Especificamente nesses 35 casos, foram descartadas infecções por outros agentes como sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes, embora não tenham sido descritos resultados de exames maternos e das crianças. Um total de 74% (n=26) das mães relataram exantema durante a gestação, sendo a maioria no primeiro trimestre (n=21). Assim, foi sugerido que a infecção por ZIKV seria a provável causa desses casos, considerando a associação temporal com a epidemia.

Houve também, no Brasil, investigação epidemiológica de prontuários e entrevistas com mais de 60 gestantes, que referiram doença exantemática na gestação, cujas crianças nasceram com microcefalia, sem histórico de doença genética na família e/ou

com exames de imagem sugestivos de processo infeccioso (BRASIL, 2016).

Um estudo de Melo et al. (2016), acompanhou 11 crianças com infecção congênita pelo ZIKV em Campina Grande, segunda maior cidade do estado da Paraíba, onde foi registrada a segunda maior incidência de microcefalia no Brasil. O vírus foi identificado em líquido amniótico, placenta, sangue de cordão umbilical e em material de necropsia dos bebês que evoluíram a óbito no período perinatal. Foram observados casos com lesões cerebrais severas e perímetro cefálico normal, além disso, foi citada também a ocorrência de macrocefalia, acompanhada de ventriculomegalia severa. Houve também, relatos de casos de atrofia cerebral, compensada pela expansão do tamanho do ventrículo, havendo a possibilidade de ocorrer comprometimento de fluxo de líquido cefalorraquidiano e, na sequência, aumento ventricular do tipo obstrutivo.

Considerando que no ano de 2014, menos de 15 neonatos com microcefalia ao mês foram notificados no Brasil, ocorreu um incremento de 100 vezes mais casos de novembro de 2015 a fevereiro de 2016. Apesar desse aumento envolver alguns vieses como aumento de sensibilidade para detecção e mudanças nos pontos de corte de medidas, 40% dos casos foram confirmados pelo Ministério da Saúde mediante investigação (FRANÇA, et al., 2016).

Independente do parâmetro adotado para diagnosticar a microcefalia, sua frequência aumentou de aproximadamente 0,5 por 10.000 nascidos vivos do período de 2000 a 2014 para 2,0 por 10.000 nascidos vivos em 2015. A prevalência nos 12 estados com confirmação de transmissão do vírus apresentou-se acima de 3 desvios-padrão da referência histórica, com média de 4,61 casos por 10.000 nascidos vivos (IC 95% de 4,19 a 5,05). Além disso, o aumento foi ainda maior, atingindo diferença estatística entre as regiões em que ocorreram casos confirmados de Zika por reação em cadeia da polimerase (PCR), totalizando 2,6 casos por 10.000 nascidos vivos (IC 95% de 1,86 a 4,05) em relação aos 0,6 casos por 10.000 nascidos vivos nas regiões sem casos autóctones (IC 95% de 0,22 a 1,31) (OLIVEIRA et al. 2016).

Rasmussem et al (2016) sugeriu a utilização dos critérios de Bradford Hill para avaliar a associação entre infecção congênita por ZIKV e microcefalia, baseando-se em sete de nove itens, abrangendo a força da associação, a consistência da associação, a

especificidade, a temporalidade, plausibilidade microbiológica, coerência e analogia. Por meio dessa teoria, o autor demonstrou uma correlação consistente entre a exposição ao vírus e o desenvolvimento de microcefalia.

Considerando os estudos da Polinésia Francesa de Cauchemez et al (2016) e o estudo brasileiro de Oliveira et al (2016) que descreveram o aumento do número de casos de microcefalia e anormalidades fetais relacionado ao período de aumento de casos de infecção por ZIKV confirmados por PCR na população geral; constata-se a força de associação entre o ZIKV e a infecção congênita. A consistência da associação considera os estudos de Cauchemez (2016), Brasil et al (2016) e do Instituto Nacional de Salud da Colombia (2016), além de casos de gestantes que viajaram para áreas epidêmicas e cujos fetos apresentaram anomalias cerebrais (DRIGGERS et al., 2016; MEANEY-DELMAN et al., 2016).

A possível associação descrita por Shuler-Faccini et al (2016), que mencionaram o aumento de casos de microcefalia, associando os dois casos relatados de fetos acometidos, bem como a identificação do vírus por PCR no líquido amniótico e também por PCR em tecidos fetais ou de abortamento, incluindo tecido cerebral, demonstra a especificidade. Embora presente, a confirmação no feto e recém-nascido ainda se deu em pequeno número de casos. No entanto, os autores consideram que a apresentação clínica é uma forma não usual de microcefalia. A publicação de Martines et al. (2016) descreveu duas perdas fetais e dois óbitos fetais com identificação de ZIKV em tecido placentário e cerebral (DRIGGERS et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; MARTINES et al., 2016).

A temporalidade é considerada a associação mais consistente na literatura. Nesse sentido, diversas publicações demonstram aumento de número de casos de ZIKV na população dos países com incremento de ocorrências de microcefalia ou de alterações em conceptos de gestantes que viajaram para áreas de risco de transmissão (PAHO, 2015b; SCHULER-FACCINI et al., 2015; BRASIL, et al., 2016; DRIGGERS et al., 2016; MARTINES et al., 2016).

As alterações detectadas são semelhantes a outros agentes infecciosos de transmissão vertical, o que infere plausibilidade microbiológica à associação do ZIKV

e as alterações nos conceitos. O tropismo do ZIKV por diversos tecidos, inclusive cerebral, já havia sido descrito, além da evidência de desregulação na proliferação de células progenitoras neurais, esses achados evidenciam a coerência da relação entre o vírus e a infecção congênita (TANG et al., 2016).

A analogia foi estabelecida a partir da descrição que outros flavivírus (Wesselsbron e Vírus da Encefalite Japonesa) apresentam associação com abortamento e anomalias fetais em animais. Além disso, as alterações são compatíveis com infecções congênitas (BALE, 2009; HUBÁLEK, et al, 2014).

As evidências disponíveis até o momento indicam fortemente que o ZIKV está relacionado à ocorrência de microcefalias. No entanto, não há como afirmar que a presença do vírus durante a gestação leva, inevitavelmente, ao desenvolvimento de microcefalia fetal. Dentre as gestantes infectadas pelo ZIKV, alguns fetos apresentam microcefalia e anormalidades cerebrais, outros apresentam perímetro cefálico dentro da normalidade com anormalidades neurológicas e outros não são afetados pelo vírus. A exemplo de outras infecções congênitas, o desenvolvimento dessas anomalias depende de diferentes fatores, que podem estar relacionados à carga viral, fatores do hospedeiro, momento da infecção ou presença de outros fatores e condições desconhecidos até o momento. Por isso, é fundamental continuar os estudos para descrever melhor a história natural dessas complicações da doença (BRASIL, 2016; FRANÇA, et al., 2016; COSTELLO et al., 2016).

Fatores maternos tais como imunidade e nutrição podem estar relacionados à transmissão vertical e outros fatores individuais possivelmente guardam relação com o desenvolvimento placentário e necessitam maiores investigações. A Região Nordeste do Brasil atingiu uma incidência de casos de microcefalia associados ao ZIKV dez vezes maior que as demais regiões e os países latino americanos. Esse fato sugere que existem fatores na região em questão, atualmente desconhecidos, relacionados ao aumento da infecção fetal, como coinfeções e fatores ambientais, que precisam ser investigados (MELO et al., 2016).

Apesar de o período embrionário ser considerado o de maior risco para múltiplas complicações decorrentes de processo infeccioso, sabe-se que o sistema nervoso

central permanece suscetível a complicações durante toda a gestação. De fato, podem ocorrer casos de crianças com síndrome congênita do ZIKV com comprometimento grave e exposição materna ao vírus durante o segundo trimestre (BRASIL, 2016; MELO et al., 2016).

A microcefalia resultante do vírus zika é o epílogo de um vasto processo de difuso envolvimento do sistema nervoso central do embrião ou do feto, que se manifesta clinicamente por uma redução do perímetro cefálico. Atualmente, preconiza-se para notificação de sugestivas alterações congênicas:

**Recém-nascido nas primeiras 48 horas de vida** que se enquadre em um ou mais dos seguintes critérios:

Critério antropométrico: Circunferência craniana menor que 2 desvios-padrão, segundo a tabela de InterGrowth, de acordo com a idade gestacional ao nascer e o sexo.

Critério clínico: Desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face). Malformação articular dos membros (artrogripose). Ultrassonografia com padrão alterado durante a gestação.

**Recém-nascido ou criança após as primeiras 48 horas de vida** que se enquadre em um ou mais dos seguintes critérios:

Pré-termo (idade gestacional menor que 37 semanas): circunferência craniana menor que 2 desvios-padrão, segundo a curva de crescimento da InterGrowth, de acordo com a idade e sexo.

A termo ou pós-termo (idade gestacional igual ou maior que 37 semanas): circunferência craniana menor que 2 desvios-padrão, segundo a tabela da OMS de acordo com a idade e sexo (BRASIL, 2017a).

Outras anormalidades foram identificadas, tais como surdez, deficiências visuais de variados graus e disfagia, resultando em um complexo de alterações chamado atualmente de síndrome congênita do vírus zika. A detecção de vários casos de recém-nascidos com perímetro cefálico normal, mas com anormalidades em exames de neuroimagem, sugerem que a atenção focada somente na microcefalia era restrita (DUARTE et al., 2017). Segundo o estudo de França et al 2016, a microcefalia quando adotada como critério isolado para a detecção de casos que são encerrados como prováveis de infecção congênita, apresenta uma sensibilidade de 83% (FRANÇA, et al., 2016).

Algumas dessas mudanças ocorrem no período pós-natal, a adequada assistência para as mães eventualmente infectadas pelo vírus, deve incluir orientação e recomendação corretas para referência de todas as crianças expostas a esta infecção, não somente aquelas com alterações ao nascimento (DUARTE et al., 2017).

Foram também descritas lesões graves na retina e no nervo óptico de recém-nascidos com microcefalia, supostamente infectados, agravando a preocupação quanto à extensão e gravidade do impacto desta infecção congênita. Essas observações de manifestações oftalmológicas, presumidamente associadas ao ZIKV, foram feitas em neonatos com microcefalia e suposta infecção congênita pelo vírus no Recife, em Salvador e em outras localidades do Brasil, após períodos de surtos/epidemias de Zika. Foram detectadas importantes lesões como atrofia e manchas na retina central e hipoplasia no nervo óptico dos neonatos com microcefalia, estudados, levantando preocupação em relação ao seu prognóstico visual e necessidade de acompanhamentos e estudos. (VENTURA et al., 2016a; FREITAS et al., 2016; VENTURA et al., 2016b).

Assim, o perfil de gravidade das complicações da infecção pelo vírus Zika na gestação dependerá de um conjunto de fatores, tais como: estágio de desenvolvimento do concepto, relação dose-resposta, genótipo materno-fetal e mecanismo patogênico específico de cada agente etiológico. Alguns estudos sugerem que o ZIKV é capaz de mitigar as respostas imunoprotetivas da placenta, sendo observados, também, em alguns casos, espessamentos em seus vasos, com redução de lúmen. No entanto, sem repercussões no fluxo sanguíneo placentário e cerebral na maioria dos casos de maior gravidade (BRASIL, 2016; MELO et al., 2016).

Atualmente, não há mais questionamentos a respeito da associação entre infecção pelo zika vírus e prejuízos embrionários, fetais ou neonatais, mas somente se associação é pura, acidental ou incidental causal. As doenças do sistema nervoso (embrionárias, fetais e pós-natais) resultantes da infecção por ZIKV induziram um número considerável de estudos, publicações sobre o tema e a criação de vários protocolos de atenção e vigilância. A Organização Mundial de Saúde se mobilizou para investigar a dimensão dessa síndrome, com avaliação de alterações neurológicas, visuais, auditivas e outras, por meio de mapeamento e análises de

manifestações clínicas e exames de imagem. Além disso, foram necessários históricos dos períodos de pré-natal e pós-nascimento, dados de seguimento clínico e exames laboratoriais para descarte de outras etiologias infecciosas. Um novo sistema de vigilância também precisou ser estabelecido para abordar outras malformações congênitas além da microcefalia. As organizações globais de saúde e as instituições financiadoras de pesquisas se comprometeram com o compartilhamento de dados e informações importantes sobre a epidemia de zika (BRASIL, 2016; GERALDO et al., 2017; COSTELLO et al., 2016).

## **2.4 Alterações congênitas e a Síndrome Congênita do Zika Vírus**

Considerando os efeitos do ZIKV, pode-se dizer com segurança que o desenvolvimento intrauterino do sistema nervoso central fetal, não havia sido comprometido tão fortemente por um microrganismo em muitos anos (DUARTE, 2016).

O perfil de alterações clínicas observadas em bebês com microcefalia associada ao ZIKV apresenta características diferentes daquelas encontradas em outras infecções congênitas, as STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes) além de varicela zoster e parvovírus B19. São observadas alterações encefálicas como calcificações graves, malformações severas do córtex, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar e hipodensidade de substância branca (FRANÇA et al., 2016).

Uma ampla variação de achados de alterações resultantes da infecção pelo ZIKV ainda não está definida, todavia há um fenótipo distinto ligado à síndrome congênita. O reconhecimento desse fenótipo típico da síndrome congênita do ZIKV e suas alterações clínicas nos bebês e crianças é essencial para a identificação da evolução clínica, assim como para o desenvolvimento de um cuidado de seguimento adequados (MOORE et al., 2017).

A síndrome congênita do ZIKV é reconhecida como um padrão de anomalias estruturais e funcionais secundárias a danos do sistema nervoso central, redução do volume intracraniano e lesões do sistema nervoso periférico. Ademais, um fenótipo significativamente diferente é observado nos exames de neuroimagens, considerando

as descrições prévias de casos de microcefalia. As crianças com síndrome congênita do zika vírus apresentam danos cerebrais associados a comprometimento de leve a severo, podendo ocorrer atrofia leve e calcificações cerebrais, assim como em outros casos, podem estar presentes malformações severas, tais como ausência de tálamo e lisencefalia (FRANÇA, et al., 2016; MELO et al., 2016).

Dentre as alterações cognitivas, sensoriais e motoras descritas, várias ocorrem também em outras infecções congênitas. No entanto, cinco características são raramente observadas em outros agravos, sendo atribuídas principalmente ao ZIKV: microcefalia grave com colapso parcial do crânio, córtex cerebrais finos com calcificações subcorticais, cicatrizes maculares e manchas pigmentares focais da retina, contraturas congênitas, hipertonia acentuada precoce e sintomas de envolvimento extrapiramidal. Além disso, já foram descritas outras características de alterações clínicas, tais como crises mioclônicas, hiporreflexia, hipotonia cervical, paralisia do diafragma e fechamento prematuro da fontanela anterior (MOORE et al., 2017; MELO et al., 2016).

Costelo et al. (2016), ao definir características da síndrome congênita do zika vírus, em artigo da Organização Mundial de Saúde descreveu, além da microcefalia, desproporção craniofacial, de espasticidade, convulsões, irritabilidade e disfunção cerebral, incluindo dificuldades na alimentação, anormalidades oculares, e alterações detectadas em exames de neuroimagem como calcificações, alterações corticais e ventriculomegalia.

Restrição de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer foram relatados. Melo et al. (2016) descrevem a associação de crescimento fetal restrito e a ocorrência de calcificações em cérebro, tronco cerebral e cerebelo, na síndrome congênita do ZIKV.

A microcefalia severa (com medidas abaixo de três desvio-padrão) pode vir acompanhada de *FBDS (Fetal Brain Disruption Sequence)*. O *FBDS* é um fenótipo caracterizado por sobreposição de ossos cranianos, proeminência occipital, pele do couro cabeludo redundante e prejuízo neurológico severo. Citam-se a desproporção craniofacial com depressão dos ossos cranianos frontal e parietal, observados sobrepostos, como frequentes achados em fetos comprometidos (MOORE et al., 2017).

Segundo a revisão de Moore et al. (2017), três grandes séries de casos abrangendo 35, 48 e 104 crianças com suspeita primária de síndrome congênita do zika vírus, apresentaram dois terços de bebês com microcefalia severa e em uma recente série de casos, a maioria das crianças com provável infecção congênita pelo ZIKV apresentou desproporção craniofacial (95,8%), depressão biparietal (83,3%), proeminência occipital (75%) e excesso de pele nugal (47,9%). A partir dos estudos, não são obtidos subsídios suficientes para a estimativa de proporção da ocorrência do fenótipo FBDS entre as crianças com microcefalia severa com infecção provável ou confirmada pelo ZIKV.

**Quadro1**- Alterações congênicas descritas pelos autores, supracitados, associadas ao ZIKV.

<b>ALTERAÇÕES CONGÊNITAS</b>	
<b>Categorias</b>	<b>Alterações</b>
<b>Morfologia craniana</b>	<b>Microcefalia</b> (MOORE et al., 2017, FRANÇA et al., 2016, MELO et al., 2016)
	<b>Desproporção craniofacial</b> (BRASIL, 2017a, MOORE et al., 2017, COSTELLO et al., 2016)
	<b>Macrocrania</b> (BRASIL, 2017a)
	<b>Depressão biparietal</b> (MOORE et al., 2017)
	<b>Proeminência occipital</b> (MOORE et al., 2017)
<b>Cerebrais/Sistema nervoso central</b>	<b>Calcificações subcorticais, gânglios da base e tronco cerebral</b> (MOORE et al., 2017, MELO et al., 2016); <b>calcificações de área talâmica</b> (MELO et al., 2016); <b>calcificações de várias regiões</b> (MLAKAR et al., 2016)
	<b>Afinamento cortical</b> (MOORE et al., 2017, MLAKAR et al., 2016)

	<b>Giros anormais</b> (MOORE et al., 2017, MELO et al., 2016)
	<b>Hipoplasia ou ausência de corpo caloso</b> (MOORE et al., 2017, MELO et al., 2016, MLAKAR et al., 2016)
	<b>Mielinização diminuída</b> (MOORE et al., 2017)
	<b>Hipoplasia do vermis cerebelar, hipoplasia cerebelar</b> (MOORE et al., 2017, MLAKAR et al., 2016, MELO et al., 2016)
	<b>Redução de volume cerebral,</b> (MOORE et al., 2017, MELO et al., 2016, FRANÇA et al., 2016)
	<b>Ventriculomegalia</b> (MOORE et al., 2017)
	<b>Lisencefalia</b> (MELO et al., 2016)
	<b>Hidrocefalia</b> (MELO et al., 2016)
	<b>Tronco cerebral delgado</b> (MOORE et al., 2017)
<b>Oculares</b>	<b>Atrofia coriorretiniana,</b> (MOORE et al., 2017)
	<b>Manchas pigmentares focais retinianas</b> (MOORE et al., 2017), <b>manchas retinianas pigmentares perilesionais</b> (MELO et al., 2016).
	<b>Cicatriz coriorretiniana macular</b> (MELO et al., 2016)
	<b>Estrabismo,</b> (MELO et al., 2016)
	<b>Atrofia/anomalia de nervo óptico</b> (MOORE et al., 2017)
	<b>Microftalmia</b> (MOORE et al., 2017, MELO et al., 2016)
	<b>Coloboma</b> (MOORE et al., 2017)
	<b>Catarata</b> (MOORE et al., 2017, MELO et al., 2016)
	<b>Calcificações intraoculares</b> (MOORE et al., 2017)
<b>Contraturas</b>	<b>Pé torto congênito</b> (MOORE et al., 2017)
	<b>Luxação de quadril</b> (MOORE et al., 2017)
	<b>Luxação de joelhos</b> (MOORE et al., 2017)
	<b>Artrogripose</b> (BRASIL, 2017a, DUARTE et al., 2017, MOORE et al., 2017, MELO et al., 2016).

### 2.4.1 Comprometimento cerebral e do sistema nervoso central

As alterações cerebrais patológicas severas associadas às crianças com infecção provável ou confirmada, observadas em neuroimagens, apresentam semelhanças com o quadro de citomegalovírus congênito. A distribuição das calcificações intracranianas é a principal diferença, apresentando-se subcortical no ZIKV e periventricular no citomegalovírus. Em alguns casos de ZIKV observam-se calcificações também no gânglio da base e tronco cerebral. O processo de calcificação cerebral é resultante de morte celular, seja por mecanismo de necrose ou apoptose ou ambos (MOORE et al., 2017).

Além de calcificações, são descritas outras alterações como redução severa de volume intracraniano, espaços de fluidos aumentados (ventricular e extra axial), afinamento cortical acentuado com padrões de giros anormais (mais consistentes com polimicrogiria), hipoplasia ou ausência do corpo caloso, mielinização diminuída, e hipoplasia do vermis cerebelar (MOORE et al., 2017).

Melo et al. (2016), em um estudo abordando 11 neonatos com síndrome congênita do ZIKV no Brasil, descreveram que todos apresentaram danos cerebrais, citando microcefalia, redução de volume cerebral, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar e de corpo caloso, lisencefalia com hidrocefalia, sendo a atrofia cerebral associada à microcefalia, a alteração mais comum encontrada em exames de ultrassonografia abdominal e transvaginal. Vários casos de polidrâmnio foram observados e associados a distúrbios de deglutição, resultantes de danos cerebrais. As crianças com comprometimento severo pela SCZ apresentaram tronco cerebral delgado, levando à impossibilidade de respiração normal ao nascimento e óbito dentro de poucas horas.

Este estudo cita, ainda, que foram observados calcificação difusa em parênquima subcortical, em todos os bebês, e, em áreas talâmicas, ventriculomegalia, lisencefalia, paquigiria (isto é, cérebros lisos com sulcos e giros reduzidos), sendo descrições de Maklar et al. 2016, detectados em neurosonografia fetal e ressonância magnética, em estudo da associação de microcefalia e ZIKV.

Dessa forma, corrobora, na maior parte da descrição do fenótipo, com o autor mencionado acima, Moore et al. (2017), cujo estudo caracteriza o padrão de anomalias relacionadas à síndrome congênita do ZIKV. Considerando as diferentes descrições de fenótipos, pode-se inferir que há correspondência entre elas e que as mesmas são complementares entre si. A atrofia cerebral e as alterações relacionadas aos distúrbios migratórios neuronais são pontos em comum nas crianças com SCZ. A presença de córtex cerebral reduzido também é bastante frequente. Achados como hipoplasia de cerebelo e vermis cerebelar com consequente aumento de fossa posterior, calcificações em várias regiões cerebrais e hipoplasia de corpo caloso são achados comuns e característicos (MOORE et al., 2017; MELO et al., 2016; MLAKAR, 2016).

As alterações cerebrais podem ser detectadas em exames como tomografia computadorizada e ressonância magnética. É possível a detecção de algumas dessas alterações em ultrassonografia obstétrica. Em casos de bebês com microcefalia severa, a realização de ultrassonografia transfontanelar torna-se difícil devido à fontanela anterior se apresentar pequena ou fechada (MOORE, et al., 2017).

Os danos cerebrais são decorrentes de lesões celulares diretas, sendo o vírus zika vivo ou o seu RNA já identificados em tecido cerebral de crianças com microcefalia. As células progenitoras neurais foram identificadas como o alvo primário dos vírus ZIKV em modelos experimentais; neurônios imaturos também foram observados em menor proporção; neurônios pós-migratórios primariamente intermediários sofreram apoptose. Esses achados apoiam a lesão direta das células neurais pelo ZIKV e sugerem a interrupção dos neurônios imaturos existentes, bem como a diminuição da proliferação e a migração prejudicada devido à perda de células progenitoras (HONEIN, 2018).

#### **2.4.2 Comprometimento ocular**

A síndrome congênita do zika vírus apresenta também anomalias estruturais oculares, que diferem das outras infecções congênitas, associados, principalmente às crianças com microcefalia, expostas ao vírus no primeiro trimestre de gestação. As alterações mais prevalentes são atrofia coriorretiniana, manchas pigmentares focais da retina e

atrofias/anomalias do nervo óptico. Citam-se ainda microftalmia, coloboma, catarata e calcificações intra oculares, sendo menos frequentes. A atrofia coriorretiniana é precedida pela coriorretinite, essas características e as manchas retinianas são especificidades da síndrome congênita do zika vírus, o que a difere das demais infecções congênitas (MOORE et al., 2017).

Melo et al (2016) citaram ainda a ocorrência de microftalmia, catarata, cicatriz coriorretiniana macular e manchas pigmentares perilesionais. Dentre o desenvolvimento neurológico, relacionado às manifestações oculares, as principais alterações são estrabismo, ocasionado por comprometimento de músculos abdutores e oculomotores e perda de reflexos fotomotores e consensuais, em bebês com síndrome congênita do ZIKV. A patogênese das lesões oftalmológicas é desconhecida, mas provavelmente guardam relação com danos celulares diretos ou sequela inflamatória (MOORE et al., 2017).

#### **2.4.3 Contraturas congênicas e artrogripose**

As contraturas congênicas também podem estar presentes dentre as alterações ligadas à síndrome, podendo apresentar-se de forma variada entre os bebês acometidos. Ocorre o comprometimento de uma ou mais articulações (artrogripose), distais ou proximais, em membros superiores ou inferiores. O pé torto congênito é um exemplo dessas alterações e segundo revisão de Moore et al (2017), considerando três dos estudos abordados, foi relatada a incidência desse achado, isolado, em 14; 10,4 e 3,8;%. Já a artrogripose ocorreu em 11; 10,4 e 5,6% dos casos confirmados ou prováveis de zika congênito.

Houve ainda um estudo envolvendo 104 crianças, em que 7 delas (6,7%), apresentaram artrogripose, sendo 5 com infecção congênita pelo zika vírus provável e 2 confirmados. Dessas, 6 crianças eram microcefálicas (com perímetro cefálico abaixo de dois desvios padrão) e todas apresentaram luxação de quadril, alteração já estimada previamente por outros autores em 30 a 40% dos casos com artrogripose de variadas etiologias e 3/7 de luxação total ou parcial de um ou os dois joelhos. Melo et al 2016, em seu estudo sobre síndrome congênita pelo ZIKV, descreve também a ocorrência de artrogripose, denominando-a FADS (sequência de deformação de

acinesia fetal) (MOORE et al., 2017; MELO et al., 2016).

O mecanismo que leva às contraturas, comprometimentos articulares, não estão bem estabelecidos, no entanto, já foram descritos alguns mecanismos neurogênicos, envolvendo comprometimento da medula espinhal, de neurônios motores e a interação entre esses dois fatores. Um estudo abordou 7 crianças com artrogriposes, em que foi realizada ressonância magnética, em 4 delas, o resultado foi compatível com lesões superficiais e profundas da medula espinhal. Outra pesquisa descreveu um feto com infecção pelo ZIKV, com comprometimento de tronco cerebral e também medular, caracterizando a “degeneração Walleriana”, não foi descrita artrogripose, apesar de haver relato de redução de movimentação fetal. Estudos prévios com descrição de casos com *FBDS* não citaram a presença de artrogripose, associação que ocorreu em infecções congênicas de outras etiologias (MOORE et al., 2017). Melo et al 2016, através de estudo histopatológico de um bebê com quadro característico de FADS, descreve a interferência do ZIKV no processo migratório de neurônios motores (MELO et al., 2016).

Nada é definitivo a respeito do atendimento adequado às mães eventualmente afetadas por esta infecção e do encaminhamento correto de suas crianças. As indicações de acompanhamento necessitam ser reavaliadas e atualizadas continuamente. A emergência em saúde pública relacionada ao ZIKV é peculiar, apresentando comprometimentos a longo prazo e repercussão social. Os serviços de saúde se estruturam com atendimento psicossocial para os bebês com comprometimentos relacionados ao ZIKV e suas famílias (DUARTE et al., 2017; COSTELLO et al., 2016).

## **2.5 Outras alterações relacionadas à exposição ao ZIKV**

Orofino et al, 2018 descreveu alterações de malformações cardíacas, detectadas ao exame de ecocardiograma em bebês expostos ao ZIKV durante a gestação, sendo citados forame oval patente, persistência de ducto arterioso, defeitos de septo ventricular e atrial, regurgitação tricúspide fisiológica, hipertensão arterial pulmonar, hipertrofia ventricular esquerda, estenose fisiológica de ramo pulmonar. 40% das crianças avaliadas apresentaram alguma alteração cardíaca, prevalência considerada

alta em relação à distribuição na população em geral, no entanto sem severidade e necessidade de intervenções imediatas.

Um estudo de Cavalcanti et al. (2017), envolvendo 103 crianças com suposta síndrome congênita do ZIKV, também detectou alterações cardíacas por meio de ecocardiograma. Foi descrita a taxa de 13,5% de malformações consideradas doenças cardíacas, principalmente alterações de septos ventriculares (8%) e atriais (5%), todos sem repercussão hemodinâmica, com exceção de um caso de um bebê com grande defeito do septo ventricular membranoso, que evoluiu com dispnéia. Foram detectados 45 crianças com forame oval patente e 16 com persistência de ducto arterioso, entretanto não foram considerados achados patológicos. A prevalência das malformações cardíacas foi quase três vezes maior que a encontrada na população geral. Considerando que a síndrome congênita da rubéola apresenta várias semelhanças com a síndrome do zika, as alterações de malformação cardíaca podem ser consideradas uma diferença entre elas (CAVALCANTI et al., 2017).

Um estudo envolvendo dados da Colômbia e do Panamá, sugeriram que os sistemas cardíaco, genitourinário e digestivo podem ser também afetados pelo ZIKV durante a gestação (COSTELLO et al., 2016).

### **3 JUSTIFICATIVA**

O município de Belo Horizonte apresentou um cenário de circulação sustentada de zika vírus em seu território, com maior concentração de casos em 2016, atingindo a população em geral, e conseqüentemente as gestantes, grupo este de maior vulnerabilidade clínica, considerando a exposição fetal ao vírus e o risco potencial de teratogenicidade. Considerando esse contexto, é de grande relevância a realização de estudos que elucidem as repercussões à saúde da população, em especial das crianças expostas ao zika durante o seu desenvolvimento embrionário e fetal.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar as repercussões clínicas da exposição ao ZIKV durante a gestação, em bebês nascidos e acompanhados no Sistema Público de Saúde de Belo Horizonte.

### **4.2 Objetivos específicos**

Estimar a incidência de síndrome congênita do ZIKV em conceptos de gestantes infectadas.

Estimar a incidência de diferentes alterações clínicas congênitas em neonatos expostos ao ZIKV durante a gestação.

Descrever as condições clínicas ao nascimento, principais alterações na fundoscopia, exames de imagem e testes de triagem neonatal de neonatos expostos ao ZIKV durante a gestação.

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 Local e participantes**

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva com análise de prontuários eletrônicos e físicos das gestantes residentes em Belo Horizonte, MG, com infecção por zika vírus, confirmada no período de 2016 e 2018, por exames laboratoriais de RT-PCR (reação em cadeia de polimerase com transcrição reversa em tempo real) em soro e/ou urina, por exames sorológicos e por vínculo clínico-epidemiológico e consulta aos prontuários de seus respectivos bebês, acompanhados na rede municipal do Sistema Único de Saúde.

### **5.2 Critérios de inclusão**

Foram incluídas no estudo as gestantes com confirmação de infecção pelo vírus zika e seus bebês, que se encontravam em acompanhamento nos Centros de Saúde da rede de Atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte e no Ambulatório de Neurologia Pediátrica do Hospital Odilon Behrens, referência para o acompanhamento das crianças expostas ao zika durante a gestação, sendo ambos pertencentes à Rede de Saúde Pública Municipal.

### **5.3 Critérios de exclusão**

As gestantes e respectivos bebês, que não apresentavam cadastro no sistema municipal, de prontuários eletrônicos (SISREDE) ou cujos prontuários não apresentavam registros das informações abordadas das principais variáveis de interesse, como dados sobre o parto e condições ao nascimento. Situação geralmente relacionada aos indivíduos que realizaram o acompanhamento na rede suplementar de saúde.

### **5.4 Procedimentos**

Os casos de gestantes com infecção confirmada pelo zika vírus foram obtidos por meio de extração de dados do SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação).

Foram consideradas gestantes com infecção confirmada aquelas que apresentavam RT-PCR para ZIKV positivo, sorologia IgM positiva para ZIKV ou que foram confirmadas a partir de critério clínico-epidemiológico do Ministério da Saúde. Na impossibilidade de realização de confirmação laboratorial específica ou para casos com resultados laboratoriais inconclusivos, é preconizada a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição espacial dos casos confirmados (BRASIL, 2019).

A partir dos dados de identificação das gestantes com infecção confirmada para ZIKV, foi realizada a busca de informações clínicas das gestantes e seus respectivos bebês no prontuário eletrônico (SISREDE) da Prefeitura de Belo Horizonte.

As variáveis de interesse do estudo foram os dados sobre o trimestre gestacional à infecção, o tipo de desfecho gestacional, idade gestacional do desfecho, intercorrências ao nascimento, presença de microcefalia e/ou outras malformações congênitas, presença de síndrome congênita do zika vírus, APGAR e resultado de exames de triagem neonatal (teste da orelhinha (triagem auditiva neonatal ou de emissões otoacústicas evocadas), fundo de olho, ultrassonografia transfontanelar) preconizados para estas crianças.

A variável **síndrome congênita do Zika vírus** foi definida como RN exposto ao Zika (ou seja, cuja mãe apresentava infecção confirmada pelo zika e que apresentava uma ou mais das seguintes alterações: alterações cranianas (microcefalia, desproporção craniofacial); alterações cerebrais (calcificações, alterações corticais e atrofia cerebral), alterações em membros (artrogripose, contraturas), ou alterações oculares (estrabismo e alterações retinianas), descritas como típicas pelo CDC (Centers for Disease Control na Prevention, Congenital Zika Syndrome & Other Birth Defects, 2020), e que tem servido de parâmetro em diversos outros estudos de avaliação de malformações congênitas pelo ZIKV. As demais alterações citadas pelos autores, até o momento não definidas como clássicas, também foram encontradas nesse estudo, foram descritas á parte, dada a relevância clínica (BRASIL, 2017a; DUARTE et al., 2017; MOORE et al., 2017; FRANÇA et al., 2016; MELO et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; COSTELLO et al., 2016)

O **perímetro cefálico dos neonatos** foi aferido mediante a técnica definida pelo Ministério da Saúde, conforme descrição a seguir:

**Recém-nascido com até 48 horas de vida:**

Segundo recomendações da OMS, os RNs, seja pré-termo ou a termo, devem ter a circunferência da cabeça medida nas primeiras 24h de vida, utilizando como referência a tabela Intergrowth. Caso a circunferência da cabeça não possa ser medida durante as primeiras 24 horas, deve ser medida até 48 horas de vida. (BRASIL, 2017a)

**Criança após 48 horas de vida:**

a) **Criança pré-termo (idade gestacional menor que 37 semanas de gestação ao nascer)** Nessa situação o PC deve ser medido e interpretado por meio da curva de crescimento da InterGrowth, de acordo com a idade e sexo, até completar as 64 semanas de idade corrigida, ou seja, a idade gestacional no nascimento somada às semanas de vida da criança.

b) **Criança a termo (idade gestacional maior ou igual a 37 semanas de gestação ao nascer)** O PC deve ser medido e interpretado por meio das curvas de crescimento da OMS, de acordo com a idade e sexo. (BRASIL, 2017a)

A informação sobre microcefalia foi obtida por meio da revisão dos prontuários clínicos. Foi considerada microcefalia quando havia registro deste achado na evolução clínica do bebê a qualquer momento, podendo este registro ter sido feito ao nascimento ou em consultas posteriores de avaliação com a neurologia ou por profissional da equipe de Atenção Primária. Posteriormente esta informação foi comparada com a obtida no Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP). A RESP é um sistema eletrônico de banco de dados desenvolvido pelo Ministério da Saúde para o monitoramento integrado de vigilância e atenção à saúde de condições relacionadas às infecções durante a gestação, identificadas no pré-natal, parto e puericultura. Neste sistema são realizadas as notificações de ocorrência de microcefalia e/ou outras malformações congênitas e o registro de informações de dados pessoais, clínicos e epidemiológicos que possibilitam a investigação e o encerramento dos casos com confirmação ou descarte dos mesmos.

A RESP possui um campo específico que consta a informação de microcefalia e outro campo no qual a vigilância epidemiológica encerra o caso. Casos em que havia registro em prontuário, mas foi encerrado como descartado na RESP não foram considerados como microcefalia neste estudo.

Cabe ressaltar que os parâmetros recomendados para **definição de microcefalia** apresentaram variações ao longo do tempo. Inicialmente, em novembro de 2015, foi adotada a medida mais sensível de 33 cm para ambos os sexos, considerando como referência as crianças a termo (37 ou mais semanas de gestação). Em dezembro de 2015, reduziu-se a medida de referência do perímetro cefálico para 32 cm para crianças a termo de ambos os sexos. Finalmente, em março de 2016, uma definição padrão internacional para microcefalia de RN a termo foi abaixo de 31,5 cm para meninas e abaixo de 31,9 cm para meninos. Em agosto de 2016, a OMS recomendou aos países que adotassem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de InterGrowth para ambos os sexos (<https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>). A partir da análise desta tabela, definia-se como microcefalia a circunferência cefálica menor que dois desvios-padrão abaixo da média para a idade e sexo do indivíduo. (BRASIL, 2017a)

**A confirmação da microcefalia e/ou outras alterações congênitas** para fins deste estudo se deu a partir da análise do banco RESP (Registro de Eventos de Saúde Pública) do Ministério da Saúde, onde são notificados os casos de bebês detectados com malformações. Nesse sistema são inseridos os dados pessoais e informações clínicas pertinentes à investigação e encerramento dos casos. Os critérios de fechamento dos casos de microcefalia passaram por modificações ao longo do período (**anexo 1**). Neste estudo, microcefalia foi considerada confirmada/provável quando foi encontrada registro de microcefalia em prontuário e o caso foi encerrado na RESP como: (1) Caso confirmado como recém-nascido com microcefalia sugestiva de estar relacionada à infecção por vírus Zika ou (2) Caso provável de microcefalia sugestiva de estar relacionada à infecção congênita pelo vírus Zika ou (3) Caso confirmado de infecção congênita sem identificação etiológica ou (4) Caso provável de infecção congênita sem identificação etiológica ou (5) Caso confirmado de infecção congênita pelo vírus Zika ou (6) Caso confirmado de infecção congênita por TORCH+Zika (coinfecção) ou (7) Caso provável de infecção congênita por

STORCH+Zika (coinfecção).

Para os casos em que as informações não foram encontradas nos prontuários eletrônicos, foi feita busca ativa de prontuários físicos no ambulatório de Neurologia Pediátrica Zika e Chikungunya do Hospital Municipal Odilon Behrens, referência para o acompanhamento das crianças expostas ao ZIKV durante a gestação. A partir dessa busca, de um total prévio de 274 gestantes e seus conceptos, foi realizada a exclusão de 15 indivíduos, devido aos prontuários não terem sido localizados ou não haver registros minimamente sobre o parto e condições do neonato ao nascimento.

### **5.5 Análise dos dados**

Os dados foram digitados em planilha Excel e foi realizada a análise descritiva das variáveis e apresentação da média/mediana, proporção das variáveis categóricas, distribuição por idade gestacional de exposição e comparação de variáveis entre o grupo com microcefalia e sem microcefalia.

### **5.6 Aspectos éticos**

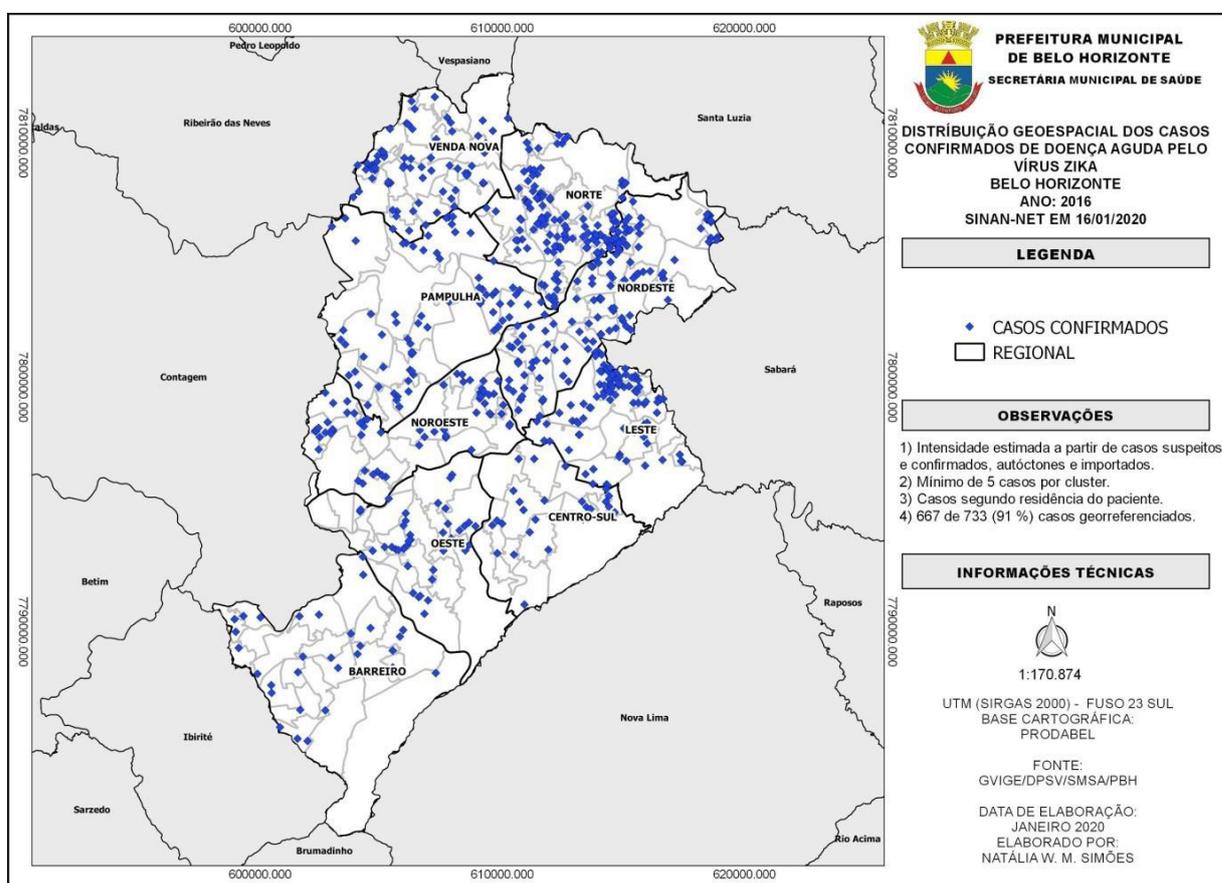
O estudo respeitou as normas éticas definidas pela resolução da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) nº 466/2012 e o projeto foi aprovado pelo CEP da UFMG e da PBH de acordo com o parecer consubstanciado de nº CAAE 66147317.5.3001.5140. Não foi necessária obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido por tratar-se de análise de dados secundários. A confidencialidade foi resguardada pelos pesquisadores que excluíram o nome ou qualquer outro dado de identificação dos participantes do banco de dados antes da análise.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Contexto epidemiológico no município

De, 2016 a 2018, foram confirmados um total de 760 casos de zika de residentes do município de Belo Horizonte, sendo 733 (96,5%) em 2016. Os distritos sanitários com maior incidência foram Norte, com 161 casos e Nordeste com 142 casos, representando 39,8% do total e evidenciando maior circulação no vetor norte do município. Dentre os casos confirmados, 274 (36%) eram gestantes.

**Figura 2.** Distribuição geoespacial dos casos confirmados de zika vírus em Belo Horizonte, ano 2016.



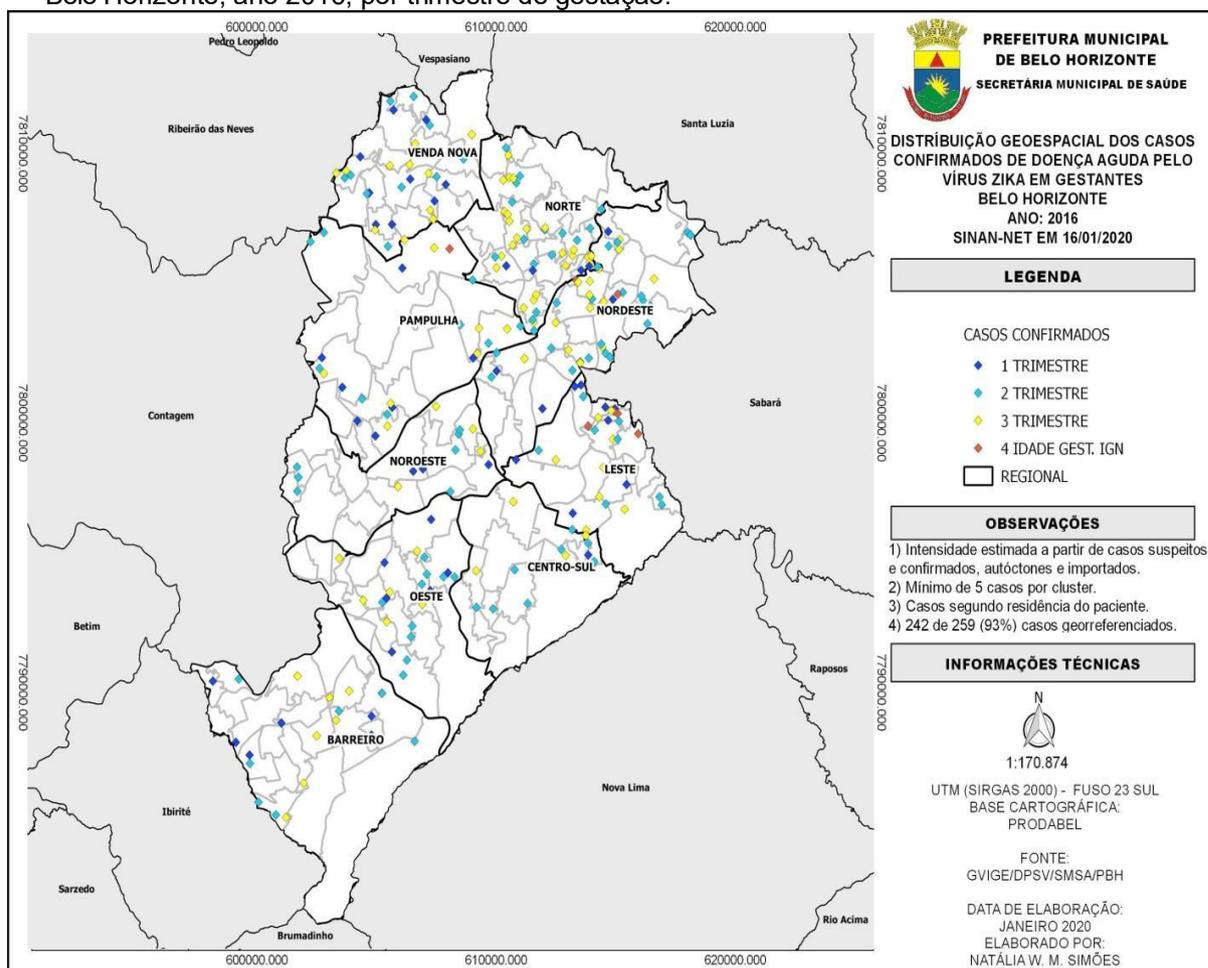
Fonte: SINAN/CIEVS/GVIGE/DPSV/SMSA/PBH

**Tabela 1-** Casos suspeitos de zika quanto ao ano de notificação e distrito sanitário**CASOS NOTIFICADOS COM SUSPEITA DE ZIKA, RESIDENTES EM BELO HORIZONTE**

<b>Ano</b>	<b>2016</b>		<b>2017</b>		<b>2018</b>	
<b>Distrito de Residência</b>	<b>Total de notificações</b>	<b>Casos confirmados</b>	<b>Total de notificações</b>	<b>Casos Confirmados</b>	<b>Total de notificações</b>	<b>Casos Confirmados</b>
<b>Barreiro</b>	105	37	13	2	13	2
<b>Centro Sul</b>	76	29	19	2	4	0
<b>Leste</b>	154	99	9	6	15	0
<b>Nordeste</b>	247	141	15	1	10	0
<b>Noroeste</b>	135	71	16	7	7	0
<b>Norte</b>	266	159	7	1	5	1
<b>Oeste</b>	143	42	19	2	5	2
<b>Pampulha</b>	171	76	7	0	7	2
<b>Venda Nova</b>	218	77	21	2	6	0
<b>Ignorado</b>	10	2	1	0	1	0
<b>Total</b>	<b>1525</b>	<b>733</b>	<b>127</b>	<b>23</b>	<b>73</b>	<b>7</b>

Fonte: SINAN/CIEVS/GEVIGE/DPSV/SMSA/PBH/GAL-FUNED

**Figura 3.** Distribuição geoespacial dos casos de gestantes confirmados de zika vírus em Belo Horizonte, ano 2016, por trimestre de gestação.



Fonte: SINAN/CIEVS/GEVIGE/DPSV/SMSA/PBH

**Tabela 2-** Gestantes suspeitas de zika segundo ano de notificação e distrito sanitário**GESTANTES NOTIFICADAS COM SUSPEITA DE ZIKA, RESIDENTES EM BELO HORIZONTE**

<b>Ano</b>	<b>2016</b>		<b>2017</b>		<b>2018</b>	
<b>Distrito de Residência</b>	<b>Total de notificações</b>	<b>Casos confirmados</b>	<b>Total de notificações</b>	<b>Casos Confirmados</b>	<b>Total de notificações</b>	<b>Casos Confirmados</b>
<b>Barreiro</b>	79	25	13	2	10	2
<b>Centro Sul</b>	36	13	11	1	2	0
<b>Leste</b>	54	29	7	4	12	0
<b>Nordeste</b>	80	42	14	1	10	0
<b>Noroeste</b>	58	17	6	1	3	0
<b>Norte</b>	85	53	5	0	2	0
<b>Oeste</b>	69	25	16	2	4	1
<b>Pampulha</b>	50	24	7	0	4	0
<b>Venda Nova</b>	79	31	19	1	4	0
<b>Ignorado</b>			1		1	
<b>Total</b>	<b>590</b>	<b>259</b>	<b>99</b>	<b>12</b>	<b>52</b>	<b>3</b>

Fonte: SINAN/CIEVS/GEVIGE/DPSV/SMSA/PBH/GAL-FUNED

De um total de 274 gestantes com confirmação de infecção pelo ZIKV durante o período estudado, foram incluídas no estudo 259 gestantes, sendo que 15 foram excluídas do estudo, devido à ausência de acompanhamento na rede SUS de Belo Horizonte e consequente ausência de informações clínicas no prontuário eletrônico. 244 foram infectadas em 2016, 12 em 2017 e 3 no em 2018.

## **6.2 Gestantes infectadas e desfechos gestacionais**

A mediana de idade no momento do início dos sintomas foi de 27 anos, sendo a idade mínima de 17 e a máxima de 45 anos. Em relação ao trimestre gestacional, 19% das

pacientes iniciaram sintomas no primeiro trimestre, 40% no segundo, 39% no terceiro e 2% de trimestre indeterminado (ver tabela 3).

**Tabela 3** - Gestantes infectadas por trimestre de infecção e desfecho gestacional

INFECÇÃO E DESFECHO GESTACIONAL									
MEDIANA DE IDADE À INFECÇÃO 27 ANOS	TOTAL DE GESTANTES 259		DESFECHO						
			ABORTOS		NATIMORTOS		NASCIDOS VIVOS		TOTAL
TRIMESTRE DE INFECÇÃO	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Geme- lares
PRIMEIRO	50	19	5	10	0	-	45	90	
SEGUNDO	104	40	0	-	1	1	103	99	
TERCEIRO	101	39	0	-	2	2	99	98	
INDETERMINADO	4	2	0	-	0	-	6	100	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>259</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>253</b>	<b>97</b>	<b>261</b>

Fonte: Prontuários consultados no sistema SISREDE

A mediana de idade no momento do início dos sintomas foi de 27 anos, sendo a idade mínima de 17 e a máxima de 45 anos. Em relação ao trimestre gestacional, 19% das pacientes iniciaram sintomas no primeiro trimestre, 40% no segundo, 39% no terceiro e 2% de trimestre indeterminado (ver tabela 3).

Exames laboratoriais foram realizados em 86% das gestantes e 14% dos casos foram fechados por critério clínico-epidemiológico. A confirmação dos casos em 71% das gestantes foi feita por meio da detecção de RNA no soro por RT-PCR, sendo as demais: sorologia IGG 5%, RT-PCR em urina em 3%, RT-PCR em soro e urina 2%, RT-PCR em soro e sorologia IGG 1%, sorologia IGM 1%, RT-PCR em soro e sorologia IGM dengue 1%, RT-PCR zika e dengue em soro 0,8%, RT-PCR em urina e sorologia IGG 0,4% e sorologia IGM e IGG 0,4%.

O número de conceptos foi de 261, havendo dois gemelares. Houve abortamento em 2% das gestações, todos associados à infecção no primeiro trimestre gestacional.

Dentre os conceptos, 3 foram natimortos, e 253 foram nascidos vivos, correspondendo a 1% e a 97%, respectivamente. Entre os 3 natimortos, 2 (66%) foram relacionados à infecção no terceiro trimestre e 1 (33%) no segundo trimestre. Considerando-se a distribuição de perda fetal por trimestre de infecção, todos (n= 5) os abortos aconteceram no primeiro trimestre e houve 1 natimorto no segundo e 2 no terceiro trimestre (ver tabela 3).

Dentre os partos, a maioria foi parto normal, 49%, seguido de parto cesárea, 45%. A informação sobre via de parto não foi registrada em prontuários de 6% das gestantes.

### 6.3 Nascidos vivos, malformações e repercussões ao nascimento

A microcefalia ao nascimento foi notificada em 16 casos (,6%), apresentando uma mediana de perímetro cefálico de 29,9 cm. Destes, 6 foram encerrados pela Vigilância Epidemiológica como infecção congênita confirmada (38%), 3 (19%) foram fechados como provável infecção congênita, 6 infecção congênita descartada (38%), e 1 caso não foi notificado na RESP sendo aqui considerado como ignorado para fins de confirmação da microcefalia.

Considerando-se todos os bebês expostos, a incidência de detecção de microcefalia ao nascimento, conforme o trimestre de infecção foi de 18% no primeiro, 3% no segundo e 4% no terceiro e a distribuição dos casos prováveis e confirmados foi de 13%, 2% e 1%, respectivamente.

**Tabela 4-** Notificação de microcefalia ao nascimento por trimestre de infecção

<b>MICROCEFALIA AO NASCIMENTO POR TRIMESTRE DE INFECÇÃO</b>		
<b>NASCIDOS VIVOS</b>	<b>MICROCEFALIA</b>	<b>%</b>
<b>253</b>	<b>16</b>	<b>6</b>
<b>TRIMESTRE</b>		
<b>PRIMEIRO</b>	8	50
<b>SEGUNDO</b>	3	19
<b>TERCEIRO</b>	4	25
<b>INDETERMINADO</b>	1	6

Fonte: Prontuários consultados no sistema SISREDE

Entre os nove casos confirmados e prováveis de microcefalia, 5 confirmados (83%) foram expostos ao ZIKV no primeiro trimestre de gestação e 1 no segundo; cada um dos 3 casos prováveis foram expostos a um trimestre gestacional. A proporção de casos confirmados e prováveis por trimestre gestacional de exposição foi de 67% no primeiro trimestre, 22% no segundo trimestre e 11% no terceiro trimestre (ver tabela 4).

Além de microcefalia, foram detectadas outras malformações cranianas, sendo 3 (1%) bebês com macrocrania e 4 (1,6%) com desproporção craniofacial (BRASIL, 2017; MOORE et al, 2017; COSTELLO et al., 2016).

Outras alterações congênicas foram detectadas. A descrição destas alterações está na tabela 5 agrupadas nas seguintes categorias: alterações de morfologia craniana, alterações cerebrais, alterações oculares, contraturas de membros e alterações cardíacas. (tabela 5)

Considerando os bebês nascidos vivos, 34 bebês (13%) apresentaram pelo menos uma alteração congênita (quadro 1), sendo que 20 (8%) apresentaram pelo menos uma alteração relacionada ao fenótipo da síndrome congênita do zika vírus (tabela 6).

**Tabela 5-** Alterações congênicas segundo agrupamento por sistemas/categoria

<b>ALTERAÇÕES CONGÊNITAS POR SISTEMAS/CATEGORIA</b>	
<b>BEBÊS COM PELO MENOS UMA ALTERAÇÃO CONGÊNITA (n=34)</b>	
<b>Morfologia craniana (n=19)</b>	
Microcefalia ao nascimento	16
Microcefalias confirmadas e prováveis	9
Macrocefalia	3
Desproporção craniofacial	4
<b>Alterações cerebrais (n=11)</b>	
Sangramento	2
Calcificação	9

Alteração cortical	6
Atrofia cerebral/ redução volumétrica de encéfalo	6
<b>Alterações oculares (n=6)</b>	
Estrabismo	3
Alterações retinianas	3
<b>Contraturas (n=6)</b>	
Pé torto	3
Tortuosidade de membros inferiores/ es/assimetria com alteração de movimento/subluxação/luxação	4
<b>Alterações cardíacas (n=14)</b>	
Persistência de canal arterial	7
Insuficiência tricúspide	2
Forame oval patente	7
Coarctação de aorta	1
Comunicação intra-atrial	1
Comunicação intra-ventricular	1
<b>Outros (n=8)</b>	
Laringomalácia	1
Cisto renal	3
Dilatação pielocalicinal	1
Cisto esplênico	1
Cisto broncopulmonar	2
Polidactilia	2
Síndrome de West	2

Fonte: Prontuários consultados no sistema SISREDE

\*A somatória pode ser maior que o número total porque alguns indivíduos apresentaram mais de uma alteração.

**Tabela 6-** Alterações congênitas características de zika congênito de acordo com o trimestre gestacional de infecção

**ALTERAÇÕES CONGÊNITAS CARACTERÍSTICAS DE ZIKA CONGÊNITO QUANTO AO TRIMESTRE GESTACIONAL DE INFECÇÃO (N=20)**

Trimestres	Microcefalia ao nascimento	Microcefalias confirmadas e prováveis	Alterações corticais e/ou calcificações cerebrais	Alterações oftalmológicas	Contraturas	Hipertonia
<b>Primeiro</b>	8	6	7	2	3	1
<b>Segundo</b>	3	2	0	0	0	0
<b>Terceiro</b>	4	1	1	1	1	0
<b>Indeterminado</b>	1	0	1	0	1	0
<b>Total</b>	16	9	9	3	5	1

Fonte: Prontuários consultados no sistema SISREDE

Nove das 16 crianças notificadas com microcefalia ao nascimento (56%) nasceram com outras alterações congênitas, sendo desproporção crânio facial (4), pé torto 2, mão em garra 1, membros inferiores curtos 1, abdução do quadril limitada 1, artrogripose múltipla 1, luxação\subluxação de quadril 2, coxa valga 1, persistência de canal arterial 5, aumento de câmaras cardíacas direitas 1, comunicação intraventricular 1, forame oval patente 3, dilatação pielocalicinal congênita 1, doença renal policística 1, baixa implantação de orelha 1, cisto broncopulmonar 1, criptorquidia 1. Com exceção dos últimos quatro itens, todas as malformações estavam presentes em casos confirmados e prováveis, ou seja 78% destes casos tiveram microcefalia e outras malformações.

Os bebês que não apresentam microcefalia, mas apresentaram outras alterações congênitas (n=32), foram expostos ao ZIKV no primeiro (37,5%), segundo (25%) e terceiro (37,5%) trimestres.

Entre os 9 bebês com microcefalia, 33% (n=3) apresentaram persistência de canal arterial, 22% (n=2) forame oval patente, 11% (n=1) comunicação interventricular e 11% (n=1) aumento de câmara cardíaca direita. Foram detectadas alterações

cardíacas em 56% (n=5) bebês dentre os microcefálicos e considerando o total de expostos ao ZIKV, 6% (n=15) tiveram malformações cardíacas e estas foram encontradas em 4% (n=9) dos bebês sem microcefalia.

Dentre os casos de bebês com microcefalia houve 78% de nascimento a termo (nascidos entre 37 e 41 semanas), ficando à exceção apenas dois casos, sendo um pré-termo e um com idade gestacional ignorada. Dentre estes bebês, foi observado registro de APGAR de 56% dos casos, sendo todos os valores normais (maior ou igual a 7).

Considerando os 244 bebês sem microcefalia, 93 tiveram o exame de APGAR registrado em prontuário, sendo 8 (9%) com valores abaixo do valor de referência (7 ou mais), ao primeiro minuto de vida e valor normal, ao quinto minuto. Os demais 85 bebês apresentaram índice de APGAR normal ao nascimento. 220 (91%) nasceram a termo, 17 (7 %) pré-termo e 6 (2%) pós-termo.

Considerando o total de conceptos expostos ao zika durante a gestação, foram observados 20 tipos de intercorrências ao nascimento, em 14% dos bebês (n=36), sendo mais prevalente a icterícia neonatal com 39% dos casos (n=14), seguido de 19% (n=7) de padrão respiratório alterado, 14% (n=5) de hipotonia, 11% (n=4) de sepse e 10% (n=4) de bradicardia e. A parada cardiorrespiratória, a convulsão, a hipertensão pulmonar, a hipoglicemia, o parto com distorcia e a distorce de ombro com lesão de plexo braquial ocorreram, sendo cada uma delas em 6% (dois neonatos). A pneumonia, a bronquiolite, o clônus, a meningite, pequena hemorragia peridiscal inferior ocular, a plaquetopenia, a taquicardia e a sucção débil em 3% (um neonato). Foram detectados 4 casos de sífilis congênita dentre os bebês expostos ao ZIKV, todos tratados ao nascimento e sem microcefalia ou outras alterações congênitas.

Os bebês sem microcefalia apresentaram 13% (n=31) de intercorrências. Contudo, entre os casos com microcefalia, dois bebês (22%) apresentaram intercorrências ao nascimento, sendo um com convulsão e outro com padrão respiratório ineficaz e clônus. Um caso não notificado, inicialmente com suspeição de sífilis congênita, posteriormente descartada, mas com características de infecção por zika vírus, apresentou sepse, parada cardiorrespiratória, meningite e icterícia.

#### **6.4 Exames de triagem neonatal**

Considerando os bebês sem microcefalia, foi registrado um total de 40 resultados de ultrassonografia transfontanelar e apenas 5% (n=2) foram considerados alterados; do total de 45 exames de triagem auditiva neonatal, registrados em prontuário, 20% (n=9) se encontravam alterados e os demais considerados normais. Entre as fundoscopias registradas para 40 bebês, apenas 5% (n=2) tiveram resultado alterado.

Considerando os 9 bebês confirmados para microcefalia e infecção congênita, foram detectados 56% (n=5) de resultados de ultrassonografia transfontanelar, sendo todos alterados. As descrições dos exames foram observadas em dois destes exames: assimetria ventricular e discreta colpocefalia, ventriculomegalia.

Foram observados registros de exames de triagem auditiva neonatal de 67% (n=6) bebês com microcefalia, destes sendo 33% de alterados (n=2) e 67% normais (n=4).

Foram analisados registros de fundoscopia de 78% (n=7) bebês confirmados, sendo 71% (n= 5) normais e 29 % (n=2) alterados, sendo retinocoroidose difusa e disco óptico pequeno. Foi realizado mapeamento de retina destas duas crianças, sendo observados alteração pigmentar difusa tipo sal e pimenta com lesões hiperpigmentadas em periferia, arcadas vasculares com áreas de vasos fantasmas sem hemorragias ou exsudatos, disco óptico corado, limites precisos e escavação fisiológica, alterações retinianas compatíveis com infecção por zika vírus em uma criança e cicatriz de retinocoroidite em arcada e palidez temporal de disco óptico em outra.

#### **6.5 Exames neurológicos de imagem**

Dentre as crianças com microcefalia, todas apresentaram alterações cerebrais detectadas em exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, são elas calcificação, alteração cortical, atrofia cerebral/ redução volumétrica de encéfalo. A calcificação cerebral esteve presente em todas as referidas crianças, 67% destas apresentaram alterações corticais e alterações volumétricas de encéfalo. Foram detectados registros de ultrassonografia transfontanelar de 56% das crianças

com microcefalia, sendo todos com resultado alterado, foram encontradas duas descrições, constando alterações morfológicas de ventrículo: assimetria ventricular e ventriculomegalia, além de discreta colpocefalia.

## **7 DISCUSSÃO**

### **7.1 Contexto epidemiológico no município**

A quase totalidade de casos de zika notificados em Belo Horizonte ocorreu no ano de 2016, no qual houve uma epidemia deste agravo no município, seguindo o padrão epidêmico observado em nível nacional. Considerando este ano, a incidência de zika geral foi de 29 casos confirmados/ 100.000 habitantes e 130 casos confirmados/ 10.000 gestantes residentes em Belo Horizonte, representando importante circulação de ZIKV. A incidência geral de casos prováveis de zika no Brasil, neste ano, foi de 96 casos/100.000 habitantes, sendo 95/100.000 no Sudeste e 67/100.000 em Minas Gerais (BRASIL, 2017b).

Dentre os casos confirmados no município de Belo Horizonte, 36,1% eram gestantes, essa proporção significativa se deve aos critérios de indicação de testagem diagnóstica para zika. Os LACEN (Laboratório Central de Saúde Pública), vinculados ao Ministério da Saúde, realizavam à época os testes apenas para gestantes com exantema. A pouca disponibilidade de kits diagnósticos levou o Ministério da Saúde a priorizar a testagem deste público que representava o grupo de maior risco, devido à exposição fetal ao vírus e possibilidade de malformações.

### **7.2 Gestantes infectadas e desfechos gestacionais**

O estudo incluiu um grande quantitativo de gestantes (n=259) e seus respectivos conceptos. As gestantes estavam, em sua maioria, na fase adulta jovem (mediana 27 anos) e foram infectadas por zika predominantemente no segundo e terceiro trimestres de gestação, dados que corroboram com os resultados descritos por Oliveira et al 2016, que acompanharam uma coorte de 60 gestantes zika positivo em Belém, e observaram uma mediana de 26 anos de idade das gestantes e média de 20 semanas gestacionais à infecção.

A maior parte dos diagnósticos foi feito por RT-PCR (71%), o qual é considerado teste de melhor acurácia para a detecção do vírus, sendo o padrão-ouro para confirmação de infecção por ZIKV. O critério clínico-epidemiológico foi utilizado para fechamento

de 14% dos casos. Esta definição de confirmação de caso é recomendada pelo sistema nacional de vigilância, durante períodos epidêmicos, realizando-se a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição espacial dos casos confirmados (BRASIL, 2019). Dentre as mães cujos bebês foram classificados como microcefalia (n=9), 67% tiveram confirmação de zika por RT-PCR de soro e 33% foram confirmadas por sorologia IGG.

Os desfechos gestacionais observados foram partos e abortos. Houve abortamento em 2% das gestações, todos associados à infecção no primeiro trimestre gestacional e 1% de natimortos, predominantemente associados segundo trimestre. Hoen et al, 2018 descreveram ocorrência de 5% de casos em que a gestação evoluiu para abortos e natimortos, em estudo de coorte prospectivo de 546 gestantes com zika confirmado por exame de PCR, e Brasil et al, 2016 descreveram 7% de morte fetal, sendo 2% de natimortos, correspondente aos achados do presente estudo. Neste último, foi realizada a comparação com um grupo de gestantes zika negativo e a proporção de morte fetal foi a mesma.

Segundo o SIM (Sistema de Informação de Mortalidade), (2016), a relação à incidência de perdas fetais por trimestre de infecção, Belo Horizonte apresentou um percentual menor, 10, 1 e 2% no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente, quando comparado ao estudo de casos fluminenses, com os valores de 25, 3 e 6 %. Comparando-se com os dados de morte fetal (abortos e natimortos) entre o total geral de 1,45% em BH, em 2016, e 3% das gestações com exposição ao zika, há aparentemente um incremento de perda fetal. Essa proporção de perda fetal associada à ZIKV apresenta distribuição semelhante às notificações de perdas relacionadas às síndromes congênitas em geral registradas entre os anos de 2015 a 2019 (BELO HORIZONTE, 2016; VARGAS et al., 2016; BRASIL, 2020).

Dentre as vias de parto, a maioria foi parto normal, 49%. Segundo o DATASUS – SINASC (Sistema de Informações de Nascidos Vivos), (2016), a incidência anual de parto normal em Minas Gerais foi de 42,9% e a de parto cesárea de 57,1% e de Belo Horizonte foi de 55% normal e 45% cesárea. A proporção de tipo de parto observada em estudo de casos de microcefalia de Pernambuco foi de maioria de normais

(67,5%). Dessa forma, a exposição gestacional ao zika parece não alterar a via de parto (VARGAS, et al., 2016).

### **7.3 Nascidos vivos, malformações e repercussões ao nascimento**

Foi observada incidência de 6% de microcefalia ao nascimento, sendo 56% classificados como casos de infecção congênita confirmada ou infecção congênita provável, de etiologia provável por ZIKV. Observa-se proporção relevante de descarte de casos, realizado durante o acompanhamento dos bebês na Atenção Primária e Rede Complementar, podendo guardar relação com os critérios iniciais de definição de casos de microcefalia, os quais se mostravam mais sensíveis para uma melhor captação de possíveis casos a partir do nascimento. Pesquisa que abordou o acompanhamento de gestantes com zika confirmado por PCR até o nascimento, em territórios franceses nas Américas observou uma frequência de 5,8% de microcefalia ao nascimento, número similar ao encontrado nesta pesquisa (HOEN et al., 2018). Um estudo realizado com casos notificados de microcefalia ao nascimento na Paraíba demonstrou 55% de confirmação após análise do banco RESP e 26% das crianças após seguimento (KROW-LUCAL et al., 2018).

A maioria dos casos confirmados e prováveis foi relacionada à exposição do concepto no primeiro trimestre de gestação. No entanto, ocorreu também quando a gestante apresentou infecção nos demais semestres. Foram realizados exames para as outras STORCH em 78% dos casos confirmados e prováveis, sendo estas etiologias descartadas. A incidência de microcefalia detectada ao nascimento foi predominantemente ligada à infecção no primeiro trimestre, assim como os casos confirmados, correspondendo à literatura, como no estudo americano sobre malformações associadas possivelmente ao ZIKV de Honein et al. (2017) e estudo de casos de Guiana Francesa, Guadalupe e Martinica de Hoen et al. (2018).

A maioria dos bebês com microcefalia confirmados e prováveis nasceram a termo (78%), apresentando uma proporção menor, quando comparados aos dados da população total de nascidos vivos de Belo Horizonte em 2016, com 88% de nascidos a termo. No entanto, 11% destes bebês nasceram pré-termo, valor idêntico à distribuição na população geral, segundo o SINAN-NET SES MG. Ressalta-se que a

idade gestacional de um caso entre o referido grupo foi ignorada. Entre as crianças sem microcefalia 92% nasceram a termo e 5% pré-termo. Comparando-se os bebês nascidos pré-termos entre o grupo com microcefalia e o sem esta malformação e com os dados de nascimentos em geral em Belo Horizonte, há uma aparente redução de idade gestacional ao nascimento. Dos 6 casos descartados, 5 (83%) foram pré-termo, fato que pode ter contribuído para a presença de menor perímetro cefálico e notificação ao nascimento. Um destes bebês foi considerado pequeno para idade gestacional simétrico.

Vargas et al. (2016) apresentaram em estudo descritivo, dos primeiros casos de microcefalia confirmados de Recife, Pernambuco, a mediana do índice de APGAR, de nove no 1º minuto de vida e de dez no 5º minuto, reiterando os valores registrados nos casos de Belo Horizonte, dentro dos parâmetros considerados normais, representando as boas condições de vitalidade fetal ao nascimento. As medianas de perímetro cefálico ao nascimento dos casos notificados (29,9 cm) e dos casos confirmados e prováveis (29,6 cm) foram semelhantes ao autor citado, que relatou mediana de 29 cm.

As crianças sem microcefalia com registro de APGAR, apresentaram 9% de valores abaixo da normalidade ao primeiro minuto e todos valores normais ao quinto minuto. Considerando-se os dados do SINAN NET, no ano de 2016 7% dos bebês nascidos vivos em Belo Horizonte tiveram um valor abaixo da referência ao primeiro minuto e 1% valores abaixo ao quinto minuto, apresentando semelhança de tendência entre a população geral e as crianças expostas ao ZIKV. O estudo de casos de Hoen et al. 2018 descreveu APGAR abaixo da média esperada em 1,5% dos nascimentos.

A detecção de outras malformações cranianas nos bebês expostos ao ZIKV, sendo macrocrania e desproporção craniofacial, corresponderam às características fenotípicas descritas no Guia de Vigilância e Atenção do Ministério da Saúde (2017), o estudo de caracterização de anomalias relacionadas ao ZIKV de Moore et al. (2017) e a pesquisa de Costello et al. (2016) que abordou a definição da síndrome congênita associada ao ZIKV.

Os bebês com microcefalia apresentaram uma frequência quase quatro vezes maior de intercorrências ao nascimento, comparados aos demais sem esta malformação. Citam-se hidronefrose, convulsões, hidrocefalia, paralisia cerebral, padrão respiratório ineficaz, sepse, parada cardiorrespiratória, meningite e icterícia.

A prevalência de outras alterações congênitas nos casos de bebês tanto com microcefalia notificada, quanto confirmada e provável foi alta, corroborando com a literatura atual que cita a ampla repercussão do ZIKV. A incidência de malformações em geral foi de 13%, e as relacionadas ao fenótipo do zika congênito 8%. Hoen et al. (2018) descreveu 7% de síndrome congênita do zika vírus, corroborando a tendência. Um estudo americano que acompanhou 250 gestantes com ZIKV confirmado e as malformações congênitas relacionadas, de Reynolds et al. (2017) observou 10% de alterações ao nascimento, sendo similar aos achados do presente estudo.

As outras alterações congênitas em bebês sem microcefalia não estiveram aparentemente relacionadas predominantemente a um trimestre gestacional específico, reiterando os resultados descritos por Brasil et al. (2016) em estudo relacionado às repercussões congênitas em 182 gestantes do Rio de Janeiro. No entanto, a proporção da referida pesquisa, foi consideravelmente maior, sendo descrito o valor de 42%, três vezes maior que o observado em Belo Horizonte. Esta relevante diferença é possivelmente relacionada à metodologia em que os autores realizaram exames neurológicos de imagem em todos os bebês expostos ao zika (BRASIL et al., 2016).

Entre os bebês com microcefalia 33% (n=3) apresentaram persistência de canal arterial, 22% (n=2) forame oval patente, comunicação interventricular 11% (n=1), aumento de câmara cardíaca direita (n=1). Foram detectadas alterações cardíacas em 56% (n=5) dentre os microcefálicos e considerando o total de expostos ao ZIKV, 6% tiveram malformações cardíacas e estas foram encontradas em 4% (n=9) dos bebês sem microcefalia. Com exceção do aumento de câmara cardíaca, as alterações foram também descritas no estudo de Cavalcanti et al. (2017), que realizou ecocardiograma em uma série de casos de SCZ e na análise de crianças expostas ao ZIKV de Orofino et al. (2018). Ambos consideraram a prevalência alta em relação à distribuição na população geral.

#### **7.4 Exames de triagem neonatal**

Quando analisados os resultados de exames de triagem neonatal do grupo de bebês sem microcefalia e do grupo com microcefalia e quando estes são comparados entre si, observam-se diferenças de proporção de alterações detectadas. O ultrassom transfontanela demonstrou alterações de morfologias cerebrais em 100% dos casos com microcefalia e em 5% dos casos sem esta malformação. Dentre os resultados da triagem auditiva neonatal observou-se 33% de alterações nos bebês com microcefalia e 20% nos outros bebês. Em relação à fundoscopia, os achados demonstraram 29% de alterações dentre as crianças com microcefalia e 5% entre as demais.

O estudo de revisão caracterização de anomalias relacionadas ao ZIKV de Moore et al. (2017) citam as alterações nos exames de emissão otoacústica e o comprometimento auditivo detectados nos bebês, podendo chegar a uma perda sensorial profunda. Contudo observam-se diferenças de proporção entre o presente estudo (33%) em crianças com microcefalia e os dados citados dos autores em questão (6 e 9%). Comprometimentos oftalmológicos, incluindo perda visual importante também foram relatados no estudo citado, compatíveis com esta pesquisa, incluindo os achados de manchas pigmentares retinianas. A publicação de Costello et al. (2016) no boletim da OMS, que abordou a definição da síndrome congênita associada ao ZIKV, também citou as anormalidades auditivas e visuais.

#### **7.5 Exames neurológicos de imagem**

A detecção de alterações cerebrais em exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética de bebês com microcefalia (calcificação, alteração cortical, atrofia cerebral/ redução volumétrica de encéfalo) corroboraram os achados de autores que delinearam os padrões de alterações relacionadas ao ZIKV, citados no presente estudo (MOORE et al., 2017; MELO et al., 2016; MLAKAR, 2016).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo tem como principal limitação o fato de ter como fonte principal dados secundários de prontuários e fichas de notificação, com registros heterogêneos e por vezes incompleto de informações clínicas. Entretanto, o cruzamento de várias fontes de dados secundários minimizou este impacto e permitiu a obtenção das informações necessárias para a quase totalidade dos casos. Este estudo também se limitou a descrever achados observados, não sendo conduzida uma análise estatística comparativa o que não permitiu a realização de inferências sobre a associação entre a presença de malformações e outras variáveis como idade gestacional. Optou-se por não fazer uma análise estatística dos eventos e apenas comparativa por termos detectados um pequeno número de casos com alterações significativas.

Considerando que a pesquisadora é referência técnica na Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, tendo como atribuição a organização dos fluxos assistenciais, envolvendo a linha de cuidado das gestantes com suspeita e/ou confirmação de zika e suas respectivas crianças, a pesquisa representa uma oportunidade de constantes adaptações e melhorias, agregando qualidade na assistência a esse público.

## 9 CONCLUSÃO

A incidência de alterações congênitas nos RN vivos expostos ao ZIKV durante a gestação foi de 13%, a maior parte delas correspondentes às já descritas na síndrome congênita do zika vírus. As principais alterações fenotípicas detectadas nas crianças com microcefalia expostas ao ZIKV foram as repercussões cerebrais (calcificações, alterações corticais e atrofia cerebrais), demonstrando o importante papel teratogênico e neurotrópico deste vírus. Alterações nos exames de triagem neonatal (ultrassonografia Transfontanela, fundoscopia e teste da orelhinha) foram frequentes nas crianças com microcefalia. Foram detectadas outras malformações, não consideradas como padrão da SCZ, como as malformações cardíacas, a maior parte delas em crianças com microcefalia.

O acometimento do RN ocorreu com maior frequência em bebês cujas mães se infectaram no primeiro trimestre de gestação, mas malformações congênicas ocorreram com a infecção em qualquer momento da gestação. Os bebês expostos ao ZIKV com microcefalia apresentaram um incremento de intercorrências e prematuridade ao nascimento, não parecendo haver alterações no tipo de parto e no índice de APGAR.

Em suma, observou-se importante repercussão clínica em crianças expostas ao zika durante a gestação em Belo Horizonte, com potencial impacto no desenvolvimento infantil e necessidade de acompanhamento e tratamentos específicos e multiprofissionais. Estudos extensivos ao longo da infância são necessários para análise de possíveis limitações e impactos no desenvolvimento infantil para melhor elucidação do potencial da doença e adequações de protocolos de assistência em saúde e estimulação.

## REFERÊNCIAS

- BALLE JR, J.F. Fetal infections and brain development. **Clinics in Perinatology**, p. 639-653. 2009.
- BELL, T. M.; FIELD. E. J.; NARANG. H. K. Zika virus infection of the central nervous system of mice. **Arch Gesamte Virusforsch**, v. 35, p.183-93, 1971.
- BELO HORIZONTE, Secretaria Municipal de Saúde. **Centro de Informações Estratégicas e Vigilância em Saúde (CIEVS)**. 2018.
- BELO HORIZONTE, Secretaria Municipal de Saúde, **SIM-Sistema de Informação de Mortalidade**, Diretoria de Promoção à Saúde e Vigilância Epidemiológica de Belo Horizonte. MG. 2016.
- BESNARD, M., et al. Evidence of Perinatal Transmission of Zika Virus. Rapid communications. French Polynesia, December 2013 And February 2014. **Eurosurveillance**, v.19, p. 13, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde; **Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL, Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Brasília, 2017a.
- BRASIL, Ministério da Saúde; **Saúde Brasil 2015/2016**. Uma Análise de Situação de Saúde e da Epidemia de Zika e por outras doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*. Ministério da Saúde, Brasil, 2017b.
- BRASIL, Ministério Da Saúde; The public health Emergency Operations Center report on microcephaly. Epidemiological Week 46 of 2015. **Brasília: Ministério da Saúde**. 1st edition - 2017 – electronic version.
- BRASIL, Ministério da Saúde; **Guia de Vigilância em Saúde**. 3 ed. 2019. BRASIL, Ministerio da Saude; **Boletim Epidemiológico 51**. jan 2020.
- BRASIL, P., et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. Preliminary report. **N Engl J Med.**, v. 375, n. 24, p. 2321-34, 2016.
- CAUCHEMEZ. S, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. **Lancet**, v.387, p.2125-32, 2016.
- CAVALCANTI, D. D., et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. **PLoS One**, v.12, p.20, n.4, 2017

COSTELLO, A., et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 6, p. 406, 2016.

DATASUS - **SINASC-Sistema de Informações de Nascidos Vivos**. 2016.

DRIGGERS, R.W., et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. **N Engl J Med.**, v. 374, p. 2142-51, 2016.

DUARTE, G. Challenges of Zika Virus Infection in Pregnant Women. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 6, p. 263-265, 2016.

DUARTE, G., et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women and Microcephaly. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro; 2017 May;39(5):235-248.

FRANÇA, G. V. A., et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 891-97, 2016.

FREITAS, B. P., et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. **JAMA Ophthalmol.** 9 fev. 2016.

Disponível  
em:

<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2491896> >. Acesso em: 18 abr. 2016.

HOEN, B., et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. **N Engl J Med.**, v. 378, v. 11, p. 985-994, 2018.

HONEIN, M. A., et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. **JAMA.**, v. 317, n. 1, p. 59-68, 2017.

HONEIN, M. A. Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection during Pregnancy. **N Engl J Med.**, v. 378, n. 11, p. 1055-56, 2018.

HUBÁLEK, Z.; RUDOLF. I.; NOWOTNY N. Arboviruses pathogenic for domestic and wild animals. **Adv Virus Res.**, v. 89, p. 201-75, 2014.

KROW-LUCAL, E. R., et al. Association and birth prevalence of microcephaly attributable to Zika virus infection among infants in Paraíba, Brazil, in 2015-16: a case-control study. **Lancet Child Adolesc Health.**, v. 2, p. 205-13, 2018.

MARTELETO, L. J., et al. Women's Reproductive Intentions and Behaviors during the Zika Epidemic in Brazil. **Popul Dev Rev.**, v. 43, n. 2, p. 199-227, 2017.

MARTINES, R.B., et al. Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses. **Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 65, n. 6, p. 159-60, 2016.

MEANEY-DELMAN, D., et al. Zika virus infection among U.S. pregnant travelers — August 2015–February 2016. **Mortal Wkly Rep.** v. 65, n. 8, p. 211-4, 2016.

MELO, A. S. O., et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. **JAMA Neurol.** v. 73, n.12, p. 1407-16, 2016.

MLAKAR, J., et al. Zika virus associated with microcephaly. **N Engl J Med.** v. 374, p. 951-8, 2016.

MOORE, C. A., STAPLES, J. E., DOBYNS, W.B, et al. Congenital Zika Syndrome: Characterizing the Pattern of Anomalies for Pediatric Healthcare Providers. **JAMA Pediatr.** v.171, n. 3, p. 288-295, 2017.

MUSSO. D.; KO. A.; BAUD. D. Zika Virus Infection — After the Pandemic. **N Engl J Med.**, v. 382, n. 2, p.1444-57, 2019.

CDC. NATIONAL CENTER ON BIRTH DEFECTS AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Congenital Zika Syndrome & Other Birth Defects. 2020. Disponível em <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zikasynndromebirthdefects.html>.

NIELSEN-SAINES, K., Brasil, P., Kerin, T. et al. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. **Nat Med**, v. 25, n.8, p. 1213-17, 2019.

OLIVEIRA, C.S., et al. Acompanhamento de gestantes com confirmação laboratorial de infecção pelo vírus Zika na região metropolitana de Belém, Estado do Pará, Brasil: dados preliminares. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 7, n. esp, p. 209-11, 2016.

OLIVEIRA, W. K., et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy — Brazil, 2015. **Morb Mortal Wkly Rep.** v. 65, n. 9, p. 242-7, 2016.

OROFINO, D. H. G., et al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. **PLoS Negl Trop Dis.** v. 12, n. 3, 2018.

PAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Epidemiological Alert - Zika virus infection.** 2015.a

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Epidemiological Alert. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the America.** 2015.b

POLEN, K. D. et al., Interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for men with possible Zika virus exposure — **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 67, n. 31, p. 868-71, 2018.

RASMUSSEN S.A., et al. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. **N Engl J Med 2016 Special Report.** v. 374, p. 1981-87, 2016.

REYNOLDS, M.R. et al. Vital signs: update on Zika virus–associated birth defects and evaluation of all U.S. infants with congenital Zika virus exposure — U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. **Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 66, n. 13, p. 366-73, 2017.

SCHULER-FACCINI, L., et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015. **Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 65, n. 3, p. 59-62, 2015.

TANG, H., et al. Zika virus infects human. Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. **Cell Stem Cell.** (Epub Ahead Of Print), v. 18, n. 5, p. 587-90, 2016.

TERZIAN, A. C. B., et al. Evidence of natural Zika virus infection in neotropical non-human primates in Brazil. **Sci Rep.** v.8, n.1, 2018.

VARGAS, A., et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 25, n. 4, p. 691-700, 2016.

VENTURA, C. V., et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 79, n. 1, jan/fev. 2016.

VENTURA, C. V., et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. **The Lancet**, v. 387, n. 10.015, p. 228, 16 jan. 2016.

## **ANEXO 1 - CRITÉRIOS DE ENCERRAMENTO DE CASOS**

### **Caso confirmado por critério laboratorial:**

#### **Parâmetro1:**

(Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC), Emergência de Saúde pública de Importância Internacional- ESPIL, março 2016.)

**Caso confirmado como recém-nascido com microcefalia sugestiva de estar relacionada à infecção congênita por STORCH:** caso notificado como microcefalia E que apresente diagnóstico laboratorial específico e conclusivo para sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus ou herpes simplex, identificado em amostras do RN e/ou da mãe.

**Caso confirmado como recém-nascido com microcefalia sugestiva de estar relacionada à infecção por vírus Zika:** caso notificado como microcefalia E que apresente diagnóstico laboratorial específico e conclusivo para Zika vírus, identificado em amostras do RN e/ou da mãe.

**Caso provável de microcefalia sugestiva de estar relacionada à infecção congênita pelo vírus Zika:** caso notificado, cuja mãe apresentou exantema durante a gravidez E que o RN apresente alterações sugestivas de infecção congênita por qualquer método de imagem E exames laboratoriais para STORCH negativos em amostras do RN e/ou da mãe.

**Caso descartado de microcefalia relacionada à infecção congênita:** Caso notificado como microcefalia com resultado normal (sem alteração sugestiva de infecção congênita) por qualquer método de imagem ou por critérios clínicos após investigação.

#### **Parâmetro 2:**

Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional- Procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira

infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. 2017.

**Caso confirmado de infecção congênita sem identificação etiológica:** Será considerado como confirmado, o caso notificado de recém-nascido, criança, feto ou natimorto que possuir exame de imagem com laudo descrevendo dois ou mais sinais e sintomas (em exame de imagem ou clínico) apresentados no **Quadro 2** a seguir, com relato de exantema ou febre sem causa definida durante a gestação E sem resultado laboratorial para STORCH+Zika, por falta ou erro na coleta da amostra da mãe ou do RN; OU com resultado laboratorial negativo ou inconclusivo para STORCH+Zika, realizados em amostra da mãe ou do RN, de acordo com os protocolos específicos para cada doença e disponibilidade dos testes.

**Caso provável de infecção congênita sem identificação etiológica:** Serão considerados como prováveis todos os casos notificados de RN, crianças, fetos ou natimortos que possuírem dois ou mais sinais e sintomas (em exame de imagem ou clínico) apresentados no Quadro 2, de mães SEM relato de exantema ou febre sem causa definida durante a gestação E sem resultado laboratorial para STORCH+Zika, por falta ou erro na coleta da amostra da mãe ou do RN; OU com resultado laboratorial negativo ou inconclusivo para STORCH+Zika realizados, em amostra da mãe ou do RN, de acordo com os protocolos específicos para cada doença e disponibilidade dos testes.

**Caso confirmado de infecção congênita pelo vírus Zika:** Será considerado como confirmado para síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, o caso suspeito com sinais e sintomas (em exames de imagens ou clínicos) sistematizados no quadro, nas seguintes condições: RN: Resultado positivo ou reagente para o vírus Zika no teste com melhor desempenho, em amostra do RN, se cumprida as exigências de qualidade para realização do teste (coleta até o 8o dia de vida, tipo de material, processamento etc.) E resultado negativo ou inconclusivo em pelo menos 1 STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV ou HSV) em amostra do RN ou da mãe (durante a gestação) E dois ou mais dos sinais e sintomas (em exame de imagem ou clínico) apresentados no quadro.

**Caso confirmado de infecção congênita por STORCH:** Será considerado como confirmado para síndrome congênita associada à infecção por algum STORCH, o caso suspeito com sinais e sintomas (em exames de imagem ou clínicos) sistematizados no quadro, preferencialmente para os casos notificados até as primeiras 48h de vida, nas seguintes condições: RN: Resultado positivo ou reagente para pelo menos 1 dos STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV ou HSV) em amostra do RN ou da mãe (durante a gestação) no teste com melhor desempenho, se cumprida as exigências de qualidade para realização do teste (momento da coleta, tipo de material, processamento etc.) E resultado negativo ou inconclusivo para Zika em amostra do RN E dois ou mais dos sinais e sintomas apresentados no quadro.

**Caso confirmado de infecção congênita por STORCH+Zika (coinfecção):** Será considerado como confirmado para síndrome congênita associada à infecção por STORCH+Zika, o caso suspeito com sinais e sintomas (em exames de imagem ou clínicos) sistematizados no quadro, preferencialmente para os casos notificados até as primeiras 48h de vida, nas seguintes condições: RN: Resultado positivo ou reagente para pelo menos 1 dos STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV ou HSV) em amostra do RN ou da mãe (durante a gestação) no teste com melhor desempenho, se cumprida as exigências de qualidade para realização do teste (momento da coleta, tipo de material, processamento etc.) E resultado positivo ou reagente para Zika em amostra do RN E dois ou mais dos sinais e sintomas (em exame de imagem ou clínico) apresentados no quadro.

**Caso provável de infecção congênita por STORCH+Zika:** Será considerado como provável todo caso notificado de mãe COM relato de exantema ou febre durante a gestação sem causa definida, nas seguintes condições: RN: Resultado inconclusivo para Zika em amostra do RN e resultado positivo ou reagente em amostra da mãe (durante a gestação) E resultado inconclusivo para pelo menos um STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV ou HSV) em amostra do RN e resultado positivo ou reagente para pelo menos um STORCH em amostra da mãe (durante a gestação) E dois ou mais dos sinais e sintomas clínicos apresentados no quadro.

**Caso inconclusivo de infecção congênita por STORCH+Zika:** Será considerado como inconclusivo todos os casos notificados em que não seja possível realizar a

Investigação etiológica, por motivo de recusa ou por não ser possível encontrá-lo após três tentativas E cujos resultados e informações disponíveis não permitam classificá-lo em outra categoria. Assim, o caso será classificado como inconclusivo com base no Termo de Recusa assinado pela família ou responsável legal, ou pela autoridade sanitária.

**Caso descartado de infecção congênita por STORCH+Zika:** É considerado descartado o caso notificado que cumpre a definição para notificação e que após investigação não se enquadrar nas definições de confirmado, provável, inconclusivo ou excluído/inativo.

**Caso excluído/inativo de infecção congênita por STORCH+Zika:** Para limpar a base de dados será classificado como excluído/inativo o registro que não cumprir qualquer definição de caso para notificação, que estiver duplicado ou for teste de digitação. Esse registro não deve ser contabilizado na série histórica.

## Principais achados relacionados à síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika.

Quadro 2 - Alterações mais comuns nascimento/primeiro mês de vida

ALTERAÇÕES MAIS COMUNS IDENTIFICADAS AO NASCER E DENTRO DO PRIMEIRO MÊS DE VIDA			
Alterações em exame de imagem	Alterações na visão ou audição	Alterações neurosensoriais	Achados clínicos dismorfológicos
Calcificações cerebrais	Alterações no mapeamento de retina	Alterações do tônus muscular	Microcefalia (- 2p)
Distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral	Lesão do epitélio retiniano, achados incomuns de pigmentação	Alterações de postura	Desproporção craniofacial
Predomínio fronto parietais do espessamento cortical	Lesões circulares atroficas da retina	Exagero dos reflexos primitivos	Deformidades Articulares e de membros
Polimicrogiria	Alterações de Nervo Óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar)	Hiperexcitabilidade	
Simplificação do padrão de giração/sulcação cerebral	Alteração da função visual	Hiperirritabilidade Crises epléticas	
Ventriculomegalia/Dilatação Ventricular	Avaliação da função auditiva	Dificuldade de sucção e deglutição	
Alterações do padrão de fossa posterior	Emissões otoacústicos	Disfagia	
Hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo, corpo caloso	BERA	Alterações de fundoscopia (retina e nervo óptico)	
		Movimentos oculares anormais	

Fonte: Extraído de Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional