



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS  
EXPOSTAS VERTICALMENTE AO VÍRUS ZIKA  
ASSINTOMÁTICAS AO NASCIMENTO E SUA RELAÇÃO COM O  
PERÍODO DE EXPOSIÇÃO DURANTE A GESTAÇÃO.**

**Laura de Medeiros Andrade**

**Rio de Janeiro  
Março de 2019**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS  
EXPOSTAS VERTICALMENTE AO VÍRUS ZIKA  
ASSINTOMÁTICAS AO NASCIMENTO E SUA RELAÇÃO COM O  
PERÍODO DE EXPOSIÇÃO DURANTE A GESTAÇÃO.**

**Laura de Medeiros Andrade**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para a obtenção de título de Mestre em Saúde da Criança e da Mulher.

Orientadora: Dra. Maria Dalva Barbosa Baker Méio  
Co-orientadora: Dra. Maria Elisabeth Lopes Moreira

**Rio de Janeiro  
Março de 2019**

Andrade, Laura de Medeiros.

Avaliação do neurodesenvolvimento de crianças expostas verticalmente ao vírus *Zika* assintomáticas ao nascimento e sua relação com o período de exposição durante a gestação / Laura de Medeiros Andrade. - Rio de Janeiro, 2019.

XI, 84f. f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

Orientadora: Maria Dalva Barbosa Baker Méio.

Co-orientadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira.

Bibliografia: f. 64-72

1. Zika vírus. 2. Transtornos do desenvolvimento. 3. Complicações infecciosas na gravidez. I. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus a oportunidade de finalizar um sonho e mais uma etapa da minha trajetória profissional e acadêmica.

Agradeço às minhas orientadoras – Dra. Maria Dalva Barbosa Baker Méio e Dra. Maria Elisabeth Lopes Moreira – pelos ensinamentos acadêmicos e de perseverança ao longo dos últimos dois anos.

Às professoras participantes da banca – Dra. Letícia Duarte Villela e Dra. Maura Calixto Cecherelli de Rodrigues – por se disponibilizarem a compor a banca deste trabalho, enriquecendo este estudo com suas considerações.

A todos os professores do curso de Pós-Graduação e membros da Secretaria Acadêmica, por compartilharem com seus alunos anos de experiência e estarem sempre dispostos a facilitar o método de ensino.

Aos queridos amigos da turma de mestrado pelo companheirismo e cumplicidade e aos amigos que, mesmo não inseridos neste contexto, se fizeram presentes e essenciais nesta caminhada. Aos colegas de plantão, pela compreensão nas trocas de turno e, em especial aos neonatologistas do Instituto Fernandes Figueira, por serem verdadeiros exemplos e eternos mestres. E, por fim, à minha família, em especial, pelo apoio e amor incondicionais.

**LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CDC – Centro de Controle de Prevenção de Doenças

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

SEVS – Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde

SZC – Síndrome da Zika Congênita

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**LISTAS DE TABELAS**

Tabela 1. Eventos principais do desenvolvimento do cérebro humano e o período de pico de ocorrência .....	17
Tabela 2. Informações perinatais da população estudada .....	42
Tabela 3. Médias dos escores Z das medidas antropométricas da população estudada nos momentos de nascimento e aos 12 meses de idade. ....	43
Tabela 4. Distribuição da frequência de ocorrência de infecção materna pelo vírus Zika e da positividade do PCR no neonato por trimestres de gestação .....	45
Tabela 5. Médias dos escores dos diferentes domínios nas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil 3ª Edição e seus subtestes na idade de avaliação .....	46
Tabela 6. Prevalência de escores anormais nos diferentes domínios avaliados pelas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil 3ª Edição aos 12 meses de idade .....	47
Tabela 7. Frequência de escores anormais nas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil 3ª Edição por trimestre em que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika, considerando o resultado anormal em qualquer dos domínios avaliados .....	48
Tabela 8. Avaliação dos escores Z das medidas antropométricas ao nascimento e aos 12 meses de vida de acordo com o resultado da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição .....	49

Tabela 9. Comparação dos escores da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição entre crianças expostas com infecção comprovada pelo PCR e crianças expostas sem infecção comprovada pelo PCR ..... 50

Tabela 10. Frequência dos escores anormais no domínio da Linguagem avaliado pelas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil 3ª Edição por trimestre em que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika .....51

Tabela 11. Comparação dos escores Z das medidas antropométricas ao nascimento e aos 12 meses entre crianças com escores normais e anormais na área da Linguagem ..... 52

**LISTAS DE FIGURAS**

FIGURA 1: FICHA DE COLETA DE DADOS 1 .....	73
FIGURA 2: TCLE – PÁGINA 1 .....	74
FIGURA 3: TCLE – PÁGINA 2 .....	75
FIGURA 4: TCLE – PÁGINA 3 .....	76
FIGURA 5: TCLE – PÁGINA 4 .....	77
FIGURA 6: TCLE – PÁGINA 5 .....	788
FIGURA 7: TCLE – PÁGINA 6 .....	79
FIGURA 8: TCLE – PÁGINA 7 .....	80
FIGURA 9: TCLE – PÁGINA 8 .....	81
FIGURA 10: PARECER DO CEP – PÁGINA 1 .....	82
FIGURA 11: PARECER DO CEP – PÁGINA 2 .....	83
FIGURA 12: PARECER DO CEP – PÁGINA 3 .....	84

## RESUMO

No início de 2015 uma epidemia do vírus Zika emergiu no Brasil e desde então se iniciou uma grande discussão sobre a síndrome congênita e o tipo de malformações que poderiam ocorrer nos fetos expostos. Existem escassas informações na literatura acerca dos seus impactos no médio e longo prazo e da relação da gravidade das alterações no desenvolvimento com o período em que a exposição ocorreu. Alguns neonatos se mostram assintomáticos ao nascimento e pouco se sabe sobre os danos neurológicos tardios. O objetivo deste projeto foi avaliar o neurodesenvolvimento destes lactentes expostos e assintomáticos, relacionando as alterações encontradas ao período gestacional em que ocorreu a exposição. Foi realizado um estudo prognóstico com uma coorte em seguimento que faz parte de um pré-projeto já aprovado pelo Comitê de Ética da instituição. A avaliação do neurodesenvolvimento dos lactentes foi realizada aos 12 meses de vida pela Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição e os resultados foram correlacionados com o trimestre gestacional em que houve exposição ao vírus. Foram incluídos no estudo 97 recém-nascidos e 36.1% deles apresentaram alterações de pelo menos um domínio avaliado, sendo que em 91,4% estas alterações corresponderam ao domínio da linguagem. Verificamos que houve uma distribuição homogênea dos escores anormais por trimestres de gestação, com uma discreta predominância nas infecções do primeiro trimestre. Observamos um maior comprometimento no domínio da linguagem com a média das pontuações no limite inferior de normalidade. Este achado pode ser um indicador de possível comprometimento cognitivo, reforçando a importância de um acompanhamento minucioso do neurodesenvolvimento destas crianças e o desenvolvimento de mais estudos que avaliem este comportamento no longo prazo.

*Palavras-chave: Zika vírus; Transtornos do Neurodesenvolvimento; Complicações Infeciosas na Gravidez.*

## ABSTRACT

An epidemic outburst of Zika virus emerged in Brazil in the beginning of 2015. With the emerging cases came a lot of discussion about its congenital syndrome and the type of malformations the fetuses could present. There is a small amount of data on the literature regarding the medium and long-term outcomes, and also of the correlation between the severity of the development abnormalities with the time of infection during pregnancy. Some Zika virus exposed newborns present a severe neurologic disability resulting in an important developmental delay. However, others were asymptomatic at birth and little is known regarding possible future neurological damages. The aim of this study was to analyze the neurodevelopment outcome on these exposed and asymptomatic newborns, correlating the abnormalities found with the time at which the exposition occurred in utero. A prognostic study was performed in a cohort that is being followed as part of a project already approved by the Ethics Committee of the institution. The newborns were evaluated at 12 months of life with the Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3<sup>rd</sup> Edition. The results were correlated with the gestational trimester in which the infection occurred. A total of 97 newborns were included on the study; 36.1% have presented involvement in at least one domain evaluated by the Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3<sup>rd</sup> Edition. From those affected infants, 91.4% presented some language delay. In conclusion, there was an even distribution of the abnormal scores when compared to the gestational period however, we could see a slight increase in the infection rate during the first trimester. We could also notice a bigger language involvement in our group of patients, since they showed an increasing of the abnormal score proportion within the normal range but closer to the inferior cut. This finding could be an indication of a future cognitive impairment, reinforcing the importance of a meticulous neurodevelopmental follow-up consults for this group of patients. It is also of great importance to encourage more studies that can access the long term consequences of the Zika virus infection.

*DeCS: Zika virus; Neurodevelopmental Disorders; Pregnancy Complications, Infectious*

**SUMÁRIO**

<b>LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>III</b>
<b>LISTAS DE TABELAS .....</b>	<b>IV</b>
<b>LISTAS DE FIGURAS .....</b>	<b>VI</b>
<b>SUMÁRIO .....</b>	<b>IX</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Justificativa .....</b>	<b>14</b>
<b>3. Objetivos .....</b>	<b>15</b>
3.1. Objetivo geral .....	15
3.2. Objetivos específicos.....	15
<b>4. Referencial Teórico .....</b>	<b>16</b>
4.1. Desenvolvimento cerebral durante o período gestacional e o primeiro ano de vida.....	16
4.2. Fatores socioeconômicos e familiares que influenciam o desenvolvimento da criança.....	22
4.3. Testes psicométricos.....	24
4.4. Infecção do feto pelo vírus Zika.....	27
4.5. Síndrome da Zika Congênita.....	29
<b>5. Hipótese .....</b>	<b>32</b>
<b>6. Material e métodos .....</b>	<b>33</b>
6.1. Desenho do estudo .....	33

6.2. População de estudo.....	33
6.3. Local de Estudo.....	34
6.4. Exposição.....	34
6.5. Desfecho .....	35
6.6. Método de avaliação .....	36
6.7. Fatores de confusão.....	37
6.8. Questões Éticas .....	39
6.9. Análise estatística .....	39
<b>7. Resultados .....</b>	<b>41</b>
<b>8. Discussão.....</b>	<b>53</b>
<b>9. Limitações do estudo.....</b>	<b>60</b>
<b>10. Conclusão .....</b>	<b>61</b>
<b>11. Considerações finais.....</b>	<b>62</b>
<b>12. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>64</b>
<b>13. Apêndices .....</b>	<b>73</b>
13.1. Instrumento para coleta de dados.....	73
13.2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	74
<b>14. Anexos.....</b>	<b>82</b>
14.1. Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	82

## 1. Introdução

O vírus Zika foi isolado pela primeira vez em abril de 1947 a partir do macaco Rhesus, na floresta Zika em Uganda <sup>(1)</sup> e, ao longo dos anos, a infecção de humanos pelo vírus Zika foi confirmada em diversos países na África e Ásia <sup>(2)</sup>, mostrando uma restrição geográfica durante os primeiros 60 anos após o descobrimento do vírus. No final de 2014 e início de 2015 foi relatado o primeiro surto de infecção no Brasil, especificamente nos estados do nordeste, e uma possível associação com o aumento do número de casos de microcefalia. Alertado pela Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde (SEVS), o Ministério da Saúde passou a investigar tal associação <sup>(3,4)</sup>. Em fevereiro de 2016 a Organização Mundial da Saúde (OMS) ratificou a associação e, em abril do mesmo ano, junto com o Centro de Controle de Prevenção de Doenças (CDC), esta relação causal foi confirmada <sup>(5-7)</sup>.

Neste contexto, uma nova entidade patológica foi aventada e denominada Síndrome da Zika Congênita; desde então, diversos estudos se propuseram a mapear este espectro clínico no período neonatal <sup>(8)</sup>. As características típicas da infecção congênita pelo vírus Zika incluem: baixo peso ao nascimento, polidramnia, anasarca, artrogripose, redundância de pele em couro cabeludo, associados à microcefalia e outras anormalidades neurológicas, tais como disfunção do tronco cerebral, lesões cerebrais, distúrbios de deglutição e outras múltiplas malformações <sup>(9)</sup>. Alguns estudos mostraram alterações oculares marcadamente presentes neste tipo de exposição vertical, como a atrofia macular e, mais recentemente, também

foram descritas lesões maculares e perimaculares com atrofia do nervo óptico (10,11).

Em 1971, foi criado o acrônimo TORCH que agrupou doenças infecciosas que afetam o feto através de uma apresentação clínica similar: toxoplasmose, outras (malária, doença de Chagas, parvovirose), rubéola, citomegalovírus e herpes simples. Quando a sífilis foi incluída neste grupo de doenças, o acrônimo passou a ser conhecido como TORCHS (12).

Já é sabido que nestas infecções congênicas o desfecho e a gravidade da infecção fetal dependem principalmente do período gestacional em que ocorreu a infecção materna. Sabe-se também que os neonatos expostos a esses agentes durante a gestação podem nascer assintomáticos e apresentarem manifestações tardias durante as diferentes fases da infância ou, até mesmo, durante a idade adulta (19).

Em face desta nova epidemia muito se tem discutido sobre os sintomas e as complicações perinatais da Síndrome da Zika Congênita. Entretanto, existem poucas informações disponíveis na literatura acerca dos seus impactos no médio e longo prazo, bem como sobre a relação entre a gravidade da manifestação clínica com o período gestacional em que a exposição ocorreu. Claramente os neonatos expostos a esta condição e que apresentam, ao nascimento, um comprometimento neurológico de tamanha magnitude como exposto anteriormente, apresentando microcefalia e as demais malformações neurológicas, evoluirão com um atraso importante e global no neurodesenvolvimento. Entretanto, alguns recém-nascidos expostos no período gestacional, mostram-se assintomáticos ao nascimento e pouco se tem descrito sobre danos neurológicos possíveis a médio e longo prazo.

Este estudo tem por objetivo avaliar e correlacionar o neurodesenvolvimento dos lactentes expostos ao vírus, mas que não apresentam sinais de síndrome congênita ao nascimento, com o período gestacional de exposição.

## 2. Justificativa

Durante o ano de 2016, os serviços de neonatologia se depararam com uma nova situação catastrófica de inúmeros casos de recém-nascidos microcéfalos e com outras malformações. Naquele momento, pouco se sabia a respeito da evolução da Síndrome da Zika Congênita e nem o que esperar dos neonatos expostos a este vírus durante a vida fetal. O Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, sendo uma unidade de assistência, ensino e pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), foi pioneiro no acolhimento destas mães e no acompanhamento de seus recém-nascidos no Rio de Janeiro, em paralelo ao grupo de pesquisadores do estado de Pernambuco.

No contexto desta nova epidemia, e tendo como referência outras síndromes infecciosas congênitas, analisar o acometimento dos fetos expostos de acordo com o período gestacional em que tal exposição ocorreu seria relevante na tentativa de determinar a possível gravidade do caso e direcionar um acompanhamento mais rigoroso tanto da mãe durante a gestação, quanto da criança no período neonatal e primeira infância.

Sabe-se que o acometimento neurológico é preponderante na infecção pelo vírus Zika e, desta forma, se faz essencial uma avaliação adequada e sistemática de todos os componentes do neurodesenvolvimento dos lactentes expostos verticalmente. Mapear possíveis alterações tardias nestas crianças por meio de um diagnóstico precoce contribuirá para um melhor acompanhamento pediátrico com intervenções terapêuticas mais eficazes, minimizando suas consequências e melhorando o prognóstico neurológico destes lactentes.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo geral**

Avaliar e correlacionar o neurodesenvolvimento dos lactentes expostos sem sinais de Síndrome da Zika Congênita ao nascimento com o período gestacional de exposição ao vírus.

#### **3.2. Objetivos específicos**

1. Avaliar as três grandes áreas do neurodesenvolvimento (cognição, motora e da linguagem) e suas subdivisões (motor fino e grosso, linguagem receptiva e expressiva) em lactentes expostos ao vírus Zika durante a gestação e assintomáticos ao nascimento.
2. Avaliar o padrão de crescimento do perímetro cefálico dos lactentes expostos ao vírus Zika durante a gestação e assintomáticos ao nascimento.
3. Verificar a associação entre o período gestacional em que houve a infecção pelo vírus Zika e os escores das avaliações do neurodesenvolvimento dos lactentes expostos ao vírus Zika durante a gestação e assintomáticos ao nascimento.

## **4. Referencial Teórico**

### **4.1. Desenvolvimento cerebral durante o período gestacional e o primeiro ano de vida**

O desenvolvimento cerebral é um processo que se inicia na terceira semana de gestação e se estende por toda a vida, envolvendo fatores moleculares de expressão genética e influências ambientais <sup>(13)</sup>. No período pré-natal, especificamente, rápidas mudanças ocorrem e os órgãos e sistemas que estão em formação ficam mais susceptíveis a fatores desorganizadores que podem levar a efeitos permanentes. O ritmo acelerado em que se desenvolve o cérebro fetal o torna especialmente vulnerável a essas exposições, aumentando o risco de psicopatologias e atrasos no desenvolvimento <sup>(14)</sup>.

Volpe (2008) descreveu alguns eventos principais do desenvolvimento do cérebro humano e o seu período de pico de ocorrência – como demonstrado na tabela 1 adaptada a seguir.

Tabela 1 – Eventos principais do desenvolvimento do cérebro humano e o período de pico de ocorrência.

<b>Evento Principal</b>	<b>Período de Pico de Ocorrência</b>
Neurulação Primária	3-4 semanas de gestação
Neurulação Secundária	4-7 semanas de gestação
Desenvolvimento Prosencefálico	2-3 meses de gestação
Proliferação Neuronal	3-4 meses de gestação
Migração Neuronal	3-5 meses de gestação
Organização	5 meses de gestação até anos após o nascimento
Mielinização	Do nascimento até anos após o nascimento

FONTE: Tabela adaptada do livro "Neurology of the Newborn"<sup>(15)</sup>.

Com base no exposto acima, podemos inferir que determinadas malformações do sistema nervoso fetal estão relacionadas a insultos ocorridos em momentos específicos do seu desenvolvimento. Desta forma, defeitos do tubo neural – como, por exemplo, anencefalia, encefalocele ou mielomeningocele – correspondem a desordens ocorridas durante a neurulação primária, ou seja, nas semanas iniciais da gestação. Sob o mesmo raciocínio, a agenesia do corpo caloso ocorre entre a nona e vigésima semana e as malformações cerebelares se desenvolvem entre o segundo e terceiro mês de gestação. Como exposto acima, os eventos seguintes da neurulação e do desenvolvimento prosencefálico são: a proliferação de neurônios do cérebro, a migração destes neurônios para locais específicos do sistema nervoso central, eventos organizacionais que resultam em circuitos intrincados

do cérebro humano e, finalmente, o envolvimento destes circuitos pela mielina – uma membrana neural específica. Esses eventos relacionados se iniciam no 2º mês de gestação e perduram até a vida adulta <sup>(14,15)</sup>.

Espera-se que desordens da proliferação neuronal sejam responsáveis por causar um maior impacto na função do Sistema Nervoso Central. Entretanto, seu impacto é dificilmente definido por exames neuropatológicos convencionais devido às dificuldades de se quantificar as populações neuronais mesmo quando se trata de uma desordem extrema a ponto de causar diminuições ou aumentos grosseiros do cérebro – como visto na microcefalia e macrocefalia.

A microcefalia pode ser dividida em dois termos gerais: microcefalia primária e secundária. A primária ocorre por causas familiares, teratogênicas (familiar, tóxico-metabólica ou infecciosa) e sindrômicas, e a secundária é decorrente de eventos destrutivos que se desenvolveram após a conclusão da proliferação neuronal cerebral (hipóxia-isquemia, causas metabólicas ou infecciosas) <sup>(15)</sup>.

Distúrbios da migração neuronal podem causar alterações na função neurológica que se manifestam clinicamente nos primeiros dias de vida, sendo a convulsão o sinal neurológico precoce mais frequente. A principal característica das desordens da migração neuronal é uma alteração do desenvolvimento giral, como por exemplo: esquizecefalia, lisencefalia, paquigiria e polimicrogiria. Algumas alterações, tal qual a hipoplasia ou agenesia do corpo caloso e a ausência do septo pelúcido podem acompanhar essas alterações, sendo um dado comum das desordens migratórias.

A formação sináptica ocorre de forma diferente dentre as regiões do cérebro humano. No córtex visual, a sinaptogênese é mais rápida entre o 2º e o 4º mês pós-termo e a máxima densidade sináptica é atingida em torno do 8º mês. Após esse período, inicia-se a eliminação de sinapses e, em torno do 11º mês, aproximadamente 40% delas foi perdida. No córtex frontal, a densidade máxima ocorre entre 15 a 24 meses de vida e sua perda se dá de forma mais lenta e gradual. Após os estágios de proliferação, migração neuronal e formação das coleções neuronais ocorre um processo de morte celular variável dentre as regiões neuronais, porém, de forma geral, em torno de metade de neurônios de determinada coleção morre antes da maturação final. Este processo é decorrente da expressão e transcrição de produtos de genes específicos que matam os neurônios e os fatores que ativam tal sistema de morte celular parecem se relacionar com a competição de neurônios por quantidades limitadas de fatores tróficos. Essa perda celular parece estar relacionada a um ajuste quantitativo das conexões entre as populações de neurônios e à eliminação de projeções aberrantes (refinamento das conexões sinápticas). A organização neural é refinada posteriormente por um segundo evento regressivo, conhecido por poda sináptica, onde ocorre a eliminação seletiva de processos neuronais e sinapses, cujos determinantes são semelhantes aos descritos para a morte celular. Por fim, a mielinização consiste na aquisição pelos axônios de uma membrana de mielina especializada e se inicia no segundo trimestre de gestação, propagando-se até a vida adulta <sup>(15)</sup>.

Hoje em dia sabe-se que, embora os bilhões de neurônios do cérebro de um indivíduo possuam o mesmo código genético, a diferenciação de suas

funções é influenciada pela epigênese, um processo molecular e celular que se inicia na concepção e continua durante o desenvolvimento intrauterino e pós-natal. Este processo – que se relaciona com os cuidados no início da vida – determinará, junto com a herança genética, efeitos importantes sobre aprendizagem, saúde física e mental <sup>(16)</sup>. As interações entre programação genética e fatores ambientais pós-natais já foram reconhecidas como conceitos biomédicos e sociais. Da mesma forma, tem sido descrita a influência de injúrias cerebrais durante o período fetal, causadas por fatores nocivos, como hipóxia e infecções, no desenvolvimento cerebral pós-natal <sup>(17)</sup>.

Um conceito importante a ser definido é o da neuroplasticidade cerebral. Seus efeitos são talvez mais evidentes em situações patológicas que podem alterar o padrão básico da organização cerebral, mostrando, assim, uma capacidade de o cérebro imaturo se adaptar aos efeitos do insulto. Embora esta plasticidade neural seja mais observada em organismos jovens, muitos estudos relataram que o cérebro maduro também pode, de forma limitada, se reorganizar em resposta a uma injúria <sup>(18)</sup>. As observações expostas anteriormente de que a morte celular e a eliminação de processos neuronais ocorrem durante o período organizacional do desenvolvimento têm implicações diretas sobre este conceito de neuroplasticidade e corroboram a afirmativa de que esta plasticidade do cérebro em desenvolvimento diminui à medida que esses processos são completados. É provável que esses eventos regressivos sejam modificados quando o cérebro é submetido a alguma injúria e as sinapses que seriam eliminadas são, neste caso, retidas se necessário para preservar função neurológica. Além disso, o processo de agressão pode levar

também ao desenvolvimento de novas projeções, durante o período em que o cérebro ainda tem a capacidade de executar eventos organizacionais <sup>(15)</sup>.

Muitos autores têm estudado a influência do tempo de gestação no desenvolvimento cerebral do feto <sup>(19–21)</sup>. Embora já seja reconhecido que recém-nascidos pretermos extremos são susceptíveis a diversas situações que comprometem o desenvolvimento cerebral, os pretermos tardios e recém-nascidos a termo precoce geralmente são vistos como baixo risco e raramente indicados para um acompanhamento rigoroso do desenvolvimento, embora também devam ser. Davis et al (2011) observaram que a idade gestacional em que ocorre a transição da vida intrauterina para extrauterina em recém-nascidos saudáveis pode alterar profundamente o curso do desenvolvimento cerebral com consequências relevantes no longo prazo <sup>(14)</sup>.

A literatura discorre sobre diversas drogas que são suspeitas de causar danos ao feto durante o período gestacional e que, muito embora correspondam a uma pequena porcentagem das malformações e abortos, são importantes fatores a serem considerados, por serem causas passíveis de prevenção de alterações do desenvolvimento. Os principais agentes já descritos, e que podem levar a alterações neurológicas no recém-nascido, são o ácido valpróico, o álcool e a cocaína. Algumas infecções perinatais são conhecidas por causar efeitos teratogênicos no concepto e a transmissão se dá por via hematogênica/placentária ou via ascendente pelo canal do parto – são conhecidas como TORCHS (toxoplasmose, outras, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus e sífilis) <sup>(12)</sup>. Os efeitos e a gravidade do acometimento destas infecções dependem basicamente da carga infecciosa, da idade gestacional e dos sistemas orgânicos afetados. De forma geral, os efeitos neonatais

potenciais mais graves incluem malformações do sistema nervoso, como microcefalia, atrofia cortical e calcificações cerebrais <sup>(22)</sup>. Outros fatores maternos que aumentam o risco de atraso no desenvolvimento na infância incluem: comorbidades materna e má alimentação durante a gestação, complicações perinatais, história familiar de retardo mental e fatores psicossociais familiares, tais como pobreza, baixo nível de escolaridade e história de depressão dos pais <sup>(23)</sup>.

#### **4.2. Fatores socioeconômicos e familiares que influenciam o desenvolvimento da criança**

O status socioeconômico constitui um tópico de grande interesse em pesquisas sobre o desenvolvimento de crianças, partindo do conceito de que níveis socioeconômicos mais altos permitiriam um melhor acesso aos serviços de saúde, cuidados familiares mais finos e conexões sociais mais sofisticadas, potencializando os benefícios às crianças no que tange seu desenvolvimento; ao passo que níveis mais baixos consistiriam em um fator de risco para o mesmo <sup>(24)</sup>.

Há um consenso entre diversos pesquisadores que a melhor forma de prever o status socioeconômico seria através da renda familiar, educação e profissão dos pais. Entretanto, embora os autores concordem que as análises desses indicadores devem ser realizadas em conjunto, não há consenso sobre qual a melhor forma de defini-los e avaliá-los <sup>(24)</sup>. É importante considerar, ainda, diversos fatores subjacentes que estão intimamente relacionados aos anteriores. A assistência pré-natal pode ser influenciada pela renda familiar, bem como pelo grau de instrução materna, e foi descrita como um importante

fator de risco para o nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso e atrasos do desenvolvimento dessas crianças. Sob o mesmo raciocínio, devemos considerar o uso de álcool, tabagismo e drogas ilícitas pela mãe, o acesso aos serviços públicos de saúde e o ambiente domiciliar <sup>(25)</sup>.

A estrutura familiar também mostrou um impacto consistente nos resultados do neurodesenvolvimento. Em muitos estudos, foram considerados o número de adultos e crianças que residem no mesmo domicílio e a presença tanto do pai quanto da mãe, o que impactaria no tempo de assistência e recursos socioeconômicos disponíveis da família <sup>(25)</sup>. Em 2005, foi realizada uma revisão da literatura que objetivou analisar as influências paternas no neurodesenvolvimento infantil. Embora tenham sido encontrados poucos artigos publicados, a maioria dos estudos apontou que a privação paterna na convivência com a criança pode ser considerado um fator de risco para seu desenvolvimento e que, quanto maior o apoio paterno, melhor o desenvolvimento cognitivo do filho e menor a probabilidade de distúrbios de comportamento <sup>(26)</sup>.

Os efeitos deletérios dos lactentes subnutridos e os efeitos benéficos aparentes do aleitamento materno no desenvolvimento cognitivo sugerem que fatores nutricionais podem causar impacto nos eventos organizacionais. Ácidos graxos polinsaturados de cadeias longas, presentes em quantidades consideráveis no leite materno em comparação a algumas fórmulas lácteas, são abundantes nas membranas neuronais e retinianas e, portanto, aparentam serem críticas para o desenvolvimento das funções neurológicas e visuais do lactente. Uma revisão sistemática da literatura publicada em 2013 procurou analisar a associação entre o desenvolvimento cognitivo das crianças e

aleitamento materno. Entretanto, o que se observou é que muitos dos efeitos positivos dessa prática no neurodesenvolvimento estão relacionados a diversos fatores de confusão, a maioria deles relacionados ao status socioeconômico das famílias e ao nível de instrução materna <sup>(27)</sup>.

Portanto, na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças é mandatório considerar fatores socioeconômicos e familiares que estão intimamente relacionados ao seu desfecho. Diversas pesquisas mostraram que estes indicadores estão associados a uma gama enorme de resultados na saúde, cognição e implicações socioemocionais dessas crianças, como efeitos que se iniciam antes do nascimento e se estendem até a vida adulta <sup>(24)</sup>.

#### **4.3. Testes psicométricos**

A Academia Americana de Pediatria orienta que testes de triagem para avaliação do neurodesenvolvimento em uma rotina de puericultura devem ser aplicados regularmente nas consultas de 9, 18 e 30 meses de vida <sup>(28)</sup>. Testes de rastreamento para atrasos no desenvolvimento da criança são geralmente realizados pelo uso de questionários padronizados usualmente preenchidos pelo acompanhante do lactente. A avaliação do desenvolvimento leva em consideração alguns marcos de habilidades motoras, de linguagem, sociabilidade e cognição da criança. Tais marcos aparecem em tempos presumíveis e refletem uma sequência de maturação cerebral <sup>(23)</sup>.

A escolha do instrumento de avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor de cada criança deve ser individualizada de acordo com a sua necessidade, podendo ser utilizados para triagem, diagnóstico, planejamento e acompanhamento de tratamento. Vale ressaltar que esta avaliação deve ser

feita por meio de escalas confiáveis, com sensibilidade e especificidade comprovadas cientificamente e que representem a diversidade cultural da população na qual o indivíduo a ser avaliado está inserido <sup>(29)</sup>.

Embora não haja um critério padrão para a determinação de atraso no desenvolvimento, muitos métodos têm sido propostos, sendo a Escala de Bayley e suas revisões a medida mais divulgada <sup>(30)</sup>.

As Escalas do Desenvolvimento Infantil de Bayley foram criadas por Nancy Bayley e colaboradores em 1933, sendo que sua última revisão – a Escala de Bayley III – publicada em 2006, contempla uma amostra contemporânea e representativa, além de apresentar um conteúdo aprimorado, de melhor qualidade psicométrica e, portanto, maior utilidade na prática clínica. O teste consiste na avaliação de cinco grandes domínios: cognição, linguagem (comunicação expressiva e receptiva), motor (fino e grosso), sócio-emocional e componente adaptativo. A avaliação dos três primeiros domínios é realizada através da observação direta da criança quando colocada em situações de teste, e a dos últimos dois é feita através de questionários preenchidos pelos cuidadores <sup>(29)</sup>.

A avaliação da cognição é realizada através de 91 itens que avaliam a atenção ao que é novo, habituação, memória e a capacidade de resolução de problemas. Isso busca determinar como a criança pensa, reage e aprende sobre o mundo ao seu redor. De acordo com a literatura, as funções cognitivas durante o primeiro ano de vida relacionam-se à cognição ao longo da vida <sup>(31)</sup>.

A linguagem é subdividida em duas avaliações separadamente – linguagem receptiva e expressiva – que necessitam de habilidades distintas e podem se desenvolver separadamente. Desta forma, sua avaliação é

importante não só para o diagnóstico de atraso do desenvolvimento, mas também para determinar a etiologia do mesmo. A linguagem receptiva é composta por 49 itens e compreende não só a avaliação da acuidade auditiva e a capacidade de localizar o som, mas também como a criança o entende e expressa na habilidade de responder adequadamente ao que é solicitado. A comunicação expressiva avalia, através de 48 itens, a capacidade de vocalizar, determinando como a criança combina sons, gestos e palavras <sup>(29,31)</sup>.

Os subtestes da escala motora incluem itens que avaliam a qualidade do movimento, a integração sensorial, a integração viso-motora e os marcos do desenvolvimento de preensão e locomoção. A escala motora fina compõe-se de 66 itens; avalia o controle dos movimentos dos olhos e a coordenação de mãos e dedos para fazer algo. A escala motora grossa apresenta 72 itens que determinam como a criança se movimenta em relação à gravidade. Como a qualidade do movimento se mostrou um importante indicador de disfunção motora, essa observação ganhou mais ênfase na última revisão da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley <sup>(29,31)</sup>.

A avaliação por meio da escala social-emocional foi incorporada pela Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição através de um questionário que é preenchido pelos pais ou cuidadores e busca avaliar o estabelecimento das relações sociais das crianças e a sinalização de suas emoções. A observação destas funções emocionais ainda permanece um desafio, uma vez que elas são melhores observadas em seu ambiente natural, do que em um ambiente experimental controlado, como no consultório <sup>(31)</sup>.

A Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição não dispõe de validação para a nossa população, existindo apenas alguns estudos publicados

avaliando crianças brasileiras <sup>(32–35)</sup>. Sua principal limitação consiste na necessidade de profissionais especializados e devidamente treinados para sua aplicação <sup>(29)</sup>.

#### **4.4. Infecção do feto pelo vírus Zika**

A infecção pelo vírus Zika pode levar a manifestações que abrangem um amplo espectro clínico. Sintomas leves e de curto prazo, tais como febre, rash maculopapular e pruriginoso, conjuntivite e artralgia, são os relatados com mais frequência nos pacientes infectados sintomáticos. Entretanto, as maiores complicações associadas à infecção por este vírus incluem a microcefalia congênita e a Síndrome de Guillain-Barré <sup>(1)</sup>.

Desde que a Organização Mundial de Saúde determinou que o surto pelo vírus Zika era uma situação emergencial de saúde pública internacional, a comunidade científica mobilizou esforços na tentativa de elucidar o impacto da infecção por este vírus no desenvolvimento cerebral humano e sua ligação com a microcefalia no Brasil <sup>(36)</sup>. Uma das questões mais relevantes a serem elucidadas é o fato de o vírus existir há mais de 50 anos e, apenas recentemente durante a última epidemia, ter apresentado como manifestação clínica, a microcefalia congênita. Uma das hipóteses aventadas seria de que mutações encontradas nas cepas dos vírus durante a última epidemia determinariam aspectos únicos da transmissão do vírus Zika, seja facilitando a replicação viral nas células humanas, promovendo resistência à degradação pelo hospedeiro, ou ainda contribuindo para a adesão viral às células. Muitos estudos demonstraram que o vírus estava presente no líquido amniótico e tecidos placentários de mães infectadas pelo mesmo, e também em tecidos

cerebrais de recém-nascidos diagnosticados com microcefalia, o que sugere que o patógeno alcança o cérebro fetal em formação durante a gestação atravessando a barreira placentária <sup>(37-39)</sup>. Sabe-se que a placenta atua como uma barreira contra infecções virais e bacterianas devido às suas propriedades estruturais, celulares e imunológicas. Muitas linhas de pesquisa têm sugerido que o vírus infecta diretamente as células placentárias, causando danos à sua estrutura – como uma placentite crônica – permitindo a infecção fetal <sup>(38)</sup>. Outro aspecto relevante é que, funcionalmente, a infecção placentária pelo vírus Zika pode induzir danos vasculares, culminando em insuficiência placentária e respostas inflamatórias que comprometem ainda mais o desenvolvimento do concepto e podem levar a uma restrição do crescimento intrauterino <sup>(39)</sup>.

O impacto da infecção pelo vírus no desenvolvimento cerebral humano e os mecanismos biológicos subjacentes a este processo têm sido alvo de muitos estudos e grandes avanços foram alcançados no entendimento desta patogênese. O artigo de revisão de Wen (2017) <sup>(37)</sup> cita alguns trabalhos onde foi observado que a transmissão vertical pelo vírus via placentária acomete as células neuronais progenitoras e as células da glia do cérebro em desenvolvimento, levando à morte celular e à diminuição da sua proliferação. Nesse contexto, a microcefalia é um transtorno do desenvolvimento neurológico caracterizada por uma redução importante do tamanho cerebral devido ao prejuízo dessa proliferação celular e destruição das células corticais progenitoras, o que acarreta uma gama de disfunções intelectuais. Muitas questões permanecem obscuras e necessitam de mais estudos para serem elucidadas. Não se sabe ainda se o neurotropismo do vírus Zika é determinado pela cepa viral em questão ou pela população acometida. É preciso, também,

esclarecer os fatores do hospedeiro e as vias de entrada do vírus que facilitam o acometimento das células neuronais progenitoras, um dos tipos celulares mais vulneráveis à infecção no cérebro em desenvolvimento, além do papel da glia e do processo inflamatório mediado por ela em outros fenótipos de acometimento cerebral, como as calcificações <sup>(37)</sup>.

#### **4.5. Síndrome da Zika Congênita**

Em novembro de 2015, o Brasil declarou o início da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional diante do número crescente de casos de crianças que nasceram com microcefalia. Desde então, os esforços foram voltados na tentativa de elucidar melhor esta nova entidade patológica que surgiu. Evidências clínicas, laboratoriais e epidemiológicas levaram os pesquisadores a concluir que a causa para este surto de microcefalia estaria relacionada à infecção materna pelo vírus Zika <sup>(3)</sup>.

O conjunto de anomalias presentes nos recém-nascidos afetados foi chamado de Síndrome da Zika Congênita. Atualmente seu espectro clínico está bem estabelecido – sabe-se que é consequência de um dano neurológico direto e diminuição do volume intracraniano – porém seus mecanismos patogênicos ainda não foram bem delineados <sup>(8)</sup>.

Em 2017, o Ministério da Saúde elaborou um documento de Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional que objetivou integrar e ampliar as ações relacionadas ao acompanhamento de alterações no crescimento e desenvolvimento de crianças expostas a infecções congênicas até a primeira infância. Neste documento são explicitados os achados clínicos esperados na

Síndrome da Zika Congênita, que variam de microcefalia a outras manifestações neurológicas mais inespecíficas, tais como desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade, disfagia, contraturas de membros, anormalidades auditivas e oculares, e anomalias cerebrais presentes na neuroimagem (calcificações corticais, subcorticais, malformações corticais, padrão simplificado de giro, alterações migratórias, hipoplasia do tronco cerebral, cerebelo e ventriculomegalia). Muitas dessas manifestações neurológicas podem ocorrer sem a microcefalia associada <sup>(40)</sup>.

Vários fatores podem estar envolvidos na probabilidade de infecção pelo feto, bem como no fenótipo da doença. Especula-se que a gravidade da doença na mãe esteja relacionada com a gravidade de apresentação clínica pelo feto. Em outras síndromes congênicas infecciosas o tempo de gestação no momento da infecção é um fator importante a ser considerado, sendo que o feto é mais gravemente afetado no período embrionário inicial. Entretanto, na Síndrome da Zika Congênita esta relação ainda não foi estabelecida <sup>(40)</sup>.

Muitos dos componentes clínicos da Síndrome da Zika Congênita relacionados ao comprometimento cognitivo, sensorial e motor, são compartilhados com outras infecções congênicas <sup>(40)</sup>. Por outro lado, essa nova entidade patológica apresenta cinco características diferenciadas: microcefalia severa com colapso parcial do crânio, córtex cerebral adelgado com calcificações subcorticais, fundoscopia evidenciando cicatriz coriorretiniana na região macular e manchas pigmentares grosseiras, contraturas congênicas – como artrogripose – e hipertonia precoce com sintomas de acometimento extrapiramidal. A importância do reconhecimento precoce do fenótipo dessa síndrome pelos pediatras se faz no seguimento adequado dos lactentes

afetados e instituição de medidas apropriadas com intuito de amenizar as complicações no longo prazo <sup>(8)</sup>.

## **5. Hipótese**

Alterações no desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de idade de lactentes expostos ao vírus Zika durante a gestação, porém sem Síndrome de Zika Congênita ao nascimento, estão relacionadas com o período gestacional de exposição materna ao Vírus Zika.

## **6. Material e métodos**

### **6.1. Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo prognóstico em uma coorte em seguimento de recém-nascidos que foram expostos ao vírus durante o período fetal. Esta coorte faz parte de um projeto denominado “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil” já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição, com o número CAAE 526756616000005269. Todas as mães cujos bebês entraram no estudo autorizaram a pesquisa através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados deste trabalho foram retirados dos prontuários médicos.

### **6.2. População de estudo**

A amostra da coorte foi escolhida por conveniência. Foram incluídos no estudo os recém-nascidos expostos ao vírus Zika durante o período fetal, nascidos ou não no Instituto Fernandes Figueira, mas que foram acompanhados ambulatorialmente nesta Instituição e entraram no estudo “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil” no período de março de 2016 a abril de 2017.

Os critérios de inclusão da coorte do estudo foram: recém-nascidos sem sinais de Síndrome da Zika Congênita, mas com comprovação de terem sido expostos ao vírus durante o período fetal, seja pela confirmação da infecção materna pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em amostras de sangue ou urina durante período de viremia da doença na gestante, ou pela

detecção de material genético do vírus por meio da mesma técnica no líquido amniótico, leite materno ou material biológico do próprio recém-nascido – sangue, urina ou líquido.

Os critérios de exclusão foram: recém-nascidos que apresentaram alterações compatíveis com a descrição da Síndrome de Zika Congênita, exposição a outras infecções congênitas (sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose, rubéola e herpes), asfixia <sup>(41)</sup>, malformações congênitas, síndromes genéticas, erros inatos do metabolismo e hidropsia neonatal.

### **6.3. Local de Estudo**

Para realização deste estudo foram coletadas informações nos prontuários das crianças previamente selecionadas pelos critérios de inclusão. As consultas aos registros dos pacientes foram realizadas no Setor de Arquivo Médico do Instituto Nacional da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, situado no primeiro andar da instituição, após a aprovação no Comitê de Ética. Foi criada uma máscara no programa EpiInfo para a coleta dos dados e preenchimento do Banco de Dados do estudo (apêndice 1).

### **6.4. Exposição**

A exposição dos recém-nascidos ao vírus da Zika foi avaliada pelo resultado de exame confirmatório de infecção viral durante o período gestacional. O teste diagnóstico em questão é a Reação em Cadeia da Polimerase em amostras de qualquer material biológico da mãe, do recém-nascido, da placenta ou líquido amniótico. Sabe-se que por este método a positividade ocorre no período de viremia da doença, porém tal período

mostrou-se amplo, o que não nos permite definir de forma fidedigna o trimestre da gestação em que a infecção foi adquirida pela mãe. Desta forma, foi considerado, para determinação do trimestre em que ocorreu a exposição ao vírus, o momento de apresentação de sintomas clínicos pela gestante, partindo do pressuposto de que, como os recém-nascidos incluídos no estudo nasceram assintomáticos, houve uma suspeita clínica prévia que justificasse a investigação da infecção congênita. Tal informação foi utilizada na análise dos resultados. Consideramos o primeiro trimestre entre 0 a 13 semanas de gestação, o segundo trimestre entre 14 e 28 semanas, e o terceiro trimestre a partir de 29 semanas de gestação <sup>(42)</sup>. Para complementação da análise categorizamos as crianças incluídas no estudo de duas formas: em trimestres de exposição durante a gestação (como descrito acima) e em relação à confirmação ou não da infecção – exposta com confirmação da infecção e exposta sem confirmação – sendo que consideramos como infecção confirmada a criança que apresentou material genético do vírus da Zika em amostras do seu próprio material biológico (sangue, urina ou líquido), e exposta sem confirmação aquela onde o vírus foi detectado apenas em amostras maternas, da placenta ou do líquido amniótico.

#### **6.5. Desfecho**

Foram avaliados como desfechos o escore Z do perímetro cefálico entre 12 e 18 meses de idade e os escores e subtestes das áreas de desenvolvimento avaliados pela Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição – cognição, linguagem e desenvolvimento motor, linguagem expressiva e receptiva, motor grosso e fino. A avaliação foi realizada entre 12 e

18 meses, estratificando os lactentes pelos trimestres em que ocorreu a exposição no período gestacional. Nos casos daqueles nascidos pretermos, foram utilizadas as idades corrigidas para a prematuridade, que traduz o ajuste da idade cronológica em função do grau desta imaturidade e é realizada contando os dias de vida do recém-nascido a partir do momento em que o mesmo completaria 40 semanas de idade gestacional. No momento próximo ao da aplicação do teste foram coletados os dados antropométricos das crianças (peso, estatura e perímetro cefálico) e calculado o escore Z para cada medida, utilizando a curva de referência da OMS <sup>(43,44)</sup> e dados referentes à presença de intercorrências clínicas e internações no primeiro ano de vida.

#### **6.6. Método de avaliação**

O método de escolha para avaliação do neurodesenvolvimento da nossa população de estudo foi a Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3<sup>a</sup> Edição, por ser o método reconhecido internacionalmente como padrão-ouro para avaliação do desenvolvimento. A Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3<sup>a</sup> Edição abrange três grandes áreas do neurodesenvolvimento, que se subdivide em habilidades mais específicas. Desta forma, podemos avaliar sete desfechos de maneira independente: cognição, linguagem, desenvolvimento motor, linguagem receptiva, linguagem expressiva, motor fino e motor grosso.

A Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3<sup>a</sup> Edição foi realizada por um psicólogo treinado e familiarizado com sua interpretação, aplicado em uma sala separada e sem conhecimento dos sinais clínicos e da história pregressa da criança a ser avaliada. Os escores compostos das grandes áreas variam de 40 a 160 pontos, com uma média de 100 e um desvio-padrão de 15.

Desta forma, uma pontuação de 85 estaria um desvio-padrão abaixo da média e 115 pontos representariam um desvio-padrão acima. As pontuações da linguagem expressiva e receptiva e desenvolvimento motor fino e grosso representam o desempenho da criança em um determinado subteste quando comparado ao padrão para a mesma idade, e variam de 1 a 19, com média de 10 e um desvio-padrão de 3 pontos – ou seja: uma pontuação de 7 representa um desvio-padrão abaixo da média e 13 pontos um desvio-padrão acima <sup>(31,35)</sup>.

Para interpretação dos nossos resultados, avaliamos as pontuações contínuas e categorizadas em normal e anormal, sendo considerados alterados aqueles valores abaixo de um desvio-padrão da média padronizada pelo teste em pelo menos um dos domínios.

#### **6.7. Fatores de confusão**

É sabido que algumas condições não relacionadas a agravos neonatais influenciam negativamente no neurodesenvolvimento de lactentes e, desta forma, devem ser consideradas na análise final do nosso desfecho.

Atrasos do desenvolvimento e limitações funcionais são comuns em crianças nascidas com baixo peso, seja por prematuridade ou por crescimento intrauterino restrito. Na nossa população os recém-nascidos pretermos não foram excluídos, porém na sua avaliação pela Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição foi considerada a idade gestacional corrigida. Agravos comuns nesta população foram registrados e considerados na análise final do desfecho.

As variáveis do estudo foram: idade gestacional (variável contínua, medida em semanas completas), tipo de parto (cesárea ou vaginal), peso do

nascimento, estatura e perímetro cefálico (com os respectivos escores Z), tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Unidade Intermediária ou Enfermaria Canguru (variável contínua, medida em dias) e a presença de fatores associados à gravidade: APGAR, sepse neonatal confirmada por hemocultura, necessidade de suporte ventilatório (ventilação mecânica) e nutrição parenteral total, hemorragia intracraniana (com a classificação do grau pela definição de Papile<sup>(45)</sup>), hipertensão arterial pulmonar, enterocolite necrotizante, displasia broncopulmonar e persistência do canal arterial. Intercorrências clínicas e internações durante o primeiro ano de vida também foram consideradas. As comorbidades maternas mais comuns durante o pré-natal fizeram parte das variáveis, tais como, doença hipertensiva da gestação e diabetes melitus gestacional <sup>(46)</sup>.

Foi também considerada a avaliação socioeconômica das famílias envolvidas no estudo. Para avaliar tais fatores, incluímos no nosso banco de dados a idade e escolaridade materna (estratificada em: ensino médio incompleto ou menos, ensino médio completo a ensino superior incompleto, ensino superior completo ou mais e sem informação), uso materno de drogas ilícitas ou tabagismo (sim ou não) e renda familiar (variável contínua avaliada em salários-mínimos). Foram também registrados: a prática do aleitamento materno (tempo em meses em que a criança foi alimentada ao seio exclusivamente e uso exclusivo de fórmulas lácteas), o número de pessoas residentes na mesma casa (variável numérica contínua), e a presença paterna no cuidado à criança (sim ou não).

### **6.8. Questões Éticas**

Este trabalho de pesquisa foi realizado no Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, vinculado à Fiocruz, e obedeceu a legislação vigente, bem como a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Para minimizar os riscos para a confidencialidade, as informações coletadas foram guardadas pela pesquisadora e nenhuma criança foi identificada. O processo de consentimento informado foi realizado previamente envolvendo todas as mães que foram expostas a Zika durante a gestação e faz parte de um projeto único denominado “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”, já aprovado pelo CEP da Instituição (CAAE 526756616000005269). Este termo de consentimento prevê a avaliação do neurodesenvolvimento dos recém-nascidos expostos e o uso de informações disponíveis nos prontuários para análise dos dados (Apêndice 2).

### **6.9. Análise estatística**

O banco de dados foi elaborado pelo programa Epi Info, versão 7 e as análises dos dados foram feitas no pacote estatístico SPSS, versão 22.0.

Foi realizada a análise descritiva para estimar frequências de ocorrências, identificar padrões e analisar discrepâncias nos dados. Para as variáveis contínuas foram realizadas medidas de tendência central e variabilidade, tais como média, mediana e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram analisadas através do cálculo de proporções e análise de associação, utilizando o Teste do Qui-Quadrado. Foi realizada análise de variância para verificar associação entre os fatores considerados como de

confundimento (dados antropométricos do nascimento e aos 12 meses de idade, APGAR, presença de comorbidades maternas, fatores socioeconômicos – como idade e escolaridade da mãe, prática do aleitamento materno, tabagismo e uso de drogas ilícitas durante a gestação) e os resultados dos escores da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição: domínio cognitivo, motor e da linguagem, assim como os subtestes (linguagem receptiva e expressiva e motor fino e grosso). Os resultados destes escores foram categorizados em normal e anormal, sendo considerados alterados aqueles valores abaixo de um desvio-padrão da média padronizada pelo teste em pelo menos um dos domínios (como descrito na metodologia)<sup>(31)</sup>. Para realização da análise categorizamos as crianças incluídas no estudo de duas formas: em trimestres de exposição durante a gestação e em relação à confirmação ou não da infecção – exposta com infecção confirmada e exposta sem infecção confirmada.

Outras variáveis relacionadas a agravos do período neonatal (sepsis confirmada por hemocultura, necessidade de suporte ventilatório e nutrição parenteral, hemorragia intracraniana, hipertensão arterial pulmonar, enterocolite necrotizante, displasia broncopulmonar e persistência do canal arterial) e intercorrências durante o primeiro ano de vida foram consideradas durante a coleta de informações para o banco de dados, porém mostraram baixa incidência e, portanto, não foram utilizadas na análise estatística.

Todas as análises foram realizadas utilizando um nível de significância de 0,05.

## 7. Resultados

Foram selecionados para o estudo 132 neonatos expostos ao vírus e nascidos assintomáticos. Destes, 18 foram excluídos por terem apenas suspeita de infecção materna no período gestacional (sem PCR para vírus Zika detectável na mãe ou no neonato), dois por apresentarem malformações (atresia de cólon e craniossinostose), um por apresentar malformação diagnosticada no seguimento (hidrocefalia externa benigna), sete por não possuírem avaliação pela Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3<sup>a</sup> Edição entre 9 e 18 meses de vida e oito por não possuírem dados antropométricos em idade próxima aos 12 meses de vida registrados nos prontuários. Portanto, a população de estudo foi de 96 recém-nascidos, nascidos ou não no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, mas que foram acompanhados nessa mesma instituição ao longo do primeiro ano de vida.

A idade materna variou de 16 a 43 anos, com média de 31 anos. A mediana do número de gestações destas mães foi de 2, com variação entre 1 e 6; e a paridade apresentou uma mediana de 2, com mínimo de 1 e máximo de 4 partos. De forma geral, as mães apresentavam um nível de instrução elevado – 92,2% com Ensino Médio completo, sendo que 30% tinham concluído pelo menos Ensino Superior. A renda familiar mensal média variou entre 0,7 a 28,8 salários-mínimos, com uma média de 4,3 ( $\pm$  4,6) salários referentes ao ano de 2017.

A tabela 2 descreve as informações perinatais da população estudada. A principal complicação presente durante o período gestacional foi a hipertensão arterial. Menos que 5% das mães entrevistadas relataram uso de drogas ilícitas

ou tabagismo durante este período e apenas uma mãe apresentou teste de triagem para sífilis positivo; entretanto havia relato de infecção anterior a gestação e o recém-nascido foi rastreado para infecção congênita, apresentando todos os exames sem alterações, logo, não foi excluído do estudo. A prática do aleitamento materno, seja ele exclusivo ou misto, foi extensamente praticada durante o primeiro ano de vida: 43,5% das mães amamentaram exclusivamente ao seio pelo menos até os 4 meses de vida e apenas 15,2% desta população fez uso apenas de fórmulas lácteas desde o nascimento.

Tabela 2 – Informações perinatais da população estudada.

	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
Sexo masculino – n (%)	96	47 (49)
IG(sem) – mediana (variação)	96	38 (33 a 42)
PN (gramas) – mediana (variação)	96	3178 (1350 a 4250)
Parto cesáreo – n (%)	95	73 (76,8)
APGAR1º – mediana (variação)	93	9 (3 a 10)
APGAR 5º – mediana (variação)	93	9 (6 a 10)
Internação em UTI Neo – n (%)	95	19 (20)
HA materna – n (%)	94	19 (20,2)
Diabetes – n (%)	94	5 (5,3)
Fumo na gestação – n (%)	91	4 (4,4)
Uso de drogas ilícitas – n (%)	91	2 (2,2)

IG (sem) – idade gestacional em semanas; PN – peso do nascimento; APGAR 1º – APGAR no primeiro minuto de vida; APGAR 5º – APGAR no quinto minuto de vida; UTINeo – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; HA materna – hipertensão arterial materna.

Foi observada uma distribuição homogênea por sexo na população dos neonatos e a maioria deles nasceu por parto cesáreo. O número de internações em Unidades de Terapia Intensiva foi relativamente elevado, tendo como principal indicação o desconforto respiratório precoce (37% das internações). Outros diagnósticos de internação incluíam: prematuridade (31,5%), icterícia (10,5%), convulsão sem outras alterações, observação clínica e necessidade de antibioticoterapia. A maioria dos recém-nascidos nasceu a termo e com o peso adequado para a idade gestacional.

A idade média de avaliação dos dados antropométricos no lactente foi de 14 meses ( $\pm 2,82$ ), variando entre 8 e 22 meses. Houve uma discreta redução do escore Z do perímetro cefálico entre o nascimento e a idade da avaliação (tabela 3).

Tabela 3 – Médias dos escores Z das medidas antropométricas da população estudada nos momentos de nascimento e próximo aos 12 meses de idade (N=96).

	<b>Nascimento</b>	<b>Aos 12 meses</b>
Peso – média (DP)	0,26 (0,98)	0,50 (1,09)
Comprimento – média (DP)	0,25 (1,26)	0,18 (1,24)
Perímetro cefálico – média (DP)	0,91 (1,16)	0,81 (1,09)
Delta-PC – média (DP)	-0,12 (1,18)	

Delta-PC – diferença entre o perímetro cefálico aos 12 meses e o do nascimento.

A tabela 4 detalha a distribuição da frequência de exposição materna ao vírus Zika e de positividade do PCR no neonato por trimestres gestacionais. Verificamos que em quase dois terços dos casos o contato materno com o vírus ocorreu no 2º trimestre e quase 30% dos recém-nascidos expostos mais tardiamente, no terceiro trimestre, tiveram a infecção comprovada pelo PCR. Nestes pacientes, a urina foi o principal material biológico onde se detectou o vírus, correspondendo a 61% dos PCRs positivos nos neonatos, ao passo que líquido e sangue apresentaram positivities inferiores e equivalentes. Cinco recém-nascidos possuíam material genético viral em mais de uma amostra coletada – um apresentou PCR positivo tanto no sangue quanto na urina, dois na urina e líquido e os outros dois no sangue e no líquido. Foi identificado um caso em que a positividade do exame se deu no leite materno e em nove casos as placentas continham material genético viral.

Tabela 4 – Distribuição da frequência de ocorrência de infecção materna pelo vírus Zika e da positividade do PCR no neonato por trimestres de gestação (N = 95).

	<b>Ocorrência da infecção materna</b>	<b>Neonato com PCR positivo</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
1º trimestre	19 (20)	1 (5,2)
2º trimestre	62 (65,3)	12 (19,3)
3º trimestre	14 (14,7)	4 (28,5)
Total	95 (100)	17 (17,9)

Nesta análise um recém-nascido não foi considerado, uma vez que a mãe não soube informar o momento em que apresentou os sintomas da infecção pelo vírus da Zika. Este neonato foi incluído no estudo porque, sendo gemelar de uma criança microcefálica, foi submetido ao rastreamento para infecção congênita pelo vírus e o mesmo foi detectado em suas amostras de sangue e líquido.

A idade média de aplicação do teste foi de 12 meses ( $\pm 1,43$ ) com mediana de 12 (IRQ 2), variando entre 11 e 19 meses. Os resultados dos escores das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil 3ª Edição estão descritos na tabela 5 e, em todos os domínios, os valores se encontraram dentro dos limites da normalidade, sendo que na análise da linguagem a média foi mais baixa que nos demais.

Tabela 5 – Médias dos escores dos diferentes domínios nas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil 3ª Edição e seus subtestes na idade de avaliação (N = 96).

<b>Domínios</b>	<b>Média (DP)</b>
Cognição	106,3 (12,5)
Linguagem	89,5 (13,5)
Motor	98,96 (10,3)
Linguagem Receptiva	7,6 (2,2)
Linguagem Expressiva	8,8 (2,7)
Motor fino	9,74 (2,1)
Motor grosso	9,84 (2,1)

A tabela 6 expõe a prevalência dos escores anormais nas Escalas de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição por domínios. Verificamos que 35,4% das crianças incluídas no estudo apresentaram alterações de, pelo menos, um domínio avaliado, sendo a grande maioria alterações da linguagem. Dentre as crianças com escores alterados (34), 88,2% (30) apresentaram alteração em apenas um domínio – houve apenas um caso em que a criança apresentou alteração em dois e, em três casos, em três domínios.

Tabela 6 – Prevalência de escores anormais nos diferentes domínios avaliados pelas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil 3ª Edição aos 12 meses de idade (N = 96).

<b>DOMÍNIO</b>	<b>n (%)</b>
Linguagem	31 (32,3%)
Motor	6 (6,2%)
Cognição	4 (4,1%)
Qualquer área	34 (35,4%)

A tabela 7 mostra a frequência destes escores anormais por trimestres em que ocorreu a infecção materna pelo vírus. Verificamos que houve uma distribuição homogênea dos escores anormais por trimestres de gestação, com uma discreta predominância nas infecções do primeiro trimestre, porém sem significância estatística pelo teste do Qui-Quadrado ( $p$  0,763).

Tabela 7 – Frequência de escores anormais nas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil 3ª Edição por trimestre em que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika, considerando o resultado anormal em qualquer dos domínios avaliados (N = 95).

<b>Trimestre da gestação</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
1º	19	8 (42,1)
2º	62	20 (32,2)
3º	14	5 (35,7)
Total	95	33 (34,7)

Na tabela 8, os dados antropométricos ao nascimento e aos 12 meses de vida estão relacionados aos resultados do teste psicométrico categorizados em normal e anormal. O perímetro cefálico ao nascimento das crianças que apresentaram escores anormais foi significativamente menor do que naquelas com resultados dentro dos limites da normalidade. A idade média de aplicação do teste dentre as crianças com resultados normais foi menor do que dentre aquelas com resultados alterados, mostrando uma diferença de aproximadamente um mês.

Tabela 8 – Avaliação dos escores Z das medidas antropométricas ao nascimento e aos 12 meses de vida de acordo com o resultado da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição.

	<b>Escores normais (N = 62)</b>	<b>Escores anormais (N = 34)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>Media (DP)</b>	<b>Media (DP)</b>	
Idade Bayley	12,55 (1,34)	13,20 (1,49)	0,03
Escore-Z do peso ao nascimento	0,35 (1,02)	0,09 (0,90)	0,226
Escore-Z do peso aos 12 meses	0,68 (1,02)	0,18 (1,16)	0,031
Escore-Z do comprimento ao nascimento	0,18 (1,24)	0,37 (1,32)	0,486
Escore-Z do comprimento aos 12 meses	0,21 (1,13)	0,12 (1,43)	0,730
Escore-Z do PC ao nascimento	1,18 (1,01)	0,43 (1,28)	0,002
Escore-Z do PC aos 12 meses	0,97 (1,07)	0,53 (1,10)	0,061
Delta-PC	-0,251 (1,18)	0,12 (1,16)	0,141

Idade Bayley – idade em meses em que o Teste de Bayley foi aplicado; PC – perímetro cefálico; Delta-PC – diferença entre o perímetro cefálico aos 12 meses e o do nascimento.

As médias dos escores dos grandes domínios e dos subtestes da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição das crianças expostas sem comprovação de infecção e das crianças cuja infecção foi laboratorialmente comprovada foram comparadas, porém em nenhuma área foi demonstrada significância estatística nas comparações (tabela 9). Considerando apenas os neonatos com infecção comprovada (18 casos), verificamos que 8 deles (44,4%) apresentaram escore anormal, todos correspondendo exclusivamente ao domínio da linguagem. Considerando as 31 crianças incluídas no estudo

que apresentaram alteração da linguagem, 8 (25,8%) delas apresentaram PCR positivo.

Tabela 9 – Comparação dos escores da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição entre crianças expostas com infecção comprovada pelo PCR e crianças expostas sem infecção comprovada pelo PCR.

	<b>Infecção não comprovada (N = 78) Media (DP)</b>	<b>Infecção comprovada (N = 18) Media (DP)</b>	<b>p-valor</b>
Idade (meses)	12,79 (1,48)	12,72 (1,17)	0,847
Linguagem	90,12 (14,15)	86,61 (10,06)	0,324
L. Receptiva	7,69 (2,35)	7,22 (1,51)	0,421
L.Expressiva	8,94 (2,88)	8,17 (2,30)	0,294
Motor	98,41 (10,73)	101,33 (8,22)	0,282
Motor fino	9,55 (1,98)	10,56 (2,45)	0,068
Motor grosso	9,85 (2,19)	9,83 (1,88)	0,982
Cognição	106,22 (13,12)	106,67 (10,00)	0,892

Idade (meses): idade em que o Teste de Bayley foi aplicado; L Receptiva: linguagem receptiva; L Expressiva: linguagem expressiva.

Os domínios motor e da cognição não apresentaram associação significativa com os trimestres de exposição. As proporções de escores anormais no domínio da linguagem foram analisadas separadamente segundo o período de exposição ao vírus e não houve predominância em nenhum dos trimestres (tabela 10). Além disso, estas mesmas alterações da linguagem

foram relacionadas com os dados antropométricos do nascimento e com aproximadamente um ano de vida (tabela 11). O escore Z do perímetro cefálico ao nascimento se mostrou significativamente menor nas crianças com resultados anormais do que nas que não demonstraram comprometimento da linguagem. Houve também um crescimento maior no perímetro cefálico das crianças com escores anormais no domínio da linguagem, porém sem significância estatística.

Tabela 10 – Frequência dos escores anormais no domínio da Linguagem avaliada pelas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil 3ª Edição por trimestre em que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika (N = 95).

<b>Trimestre</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>n (%)</b>
1º	19	7	36,8%
2º	62	18	29%
3º	14	5	35,7%
Total	95	30	31,6%

N: número de crianças expostas ao vírus Zika distribuídas pelo trimestre de exposição; n: número de crianças com alteração da linguagem distribuídas pelo trimestre de exposição ao vírus Zika. Não houve significância estatística na comparação das proporções (p 0,763).

Tabela 11 – Comparação dos escores Z das medidas antropométricas ao nascimento e aos 12 meses entre crianças com escores normais e anormais na área da Linguagem.

	<b>Escores normais (N = 65)</b>	<b>Escores anormais (N = 31)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>Media (DP)</b>	<b>Media (DP)</b>	
EscoreZ do peso ao nascimento	0,35 (1,00)	0,06 (0,93)	0,189
EscoreZ do peso aos 12 meses	0,60 (1,07)	0,29 (1,13)	0,197
EscoreZ do comprimento ao nascimento	0,19 (1,23)	0,38 (1,35)	0,507
EscoreZ do comprimento aos 12 meses	0,17 (1,14)	0,19 (1,44)	0,929
EscoreZ do PC ao nascimento	1,17 (1,00)	0,37 (1,31)	0,001
EscoreZ do PC aos 12 meses	0,92 (1,08)	0,58 (1,11)	0,154
Delta-PC	-0,28 (1,16)	0,21 (1,16)	0,053

PC – perímetro cefálico; Delta-PC – diferença entre o perímetro cefálico aos 12 meses e o do nascimento.

## 8. Discussão

Tanto as crianças com infecção comprovada pelo PCR positivo quanto aquelas cuja comprovação era apenas da exposição ao vírus (PCR positivo materno ou do líquido amniótico ou da placenta) apresentaram a média de escore dentro do limite de normalidade. Entretanto, verificamos que em ambos os grupos a média do escore da linguagem, apesar de dentro da faixa esperada para a idade, estava mais próxima do limite inferior, diferentemente dos outros domínios. São poucos os estudos disponíveis na literatura que abordam o desenvolvimento das crianças expostas e infectadas pelo vírus Zika durante o período fetal. Alves et al (2018) descreveram o padrão do crescimento do perímetro cefálico, o exame neurológico e o desenvolvimento pelo Teste de Denver II em crianças com a Síndrome da Zika Congênita e microcefalia ao nascimento e relataram um significativo atraso do neurodesenvolvimento nesta população <sup>(47)</sup>. Entretanto, nosso estudo envolve uma população diferente, aparentemente sem acometimento neurológico ao nascimento, cujo desenvolvimento no longo prazo ainda é incerto. Nossos resultados sugerem que atrasos na linguagem parecem apresentar uma prevalência maior nesse grupo de crianças.

A literatura corrobora a hipótese de que particularmente o desenvolvimento da linguagem é susceptível a alterações mesmo quando o insulto cerebral não resulta em um atraso global ou essencialmente motor. Alguns autores descreveram déficits cognitivos em crianças com histórico de encefalopatia neonatal sem alteração das habilidades motoras <sup>(48,49)</sup>. Um estudo realizado antes do desenvolvimento da hipotermia terapêutica mostrou que muitos lactentes que não apresentaram comprometimento cognitivo e

motor importante ao longo da infância, apresentaram atraso no desenvolvimento da linguagem receptiva e expressiva na infância precoce <sup>(50)</sup>. Em uma coorte que acompanhou prematuros de muito baixo peso e avaliou seu desenvolvimento aos 2 anos e novamente entre 5 e 7 anos – utilizando uma ferramenta de avaliação diferente da utilizada em nosso estudo – foi observado que uma classificação considerada “normal” na avaliação inicial não foi capaz de prever funcionalidade futura, uma vez que anormalidades cognitivas sutis se tornaram mais evidentes quando a população estudada atingiu a idade escolar <sup>(51,52)</sup>. Gilkerson et al avaliaram o desenvolvimento da linguagem nos primeiros anos de vida de uma coorte de 146 crianças, correlacionando-o com resultados de desenvolvimento cognitivo e habilidades de linguagem após 10 anos e observaram que a fala e interação desenvolvidas de forma precoce – particularmente entre 18 e 24 meses de idade – podem prever resultados da linguagem e cognição na idade escolar <sup>(53)</sup>. É descrito que, embora crianças com alterações do neurodesenvolvimento apresentem um alto índice de déficits motores, a maior parte da assistência escolar baseia-se na linguagem e na habilidade de leitura <sup>(52)</sup>. Uma metanálise publicada na *Cochrane Library* em 2015 demonstrou a eficácia da intervenção precoce nos resultados cognitivos na infância e na idade pré-escolar avaliados pelos testes padronizados em uma população de crianças nascidas prematuras <sup>(54)</sup>. No nosso estudo, não encontramos alterações na avaliação da cognição, o que pode não ter sido evidente devido à precocidade da avaliação. Entretanto, consideramos que as alterações encontradas na área da linguagem podem ser indicativas também de alterações cognitivas futuras durante a vida escolar. Neste contexto, ponderamos que a população estudada deva ser

acompanhada de forma meticulosa a fim de se estabelecer intervenções terapêuticas precoces.

Alguns autores têm questionado os pontos de corte padronizados pela Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição para determinação de anormalidade, e alguns trabalhos mostraram que tal teste pode subestimar a ocorrência de atrasos futuros do desenvolvimento <sup>(55-57)</sup>. Em 2010, Anderson et al comparou os resultados das Escalas de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição em crianças com 2 anos de idade nascidas prematuras extremas ou com muito baixo peso com um grupo controle de crianças nascidas a termo e observou que o grupo controle apresentou resultados superiores ao padronizado pelo teste. Além disso, a taxa de atraso de desenvolvimento no grupo de prematuros parece ter sido subestimada quando aplicada aos padrões de normalidade da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição, porém esta taxa se mostrava dentro da prevalência já publicada quando calculada em relação à média do grupo controle do estudo <sup>(55)</sup>. Em 2015, o mesmo autor publicou um novo artigo, no qual sugere que a Escala de Cognição e Linguagem de Bayley III pode não apresentar uma alta sensibilidade para apontar atrasos do desenvolvimento futuros <sup>(57)</sup>. No entanto, este questionamento é um pouco controverso, e as Escalas de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição usadas nos diversos estudos sobre desenvolvimento da criança ainda são consideradas padrão-ouro para avaliação até os três anos.

Identificamos uma maior predominância de resultados anormais nas crianças cujas mães foram infectadas no primeiro trimestre, embora sem significância estatística na comparação das proporções pelos trimestres

gestacionais. É relatado que os insultos ao desenvolvimento cerebral são mais severos quando a infecção materna ocorre no início da gestação, sugerindo que o momento da exposição é um dos fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento da Síndrome da Zika Congênita <sup>(58,59)</sup>. Marques et al em uma revisão de 28 artigos verificaram que, considerando as crianças com Síndrome da Zika Congênita, a incidência de microcefalia era quase de 100% quando a infecção ocorria no primeiro trimestre e diminuía quando a infecção ocorria no segundo ou terceiro trimestres <sup>(60)</sup>.

Na nossa coorte apenas 17,7% dos neonatos expostos tiveram PCR positivo em algum material biológico, o que pode ser devido ao fato de que a maioria das infecções maternas ocorreram mais precocemente – nos dois primeiros trimestres de gestação. Muitos estudos atuais sobre a Síndrome da Zika Congênita abordam a dificuldade da confirmação da infecção materna e neonatal pelo vírus, principalmente devido ao tempo limitado de positividade dos exames de detecção do material genético do vírus nas amostras biológicas <sup>(61–63)</sup>. Desta forma, e como nosso estudo sugere, o RNA viral pode ser indetectável nos neonatos no momento do parto, caso a exposição tenha ocorrido precocemente na gestação <sup>(61,62)</sup>.

As crianças incluídas no nosso estudo foram categorizadas segundo a detecção do vírus em algum material biológico próprio após o nascimento (expostas com PCR positivo e expostas sem PCR positivo) e os resultados encontrados das médias dos escores dos grandes domínios e dos subtestes da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição não evidenciaram significância estatística na comparação das proporções, corroborando a hipótese de que exposições mais precoces ao vírus podem cursar com PCR

indetectável no recém-nascido exposto, não necessariamente indicando que não houve infecção e comprometimento clínico do mesmo. Estudo de revisão de literatura recente demonstrou que, embora a microcefalia seja reconhecida como um achado clássico do diagnóstico desta síndrome, insultos cerebrais e oculares sutis – porém devastadores – podem também ocorrer em lactentes que nasceram com perímetro cefálico normal, fazendo-se mandatória a investigação clínica de todos aqueles neonatos que foram comprovadamente expostos ao vírus no período neonatal <sup>(61)</sup>.

Nosso estudo avaliou apenas crianças sem microcefalia ao nascimento, e mostrou que, embora o escore Z do perímetro cefálico tenha se mantido dentro da normalidade aos 12 meses de vida, aqueles lactentes que obtiveram resultados anormais na avaliação do neurodesenvolvimento pela Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição, apresentaram valores menores da circunferência cefálica ao nascimento, padrão este não observado na medida antropométrica posterior. Esses dados sugerem uma tendência de padrão de crescimento do perímetro cefálico mais acelerado nos recém-nascidos que evoluíram com alguma alteração do neurodesenvolvimento, porém sem significância estatística. Nos últimos três anos, alguns autores publicaram revisões de estudos e relatos de casos para avaliar as implicações da infecção congênita pelo vírus Zika no desenvolvimento fetal e suas consequências na infância precoce <sup>(47,58-64)</sup>. Barbosa et al <sup>(64)</sup> descreveram os efeitos da infecção congênita pelo vírus Zika no crescimento dos lactentes acometidos e observaram que quanto maior o grau de acometimento neurológico, maior o impacto no crescimento – associados ou não à microcefalia – e que o crescimento do perímetro cefálico durante os dois

primeiros anos de vida está associado ao perímetro cefálico ao nascimento, ou seja, crianças que nasceram com microcefalia mantiveram este mesmo padrão aos 24 meses, e aquelas normocefálicas permaneceram com valores de perímetro cefálico normais para a idade.

A grande maioria dos neonatos incluídos na nossa coorte nasceu a termo e com o peso adequado para a idade gestacional. Nos últimos dois anos muitos estudos buscaram mapear as alterações ao nascimento dos recém-nascidos expostos ao vírus Zika no período gestacional e mostraram que a infecção pelo vírus durante o desenvolvimento fetal pode levar a abortos espontâneos e natimortos <sup>(39,61,62,66)</sup>. Dentre a população de neonatos que sobreviveram aos efeitos agressores do vírus durante a gestação, a maioria constitui-se em crianças nascidas a termo – como descrito no nosso estudo. Entretanto, embora tenhamos observado um perfil de crianças que nasceram com o peso adequado, é descrito um padrão de crescimento intrauterino restrito e de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, associado ou não a alterações cerebrais ou oculares – diferente dos nossos resultados <sup>(64)</sup>. Pereira et al (2016) compararam os resultados de 134 gestantes com PCR positivo para o vírus Zika com um grupo controle de 73 gestantes cujo PCR foi negativo para o mesmo vírus na cidade do Rio de Janeiro, e observaram uma incidência quase duas vezes maior de neonatos pequenos para a idade gestacional na população dos expostos <sup>(66)</sup>. Esta observação de resultados contraditórios pode ser devido ao fato de que no nosso estudo foram incluídos apenas os neonatos que não apresentaram manifestações clínicas da Síndrome da Zika Congênita, podendo corresponder a um grau de comprometimento menor do feto pelo vírus, ao passo que os demais estudos

descritos incluíram tanto crianças assintomáticas, quanto aquelas que já apresentaram, ao nascimento, alterações importantes características da infecção congênita, demonstrando um acometimento mais evidente pelo vírus.

As famílias avaliadas apresentaram um perfil socioeconômico diferenciado em relação à maioria da população brasileira. De forma geral, as mães apresentavam um nível de instrução muito mais alto que a média da população em geral. Segundo dados do IBGE, em 2015 mais da metade da população de 25 anos ou mais de idade estava concentrada nos níveis de instrução até o ensino fundamental completo ou equivalente (52%), enquanto na amostra deste estudo esta estimativa correspondeu a apenas 7,8%. Entretanto, a renda familiar mensal média – que correspondeu a quase quatro mil reais – foi semelhante aos dados apresentados pelo IBGE de 2015, onde a média de rendimento domiciliar mensal da região Sudeste foi de R\$ 3.686,00<sup>(67)</sup>. A estrutura familiar, escolaridade materna e o status socioeconômico são fatores de extrema relevância nos estudos sobre desenvolvimento infantil, mostrando uma associação positiva com os melhores resultados<sup>(24–26,68)</sup>. É importante ressaltar que o perfil social das famílias incluídas no estudo deve ser levado em consideração e pode ter exercido influência positiva nos resultados encontrados na Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição aplicada nas crianças incluídas no estudo, bem como no padrão de crescimento do perímetro cefálico ao longo do primeiro ano de vida.

## 9. Limitações do estudo

Os achados do nosso estudo devem ser considerados no contexto de algumas limitações. Houve uma quantidade considerável de perda da nossa amostra de trabalho inicial – cerca de 13% dos neonatos selecionados para o estudo não realizaram o acompanhamento na unidade de forma consistente e não apresentavam dados registrados nos prontuários sobre os resultados das Escalas de Desenvolvimento Infantil de Bayley 3ª Edição ou seus dados antropométricos. Estas perdas podem ter causado um viés de seleção que deve ser considerado na interpretação dos resultados. Além disso, nosso estudo incluiu crianças vinculadas a apenas uma instituição – o Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – uma unidade federal de referência para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da infecção congênita pelo vírus Zika. Outro dado a ser considerado como limitante é a ausência de comparação da nossa amostra com um grupo controle de neonatos não expostos ao vírus durante a vida fetal. Desta forma, os resultados encontrados não podem ser generalizados para o resto da população. Em contrapartida, o fato de desenvolver todo o estudo apenas nesta instituição dá força ao mesmo, uma vez que nos permite avaliar uma população maior, da forma mais adequada e em um curto período de tempo.

## **10. Conclusão**

Na população do nosso estudo observamos maior comprometimento no domínio da linguagem com maior proporção de escores anormais e com a média no limite inferior de normalidade. Este achado pode ser um indicador de possível comprometimento cognitivo mais adiante, reforçando a importância de um acompanhamento minucioso do neurodesenvolvimento destas crianças, a fim de se identificar precocemente alterações e se estabelecer medidas terapêuticas eficazes para minimizar complicações futuras.

## **11. Considerações finais**

As crianças expostas ao vírus durante o período fetal e que não apresentaram manifestações clínicas ao nascimento podem ainda estar susceptíveis a alterações ao longo da vida. Nosso estudo evidenciou que esses lactentes parecem apresentar um atraso no neurodesenvolvimento, mais específico do domínio da linguagem, o que pode predizer um comprometimento cognitivo no longo prazo.

Embora pareça ter havido uma maior predominância de resultados anormais nas crianças cujas mães foram infectadas no primeiro trimestre, essa relação não mostrou significância estatística neste estudo.

A Síndrome da Zika Congênita mostra-se atualmente muito bem definida, graças aos esforços de pesquisadores nos últimos quatro anos com o intuito de compreender esta entidade patológica e, assim, promover medidas eficazes de prevenção e promoção de saúde. Seguindo o mesmo objetivo, nosso trabalho se faz relevante na medida em que sinaliza uma possível alteração de desenvolvimento de crianças que foram expostas ao vírus Zika, mas que não apresentaram as manifestações clínicas típicas da síndrome, fornecendo substrato que intensifica a recomendação de se realizar o acompanhamento do neurodesenvolvimento minucioso destes lactentes.

O atraso do desenvolvimento e os seus limites de normalidade ainda se constituem em tópicos que são desafiadores para a análise dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado da criança. Esse estudo procurou identificar alterações mais precoces nos diferentes domínios do desenvolvimento dos lactentes envolvidos, o que poderia contribuir para a melhor compreensão do que ocorre nesta população. Entretanto, vale ressaltar a importância de se

incentivar a realização de mais estudos que abordem um acompanhamento no longo prazo, em especial no contexto do aprendizado, uma vez que alterações discretas diagnosticadas na infância precoce podem prever um prejuízo futuro no desenvolvimento das habilidades acadêmicas e laborativas.

Neste contexto, uma avaliação pontual de anormalidade deve, necessariamente, indicar não só o acompanhamento minucioso do paciente, mas também a instauração de medidas terapêuticas e preventivas de estimulação, através não só do encaminhamento apropriado para tratamento específico, mas também através de orientações às famílias envolvidas, promovendo um maior comprometimento com o estímulo à criança em seu ambiente domiciliar.

## 12. Referências Bibliográficas

1. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection*. 2016;44(6):695–705.
2. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1347–50.
3. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância da Saúde. Protocolo de Vigilância e Resposta À Microcefalia Relacionada À Infecção Pelo Vírus Zika. Versão 12 - 09/12/2015. 2015;70.
4. Dimech GS. Possível alteração do padrão de ocorrência de microcefalia em nascidos vivos no Estado de Pernambuco. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco; 2015. Disponível em: <http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/lil-773785>. Acesso em 3 de julho de 2017.
5. World Health Organization. Situation report: Zika Virus, microcephaly and Guillain-Barré syndrome. World Health Organization. 2016. Disponível em: <https://reliefweb.int/report/world/who-zika-virus-microcephaly-and-guillain-barr-syndrome-situation-report-10-march-2017>. Acesso em 5 de outubro de 2017.
6. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1981–7.
7. CDC. CDC Concludes Zika Causes Microcephaly and Other Birth Defects. Centers for Disease Control and Prevention. 2016. Disponível em: <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0413-zika-microcephaly.html>. Acesso em 5 de maio de 2017.

8. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura C V., Fonseca EB da, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):288.
9. Pan American Health Organisation. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. *Pan Am Heal Organ.* 2015;1–11.
10. Freitas BP, Dias JRO, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(5):529.
11. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.* 2016;387(10015):228.
12. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):77–103.
13. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. Vol. 20, *Neuropsychology Review.* 2010. p. 327–48.
14. Davis EP, Buss C, Muftuler LT, Head K, Hasso A, Wing DA. Children ' s brain development benefits from longer gestation. 2011;2(February):1–7.
15. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn.* Vol. 64, Saunders. 2008. 776-777 p.
16. Mustard JF, Network TF, Chairman F. Desenvolvimento cerebral inicial e desenvolvimento humano. *Counc Early Child Dev.* 2010;1–4.
17. Petanjek Z, Kostović I. Epigenetic regulation of fetal brain development and neurocognitive outcome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(28):11062–3.

18. Stiles J. Principles of brain development. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2017;8(1–2):1–5.
19. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased Risk of Adverse Neurological Development for Late Preterm Infants. *J Pediatr*. 2009;154(2).
20. de Haan M, Bauer PJ, Georgieff MK, Nelson CA. Explicit memory in low-risk infants aged 19 months born between 27 and 42 weeks of gestation. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(5):304–12.
21. Yang S, Platt RW, Kramer MS. Variation in child cognitive ability by week of gestation among healthy term births. *Am J Epidemiol*. 2010;171(4):399–406.
22. MacDonalds MG, Mullett MD, Seshia MMK. *Avery - Fisiopatologia e Tratamento do Recém-Nascido*. 6th ed. Guanabara Koogan; 2007. 184-235 p.
23. Rudolph CD, Rudolph AM, Lister G, Lewis R. *First AAG. Rudolph's Pediatrics*. 22nd ed. Mc Graw Hill; 2011. 305-355 p.
24. Bradley RH, Corwyn RF. Socioeconomic Status and Child Development. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:371–99.
25. Hogan DP, Park JM. Family Factors and Social Support in the Developmental Outcomes of Very Low-Birth Weight Children. *Clin Perinatol*. 2000;27(2):433–59.
26. Cia F, Williams LCDA, Aiello ALR. Influências paternas no desenvolvimento infantil: revisão da literatura. *Psicol Esc e Educ*. 2005;9(2):225–33.
27. Walfisch A, Sermer C, Cressman A, Koren G. Breast milk and cognitive

- development—the role of confounders: a systematic review. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003259.
28. American Academy of Pediatrics. Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders in the Medical Home: An Algorithm for Developmental Surveillance and Screening. *Pediatrics*. 2006;118(1):405–20.
  29. Silva NDSH, Filho FL, Gama MEA, Lamy ZDC, Pinheiro ADL, Silva DDN. Instruments of Evaluation of Child Development of Premature Newborns. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum*. 2011;21(1):85–98.
  30. Anderson PJ. Underestimation of Developmental Delay by the New Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(4):352.
  31. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Mental Development - Third Edition*. San Antonio, Texas.: The Psychological Corporation; 2006.
  32. Fernandes LV, Goulart AL, Santos AMN dos, Barros MC de M, Guerra CC, Kopelman BI. Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18-24 months by Bayley III scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(6):471–8.
  33. Eickmann SH. Psychomotor development of preterm infants aged 6 to 12 months. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(1305):299–306.
  34. Plutarco Viana T, Santos I, De Andrade N, Nádia A, Lopes M. Cognitive and language development in preterm infants. *Audiol - Commun Res*. 2014;1919(781):1–6.
  35. Góes FV, Méio MDBB, Mello RR, Morsch D. Evaluation of neurodevelopment of preterm infants using Bayley III scale. *Rev Bras Saúde Matern Infant*,. 2015;15(1):47–55.

36. Possas C, Brasil P, Marzochi MCA, Tanuri A, Martins RM, Marques ETA, et al. Zika puzzle in Brazil : peculiar conditions of viral introduction and dissemination - A Review. 2017;112(May):319–27.
37. Wen Z, Song H, Ming G. How does Zika virus cause microcephaly? *Genes Dev.* 2017;31:849–61.
38. Noronha L De, Zanluca C, Luize M, Azevedo V, Luz KG, Nunes C. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111(May):287–93.
39. Miner JJ, Cao B, Govero J, Smith AM, Cabrera OH, Garber C, et al. Zika virus infection during pregnancy in mice causes placental damage and fetal demise. *Cell.* 2016;165(5):1081–91.
40. Secretaria de Vigilância em Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. 1st ed. Ministério da Saúde. Brasília: Ministerio da Saude; 2017.
41. D’Alton ME. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome. *Obstet Gynecol.* 2014 Apr;123(4):896–901.
42. Pettker CM, Goldberg JD, El-Sayed YY. Methods for Estimating the Due Date Committee on Obstetric Practice American Institute of Ultrasound in Medicine Society for Maternal–Fetal Medicine. 2017;(700). Disponível em: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co700.pdf?dmc=1&ts=20170719T0337358930>. Acesso em 3 de junho de 2018.
43. Onis M. WHO Child Growth Standards. *WHO Libr Cat Data.* 2008;52(SUPP.1):13–7.

44. Fetal I, Consortium NG. The International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21 st Century Study Protocol International Fetal and Newborn Growth Consortium. Univ Oxford. 2009;(April).
45. Papile LA, Burstein J, Burstein R KH. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529–34.
46. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857–68.
47. Alves LV, Paredes CE, Silva GC, Mello JG, Alves JG. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: A case series study. *BMJ Open.* 2018;8(7).
48. Shapiro KA, Kim H, Mandelli ML, Rogers EE, Gano D, Ferriero DM, et al. Early changes in brain structure correlate with language outcomes in children with neonatal encephalopathy. *NeuroImage Clin.* 2017;15(January):572–80.
49. Pappas A, Shankaran S, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Cognitive Outcomes After Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol Surv.* 2015;70(8):487–8.
50. D’Souza SW, McCartney E, Nolan M, Taylor IG. Hearing, speech. and language in survivors of severe perinatal asphyxia. *Arch Dis Child.* 1981;56(4):245–52.
51. Fazzi E, Orcesi S, Telesca C, Ometto A, Rondini G, Lanzi G.

- Neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants at 24 months and 5 to 7 years of age: Changing diagnosis. *Pediatr Neurol*. 1997 Oct;17(3):240–8.
52. M. L. Cognitive development in children born preterm: implications for theories of brain plasticity following early injury. Vol. 15, *Development and psychopathology*. 2003. 1017-1047 p.
  53. Gilkerson J, Richards JA, Warren SF, Oller DK, Russo R, Vohr B. Language Experience in the Second Year of Life and Language Outcomes in Late Childhood. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20174276.
  54. Spittle A, Orton J, Lw D, Boyd R, Spittle A, Orton J, et al. Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants (Review). 2009;(1):1–3.
  55. Anderson P, Luca C De, Hutchinson E, Roberts G, Doyle L. Underestimation of Developmental Delay by the New Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(4):352–6.
  56. Johnson S, Moore T, Marlow N. Using the Bayley-III to assess neurodevelopmental delay: Which cut-off should be used? *Pediatr Res*. 2014;75(5):670–4.
  57. Spencer-Smith MM, Spittle AJ, Lee KJ, Doyle LW, Anderson PJ. Bayley-III Cognitive and Language Scales in Preterm Children. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1258–65.
  58. Chimelli L, Avvad-Portari E. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. *Child's Nerv Syst*. 2018;34(1):95–9.
  59. Chimelli L, Melo ASO, Avvad-Portari E, Wiley CA, Camacho AHS, Lopes

- VS, et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathol.* 2017;133(6):983–99.
60. Marques V de M, Santos CS, Santiago IG, Marques SM, Brasil M das GN, Lima TT, et al. Neurological Complications of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatr Neurol.* 2019;0(0):3–10.
61. Walker CL, Little MTE, Roby JA, Armistead B, Gale M, Rajagopal L, et al. Zika virus and the nonmicrocephalic fetus: why we should still worry. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;33976(January):45–56.
62. Registry USZP, Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, Lee EH, Rice ME, et al. Vital Signs : Update on Zika Virus – Associated Birth Defects and Evaluation of All U . S . Infants with Congenital Zika Virus Exposure —. *Cdc.* 2017;66(13):366–73.
63. Reid S, Rimmer K, Thakur K. Zika Virus and Neurologic Disease. *Neurol Clin .* 2018;36(4):767–87.
64. Prata-Barbosa A, Martins MM, Guastavino AB, Cunha AJLA da. Effects of Zika infection on growth. *J Pediatr (Rio J).* 2018.
65. Richter LM, Daelmans B, Lombardi J, Heymann J, Boo FL, Behrman JR, et al. Investing in the foundation of sustainable development: pathways to scale up for early childhood development. *Lancet.* 2017;389(10064):103–18.
66. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15;375(24):2321–34.
67. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. De Geografia E Estatística - Ibge. Vol. 42, Produção da Pecuária Municipal. 2014. 1-36 p.

68. Fuentefria R, Silveira R, Procianoy R. Neurodevelopment and Growth of a Cohort of Very Low Birth Weight Preterm Infants Compared to Full-Term Infants in Brazil. *Am J Perinatol*. 2018 Jan 28;35(02):152–62.

## 13. Apêndices

### 13.1. Instrumento para coleta de dados

**Banco de Dados - Pesquisa Zika x Bayley**

**Identificação**

Número da Pesquisa  Prontuário IFF  Iniciais do RN

**Dados Gestacionais**

Idade Materna  Gesta Para  Aborto

Sintomas de Zika  
1- 1o trimestre

Comorbidades

HAS  Diabetes  Cardiopatia  Outros  Qual?

Onde? PCR+

sangue mãe  L. amniótico   
sangue RN  sangue cordão   
placenta  Urina mãe   
LCR RN  Urina RN

**Dados Socioeconômicos**

Escolaridade Materna  Renda familiar  Habitantes no Domicílio  Álcool   
Escolaridade Paterna  Presença paterna  Rede de Apoio  Tabagismo   
Drogas Ilícitas

**Dados Neonatais**

Data do Nascimento  IG  Sexo  Parto

HIC  Sepses Confirmada  Apgar1'  Apgar5'

DBP  NPT  Dias de internação  
UTI  BI  Canguru  AC   
HAP  Assit Ventilatoria  Dias NPT  Dias total   
PCA  Dias Ventilação

**Dados Antropométricos**

Peso (g)  Comp (cm)  PC (cm)   
Peso (EscZ)  Comp (EscZ)  PC (EscZ)

**Dados da alta hospitalar**

Dados Antropométricos na alta

Peso (g)  Comp (cm)  PC (cm)   
Peso (EscZ)  Comp (EscZ)  PC (EscZ)

**Dados Coletados aos 12 meses**

Dados Antropométricos aos 12 meses

Peso (g)  Comp (cm)  PC (cm)   
Peso (EscZ)  Comp (EscZ)  PC (EscZ)

Internações

No de internações   
Int1  Int2  Int3   
Dias total

Mês em que apresentou:

Sorriso social  Engatinhou   
Vocalização  Marcha com apoio   
Sentou com apoio  Primeira palavra   
Mudou de decúbito  Marcha sem apoio   
Lalação  Produz jargão   
Sentou sem apoio

Teste de Bayley III

Linguagem  Motor  Cognição   
Expressiva  Fino   
Receptiva  Grosso

Alimentação

FIGURA 1: Ficha de coleta de dados 1

## 13.2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Ministério da Saúde  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
Zoológico Fernandes Figueira



IFF  
INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Recem-nascidos e lactentes

Versão 2

**Exposição Vertical ao Zika Virus e suas conseqüências no neurodesenvolvimento da criança**

**Pesquisadora:** Maria Elisabeth Lopes Moreira

**Contato:** Avenida Rui Barbosa 716 telefone (21) 25541911

**Instituição:** Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente

**Endereço:** Avenida Rui Barbosa 716, Flamengo.

Nome do recém-nascido ou lactente \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Nome da mãe \_\_\_\_\_

APPROVADO VALIDADE  
INÍCIO 10/07/2017 FIM 30/09/2019  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/IFF/FOCRUZ  
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8451  
Email capif@iff.fiocruz.br

*[Assinatura]*  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FOCRUZ

---

TCLE versão 1      Responsável:      Pesquisador:      Página 1

Figura 2: TCLE – Página 1

Estamos convidando o seu bebê e você a participar da pesquisa intitulada "Exposição Vertical ao Zika vírus e suas consequências no neurodesenvolvimento da criança" pois você ficou grávida em uma período onde o vírus está circulando.

Algumas vezes, pessoas que tiveram contato com o vírus da Zika não apresentam sintomas, por isso iremos realizar esta pesquisa com um grupo de recém-nascidos que nasçam neste período em que o vírus da Zika está circulando, e queremos acompanhar o crescimento e o desenvolvimento neurológico do seu filho do nascimento até o final do terceiro ano de vida.

Para isto o seu filho será acompanhado nos ambulatórios de pediatria, doenças infecciosas e neurologia do IFF. Você e seu filho terão seus exames colhidos serão acompanhada até o final do terceiro ano de vida da criança.

Se o bebê já tiver nascido fora do IFF, você deverá trazer todos os exames que você fez no pré-natal, seu cartão de pré-natal e a caderneta da criança, porque vamos anotar os dados relacionados ao seu pré-natal, a presença ou ausência de sintomas de Zika durante a gravidez e outros dados sobre o parto e exames do bebê. Os seguintes exames serão obtidos para fins desta pesquisa:

- 1- Em você : Exame de sangue e urina para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como dengue e chikungunha. Se você não tiver tido sintomas de Zika, vamos colher sangue para armazenar e fazer testes sorológicos futuros quando houver um bom teste disponível. Se você não tiver realizado os exames para toxoplasmose rubéola e herpes vamos fazer agora.

APPROVADO - VALIDADE  
 INICIO 10/07/2017 FIM 10/23/2017  
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/IOCRUZ  
 Telefone: 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8492  
 Email: cap@iff.ioacruz.br

*[Assinatura]*  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/IOCRUZ

Figura 3: TCLE – Página 2

- 2- No recém-nascido: Exame de sangue, se houver indicação, para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como citomegalovírus, rubéola, dengue e chicungunha e toxoplasmose e se o sangue do cordão umbilical não tiver sido colhido; e aos 3,6,9 e 12 meses para avaliar se os anticorpos que protegem contra nova infecção estão presentes; ultrassonografia da moleira e/ou tomografia e/ou ressonância nuclear magnética, eletroencefalograma, exames com oftalmologista, exames auditivos e dos olhos, com fotos de fundo de olhos se houver alguma alteração e exames de potencial evocado, exame neurológico e genético. Todos estes exames serão feitos e colhidos logo após o nascimento ou assim que o seu filho vier. Também vamos colher um swab bucal do bebe. Este swab parece um cotonete e será esfregado na bochecha interna da boca do bebe.
- 3- O bebe será acompanhado para verificar se o crescimento e nutrição estão adequados. Para isto, ele será pesado e medido de tempos em tempos e também fará exames para avaliar a composição do corpo, ou seja, quantidade de músculo, gordura e água no corpo. Este exame é feito colocando o bebe dentro de um equipamento que parece uma incubadora, e dentro do aparelho vai haver uma corrente de ar, que é quentinho, passando pelo corpo dele. O exame não dói e não traz nenhum desconforto para a criança;
- 4- Depois, o recém-nascido será acompanhado até completar 3 anos. Exames para acompanhar o desenvolvimento serão realizados e também outros exames auditivos e oftalmológicos se necessários; Testes para avaliar o

INÍCIO *10/12/15* FIM *10/12/15*  
 COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IF/FHOCRUZ  
 Telefones 2534-8730 / Tel./fax 2552-8491  
 Email cep@ifh.focruz.br

*Dr. Leonardo*  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IF/FHOCRUZ

Figura 4: TCLE – Página 3

desenvolvimento e a linguagem serão realizados; Ecocardiograma será realizado e também um exame chamado holler que acompanha os batimentos cardíacos dos bebês;

- 5- Se você estiver amamentando e tiver vermelhidão na pele e/ou outros sintomas de Zika no momento em que vier aqui, também iremos colher amostras de sangue suas e de seu bebê e também amostras do seu leite seqüenciais, mais ou menos de 15/15 dias;
- 6- Se o seu filho apresentar alterações como microcefalia ou outras malformações, será colhido exames genéticos para avaliar se a causa da malformação se deve ao Zika ou se há outras causas;

Como atualmente, existem poucos conhecimentos científicos sobre a Zika, estamos pedindo sua autorização para armazenar amostras de sangue/urina suas e do bebê e o swab bucal em um local onde ele será congelado (biorepositório) para futuros estudos. As amostras serão usadas para estudar vírus e suas consequências na gravidez deste bebê. Se houver alguma alteração nos seus exames ou nos do seu bebê, solicitamos autorização para uso de imagem através de fotografias que não serão identificadas.

Estamos também solicitando autorização para que os dados seus e dos bebês sejam transferidos a Organização Mundial de Saúde para que junto com dados de outras mães e bebês, possa se conhecer melhor as questões relacionadas ao Zika vírus e

INÍCIO 16/12/14 APROVADO VALIDADE 12/12/15  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ  
 Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2558-8431  
 Email [cep@iff.fiocruz.br](mailto:cep@iff.fiocruz.br)

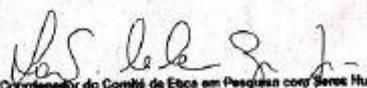
  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Figura 5: TCLE – Página 4

o desenvolvimento das crianças. Estes dados serão fornecidos sem nenhuma identificação e sua identidade e do seu bebe serão preservadas.

Os riscos relacionados a sua participação na pesquisa são os mesmo que ocorrem em uma coleta de sangue, como hematomas e dor, tanto em você como no seu bebe. Os exames oftalmológicos necessitam de colírios para dilatar a pupila o que pode ocasionar ardência passageira. Ultrassonografias não doem e outros exames que envolvam radiação só serão realizados se houver alteração na ultrassonografia ou alguma indicação muito importante. Se estes exames forem alterados, os exames de ressonância magnética serão realizados pois eles são necessários para o acompanhamento do bebe. Exames de ressonância costumam necessitar de anestesia ou sedação, que será feita por profissional capacitado, mas se ela for feita nos primeiros 2 meses de vida pode ser feita sem sedação, por isto preferimos fazer neste período e só repetir se for necessário para o tratamento da criança. Os exames para testar o desenvolvimento adequado não causam dor e apenas precisam de um certo tempo para realização. Os benefícios estão ligados ao acompanhamento do crescimento e do desenvolvimento do seu recém-nascido no IFF, com vários exames. Você receberá uma cópia dos resultados de todos os exames.

A sua participação e de seu filho/a nesta pesquisa é voluntária e você pode abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso cause

APPROVADO VALIDARE  
 INÍCIO 16/12/2007 FIM 22/12/2007  
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FOCRUZ  
 Telefones 2554-5730 / Tel./Fax 2552-8491  
 Email: cep@iff.foacruz.br

*[Assinatura]*  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FOCRUZ

Figura 6: TCLE – Página 5

qualquer prejuízo ao tratamento ou acompanhamento do bebê nesta instituição. Em caso de saída do estudo você e seu bebê continuaram a ser atendidos no IFF conforme rotina atual da instituição. Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, não haverá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. Se houver dano a você ou seu bebê relacionado a procedimentos da pesquisa você terá direito a indenização. Todos os resultados dos exames ficarão no seu prontuário médico.

Este documento foi elaborado em duas vias. Você receberá a via original deste documento assinado e com todas as páginas rubricadas, tanto pela pesquisadora quanto por você ou o responsável que assinar.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira é um comitê de avaliação ética dos projetos de pesquisa que estejam em curso na instituição. O CEP funciona de segunda à sexta-feira, no horário das 08 às 17 h, e se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e mail: [cepiff@iff.fiocruz.br](mailto:cepiff@iff.fiocruz.br); telefone: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Estamos solicitando abaixo seu consentimento livre, esclarecido e voluntário na qualidade de participante da pesquisa e responsável pelo recém-nascido:

APROVAÇÃO VALIDADE  
 INÍCIO 10/23/07 FIM 20/2/09  
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ  
 Telefones: 2554-1730 / Tel./Fax: 2552-8491  
 Email: [cepiff@iff.fiocruz.br](mailto:cepiff@iff.fiocruz.br)

*[Assinatura]*  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ

Figura 7: TCLÉ – Página 6

Em relação a filmagem e uso de imagem você pode:

autorizar voluntariamente a fotografia/filmagem do seu filho (a) e a utilização das imagens obtidas exclusivamente em meios de divulgação acadêmicos.

\_\_\_\_\_ assinatura

Em relação a guarda de material biológico e dados da pesquisa para exames e análises futuras sem necessidade de obtenção de outro termo semelhante a este, você pode autorizar ou não também. Se você autorizar por favor, assinie abaixo.

Declaro que autorizo o armazenamento de material biológico para futuros estudos  \_\_\_\_\_ assinatura

Declaração:

1- Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

\_\_\_\_\_ Responsável

Data:

\_\_\_\_\_ Pesquisadora Responsável

Data:

APROVADO - VALIDADE  
INÍCIO 10/5/2017 FIM 20/2/2018  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IF/FIOCRUZ  
Telefones: 2554-1730 / Tel./Fax: 2552-8493  
E-mail: cepif@if.fiocruz.br

\_\_\_\_\_  
Coordenador de Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IF/FIOCRUZ

Figura 8: TCLE – Página 7

Telefone:

Instituto Fernandes Figueira  
Av. Rui Barbosa 716 Flamengo  
Tel.: 2554-1739

Testemunha

Documento:

Endereço/telefone:

APROVADO VALIDADE  
INÍCIO 16/2/2015 FIM 30/12/2015  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ  
Telefone: 2554-1739 / Tel./Fax 2552-8401  
Email: cep@iff.fiocruz.br

*[Handwritten Signature]*  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Figura 9: TCLE – Página 8

## 14. Anexos

### 14.1. Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

<p><b>INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS</b></p> 										
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>										
<b>DADOS DA EMENDA</b>										
<b>Título da Pesquisa:</b> Exposição Vertical ao Zika Virus e suas conseqüências no neurodesenvolvimento da criança										
<b>Pesquisador:</b> maria elisabeth lopes moreira										
<b>Área Temática:</b>										
<b>Versão:</b> 7										
<b>CAAE:</b> 52675616.0.0000.5269										
<b>Instituição Proponente:</b> Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS										
<b>Patrocinador Principal:</b> Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO The Wellcome Trust										
<b>DADOS DO PARECER</b>										
<b>Número do Parecer:</b> 2.634.276										
<b>Apresentação do Projeto:</b> Emenda.										
<b>Objetivo da Pesquisa:</b> Objetivo da emenda: Incluir instrumento para entrevistas com mães e inserir nos objetivos o teste de acuidade visual.										
<b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b> Os riscos relacionados a participação na pesquisa são os inerentes a coleta de sangue tais como hematomas e dor. Os exames oftalmológicos necessitam de colírios para dilatar a pupila o que pode ocasionar ardência transitória. Ultrassonografias não doem e outros exames que envolvam radiação só serão realizados se houver alteração na ultrassonografia. Os exames para testar o desenvolvimento adequado do bebê são indolores e apenas necessitam de um certo tempo para realização. O exame do líquido amniótico só será realizado se houver indicação obstétrica para um melhor cuidado do bebê. Benefícios:										
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>Endereço:</b> RUI BARBOSA, 716</td> <td><b>CEP:</b> 22.250-020</td> </tr> <tr> <td><b>Bairro:</b> FLAMENGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>UF:</b> RJ</td> <td><b>Município:</b> RIO DE JANEIRO</td> </tr> <tr> <td><b>Telefone:</b> (21)2554-1730</td> <td><b>Fax:</b> (21)2552-8491</td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>E-mail:</b> cepff@ff.fiocruz.br</td> </tr> </table>	<b>Endereço:</b> RUI BARBOSA, 716	<b>CEP:</b> 22.250-020	<b>Bairro:</b> FLAMENGO		<b>UF:</b> RJ	<b>Município:</b> RIO DE JANEIRO	<b>Telefone:</b> (21)2554-1730	<b>Fax:</b> (21)2552-8491		<b>E-mail:</b> cepff@ff.fiocruz.br
<b>Endereço:</b> RUI BARBOSA, 716	<b>CEP:</b> 22.250-020									
<b>Bairro:</b> FLAMENGO										
<b>UF:</b> RJ	<b>Município:</b> RIO DE JANEIRO									
<b>Telefone:</b> (21)2554-1730	<b>Fax:</b> (21)2552-8491									
	<b>E-mail:</b> cepff@ff.fiocruz.br									

Figura 10: Parecer do CEP – Página 1

Continuação do Parecer: 2.934.276

Os benefícios estão ligados ao acompanhamento da gestante e do desenvolvimento do seu recém-nascido no IFF, com exames que em geral não seriam realizados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisadora apresenta emenda para inclusão de questionário sobre depressão que será aplicado às mães e incluir nos objetivos o teste de acuidade visual.

A pesquisadora incluiu no projeto as alterações apresentadas.

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

Anexados ao projeto.

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

Sem pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_111194_4_E8.pdf	17/04/2018 15:32:41		Aceito
Outros	QuestionarioDepressao.pdf	17/04/2018 15:31:37	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Brochura Pesquisa	EmendaProjetoZika.doc	17/04/2018 15:30:55	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tolenaoexposto.doc	16/01/2018 15:12:39	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Outros	instrumentopesquisasocial.docx	09/05/2017 11:01:07	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	emenda4zika.doc	09/05/2017 10:59:42	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	RevisaoZika3.doc	25/02/2017 16:06:15	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tleRNversao3.doc	25/02/2017 16:05:17	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	tleversao3gestante.doc	25/02/2017 16:04:18	maria elisabeth lopes moreira	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716  
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

Página 02 de 03

Figura 11: Parecer do CEP – Página 2

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - R.J/  
MS



Continuação do Parecer: 2.634.276

Justificativa de Ausência	toleversao3gestante.doc	25/02/2017 16:04:18	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	assentimentoparaexternos1RN.doc	24/05/2016 16:01:27	Ana Maria Aranha Magalhães Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	assentimentogestante.doc	24/05/2016 16:00:50	Ana Maria Aranha Magalhães Costa	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorio.pdf	23/05/2016 11:33:58	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração do Patrocinador	cartaSCTIE.pdf	23/05/2016 11:13:13	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	RevisaoZika.doc	23/05/2016 10:17:23	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	neonatologia.pdf	22/01/2016 16:44:50	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	pediatria.pdf	22/01/2016 16:44:28	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	22/01/2016 16:43:15	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	obstetricia.pdf	22/01/2016 16:35:54	maria elisabeth lopes moreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Maio de 2018

Assinado por:  
Ana Maria Aranha Magalhães Costa  
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716  
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br

Página 03 de 05

Figura 12: Parecer do CEP – Página 3