



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

**ESTUDO DESCRITIVO DAS ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS ASSOCIADAS À  
SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**

**Carla Roberta Ellis da Silva**

**Rio de Janeiro  
Abril de 2019**



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

**ESTUDO DESCRITIVO DAS ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS ASSOCIADAS À  
SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**

**Carla Roberta Ellis da Silva**

Dissertação apresentada à Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e da Mulher.

Orientadores: Prof. Dra. Sheila Moura Pone  
Prof. Dr. Marcos Vinicius da Silva Pone

**Rio de Janeiro  
Abril de 2019**

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Carla Roberta Ellis.

Estudo descritivo das alterações ortopédicas associadas à síndrome de zika congênita / Carla Roberta Ellis Silva. - Rio de Janeiro, 2019.  
68 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2019.

Orientadora: Sheila Moura Pone.

Co-orientador: Marcos Vinícius da Silva Pone.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. vírus da zika. 2. alterações ortopédicas. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca da Saúde da Mulher e Criança/ICICT/IFF com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS**

Dedico essa tese aos meus pacientes do ambulatório de Zika, que despertaram em mim o desejo de continuar seguindo pelo caminho acadêmico/científico e foram essenciais para que esse projeto tomasse forma.

Agradeço em primeiro lugar à Deus, por permitir que eu conseguisse trabalhar com aquilo que eu mais admiro no mundo, a medicina. Em seguida, mas não menos importante à minha mãe, Leila, minha primeira incentivadora, ao meu marido, Charles, por toda paciência e amor não só nesse período, mas sempre, e aos meus orientadores, Sheila Pone e Marcos Pone, por serem inspiração e exemplo de profissionais dedicados aos pacientes e à vida acadêmica.

**LISTA DE SIGLAS OU ABREVIATURAS**

<b>DDQ</b>	Displasia do desenvolvimento quadril
<b>DIPe</b>	Doenças infecciosas em pediatria
<b>IFF/FIOCRUZ</b>	Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/ Fundação Oswaldo Cruz.
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquidiano
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PC</b>	Perímetro cefálico
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SZC</b>	Síndrome da Zika Congênita
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>ZIKV</b>	Vírus Zika

## RESUMO

**Importância:** Há necessidade de avaliar as alterações ortopédicas em crianças com infecção pelo vírus zika dada a pouca quantidade de informações acerca do tema.

**Objetivos:** Descrever as alterações ortopédicas que acometem as crianças com Síndrome da Zika Congênita (SZC), além de possíveis associações com demais manifestações da síndrome.

**Método:** Estudo transversal, realizado em um ambulatório de doenças infecciosas em pediatria em hospital terciário com pacientes com comprovação laboratorial ou diagnóstico clínico presuntivo de SZC. Foram descritas retrospectivamente crianças com SZC e alterações ortopédicas acompanhadas em um hospital terciário no Rio de Janeiro, entre 2016 e 2017.

**Resultados:** Das 29 crianças analisadas, 15 (51,7%) nasceram de parto vaginal e a mediana de idade materna foi de 25 anos. A alteração ortopédica mais frequente foi a luxação de quadril bilateral (75%), que ocorreu predominantemente em crianças infectadas no primeiro trimestre da gestação. Todas as crianças tinham alteração neurológica associada, sendo a calcificação intracraniana a mais frequente.

**Conclusão e relevância:** A infecção congênita pelo vírus da zika deve ser adicionada aos diagnósticos diferenciais das alterações ortopédicas. O presente estudo é uma relevante série de casos de pacientes com SZC e alterações ortopédicas desde o início da infecção pelo vírus da zika.

**Palavras – chave:** vírus da zika, alterações ortopédicas, alterações neurológicas.

**LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS****Da dissertação:**

Figura 1	Unidades da federação com confirmação laboratorial de Zika vírus, Brasil, 2015	Pág.14
Figura 2	Linhas e ângulos de referência utilizados na avaliação da DDQ	Pág.18
Figura 3	Fluxograma de tratamento da displasia	Pág.20
Figura 4	Suspensório de Pavlik	Pág.21

**Do artigo:**

Tabela1	Casos de pacientes com SZC e alterações ortopédicas e suas características gestacionais em um hospital terciário no RJ	Pág.34
Tabela2	Casos de pacientes com SZC e alterações ortopédicas e suas características perinatais em um hospital terciário no RJ	Pág.35
Tabela3	Resultados após análise de pacientes com SZC e alterações ortopédicas segundo os dados gestacionais	Pág.37
Tabela4	Resultados após análise de pacientes com SZC e alterações ortopédicas segundo os dados perinatais	Pág.38
Tabela5	Frequência das alterações ortopédicas nos pacientes com SZC em um hospital terciário no RJ	Pág.39
Tabela6	Frequência das apresentações clínicas das alterações ortopédica nos pacientes com SZC em um hospital terciário no RJ	Pág.39

## Sumário

<b>1. Introdução.....</b>	<b>09</b>
<b>2. Justificativa.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>12</b>
3.1. Objetivo Geral.....	12
3.2. Objetivos Específicos .....	12
<b>4. Referencial Teórico.....</b>	<b>13</b>
4.1. O vírus.....	13
4.2. Epidemiologia.....	13
4.3. Infecção Congênita.....	15
4.3.1. Síndrome Zika Congênita.....	15
4.3.2. Alterações ortopédicas.....	16
<b>5. Método.....</b>	<b>25</b>
5.1. Desenho do Estudo.....	25
5.2. Local da Pesquisa.....	25
5.3. Período do estudo.....	26
5.4. População.....	26
5.5. Critérios de inclusão e exclusão.....	26
5.5.1. Critérios de inclusão.....	26
5.5.2. Critérios de exclusão.....	27
5.6. Variáveis.....	28
5.7. Processamento e Análise dos dados.....	28
<b>6. Questões éticas.....</b>	<b>29</b>
<b>7. Artigo.....</b>	<b>30</b>
<b>8. Considerações Finais.....</b>	<b>48</b>
<b>9. Referências bibliográficas.....</b>	<b>49</b>
<b>10. ANEXO.....</b>	<b>52</b>



## 1. INTRODUÇÃO

Vírus Zika (ZIKV) é um arbovirus do gênero flavivirus. Foi isolado pela primeira vez em 1947 no sangue de um macaco *rhesus* na Floresta Zika em Uganda. A infecção congênita causada pelo vírus era desconhecida até o recente surto no Brasil em 2015 (1).

A manifestação clínica identificada inicialmente em decorrência da infecção fetal foi a microcefalia. Entretanto, outras características clínicas foram logo descritas, caracterizando as manifestações da infecção pelo ZIKV como uma síndrome. Alterações ortopédicas foram descritas, sendo a displasia de quadril, o pé torto congênito e a artrogripose, as mais comumente encontradas (2).

Na displasia de quadril temos uma alteração da relação entre o quadril e a cabeça do fêmur. O quadril pode estar luxado, quando não há nenhum contato da cabeça do fêmur com a cavidade acetabular ou subluxado, quando a cabeça femoral está deslocada, mas mantém algum contato com a cavidade (3). No pé torto congênito a origem da anomalia não é bem definida, entretanto a presença de tecido fibroso nas estruturas do tornozelo e retropé levam a acreditar em um defeito ósseo primário que acaba levando às alterações de partes moles (4). A artrogripose se caracteriza por múltiplas alterações ortopédicas das articulações, que afetam duas ou mais partes do corpo (5).

É importante estarmos atentos as demais manifestações clínicas relacionadas a doença além da microcefalia e/ou alterações neurológicas. São necessários estudos com um número maior de casos para maior detalhamento das alterações ortopédicas. Avaliar e acompanhar essas crianças com alterações articulares pode ser um ponto chave para

entender o curso natural da doença e as suas mais variadas formas de apresentação clínica. Este projeto de pesquisa teve como objetivo principal descrever as alterações ortopédicas observadas ao nascimento nas crianças portadoras de SZC.

## 2. JUSTIFICATIVA

Durante a Emergência em Saúde Pública de Interesse Internacional do ZIKV ocorrido no Brasil em 2015 e 2016, no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) foi criado um ambulatório multiprofissional para atender esses pacientes no serviço de Doenças Infecciosas em Pediatria (DIPe). Serviço este do qual faço parte como infectologista pediátrica.

Tratando-se de uma doença relativamente desconhecida tanto pelo meio acadêmico como pela população em geral a infecção pelo ZIKV tornou-se um tema bastante relevante a ser estudado. Tendo o IFF/Fiocruz como uma de suas missões à promoção do conhecimento através de suas pesquisas científicas, o objeto desta dissertação está atento a demanda que o país enfrentou com o surto desse vírus.

A partir desta vivência pessoal, de enfrentamento quase que diário de novos casos de crianças sintomáticas, meu interesse se fortaleceu e resolvi me dedicar às manifestações ortopédicas das crianças acometidas, visto que há pouca informação sobre essas alterações.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Descrever as alterações ortopédicas observadas ao nascimento nas crianças portadoras de SZC.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

Descrever o momento da infecção materna nas crianças com SZC que apresentem alterações ortopédicas.

Descrever a frequência das alterações ortopédicas nas crianças portadoras de SZC.

Descrever as características das alterações ortopédicas nas crianças portadoras de SZC.

Descrever as demais manifestações clínicas, oftalmológicas e radiológicas nas crianças com SZC que apresentem alterações ortopédicas.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 O vírus

ZIKV é um arbovirus, do tipo RNA-vírus, do gênero flavivirus. Foi isolado na Floresta Zika, em Uganda na década de 40. Durante muitos anos os casos em humanos eram pouco conhecidos, seu comportamento benigno, de baixa virulência e letalidade. No Brasil é transmitido pelo *Aedes aegypti*, mesmo vetor causador de outras doenças, como dengue e febre amarela. São descritas três linhagens principais do ZIKV, uma original da Ásia e duas da África (1).

### 4.2 Epidemiologia

A infecção pelo ZIKV já era conhecida no meio científico em outros países. Sua capacidade teratogênica não era conhecida até surgirem os casos de microcefalia em recém nascidos no Brasil (6).

Segundo Cardoso *et al* os casos de doença por ZIKV tiveram início no fim de 2014 e foram intensificados no início de 2015, com pacientes apresentando sintomas semelhantes a outra doença exantemática já existente no país, a dengue (7). Posteriormente, Zanluca *et al* descreve que as primeiras amostras de soro positivas para a doença foram vistas em pacientes da Bahia (8). Avaliações filogenéticas realizadas por Musso *et al* evidenciaram que 99% dos vírus possuíam linhagem asiática (9). A

confirmação laboratorial do ZIKV foi feita em 21 estados da federação brasileira, em dezembro de 2015, conforme mostra a figura 1 (10).

**Figura 1: Unidades da Federação com confirmação laboratorial de Zika vírus.**



Fonte: Brasil (2015)

Em novembro de 2015 foi declarado pelo Ministério da Saúde (MS) uma emergência nacional em saúde pública, que posteriormente, em fevereiro de 2016, se tornou uma Emergência de Saúde Pública Internacional, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (6,11).

### 4.3 Infecção congênita

#### 4.3.1. Síndrome da Zika Congênita

A infecção congênita pelo ZIKV foi inicialmente descrita pela presença de microcefalia. Uma série de sinais e sintomas como alterações neurológicas, oftalmológicas e ortopédicas foram descritas posteriormente caracterizando a SZC (12).

A microcefalia é caracterizada pela medida do crânio feita com pelo menos 24 horas após o nascimento. A medida é considerada microcefalia quando o perímetro cefálico (PC) apresenta medida menor que menos dois desvios-padrões (-2) abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional. A medida menor que menos três desvios-padrão (-3) é definida como microcefalia grave. O MS determinou, em março de 2016 que deveriam ser notificados os casos de recém-nascidos (RN) com menos de 37 semanas de idade gestacional, apresentando medida do PC menor que menos 2 desvios-padrão, segundo a tabela do Intergrowth 21, para a idade gestacional e sexo. Para RN com 37 semanas ou mais de idade gestacional a medida do PC que for menor ou igual a 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos, o que é equivalente a menos 2 desvios-padrão para a idade do neonato e sexo, é considerada microcefalia (13).

Associado à microcefalia existem diversas outras alterações do sistema nervoso central (SNC) como as calcificações intracranianas, a ventriculomegalia e os distúrbios de migração neuronal (lissencefalia e paquigiria) (14).

Ainda em relação às manifestações do SNC, os lactentes que nasceram com microcefalia são mais susceptíveis a uma gama de alterações, tais como crises

convulsivas, déficit cognitivo, motor e de linguagem, deficiências auditivas e principalmente, oculares além de efeitos sobre o sistema osteoarticular. Essas manifestações clínicas possuem níveis de gradação, e podem ter consequências ao longo da vida que variam desde atrasos leves dos marcos iniciais do desenvolvimento, até sequelas mais graves (14).

As manifestações oculares que mais se destacam são a atrofia da área da mácula, hipoplasia do nervo óptico, subluxação de cristalino, manchas pigmentares e, com menor frequência, coloboma bilateral de íris (15).

Essa gama de distúrbios observados possui nexos causais prováveis com a infecção pelo ZIKV sugerindo a presença de uma nova síndrome congênita. A OMS pôs em prática um processo para definir o espectro da síndrome. O processo foca em mapeamento e análise das manifestações clínicas englobando os distúrbios neurológicos, auditivos, visuais e outros já citados, além de resultados das neuroimagens obtidas através de tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) do encéfalo (11).

#### 4.3.2. Alterações ortopédicas

Dentre as alterações ortopédicas mais comumente descritas estão a displasia de quadril, os pés tortos e a síndrome artrogripótica. Segundo Pone *et al* as alterações ortopédicas fazem parte do espectro clínico da SZC (16). Van der Linden *et al* diz que a Síndrome da Zika Congênita (SZC) deve ser adicionada ao diagnóstico diferencial das infecções congênitas associadas a artrogripose. Na maior série de casos já descrita sobre



artrogripose na SZC, com 7 casos, a artrogripose não estava relacionada a anomalias das próprias articulações, mas era possivelmente de origem neurogênica (17).

### **Displasia de quadril**

A displasia de quadril (DDQ) é uma anormalidade que tem relação com a orientação anatômica da cabeça femoral. Pode ser subdividida em subluxação e luxação da cabeça femoral. Na subluxação do quadril, a cabeça femoral está deslocada, mas ainda mantém algum contato com a cavidade acetabular. Na luxação do quadril não ocorre nenhum contato entre a cabeça e a cavidade acetabular (18). A frequência dessas alterações na população geral é de 6,6 casos para cada 1000 nascimentos (19).

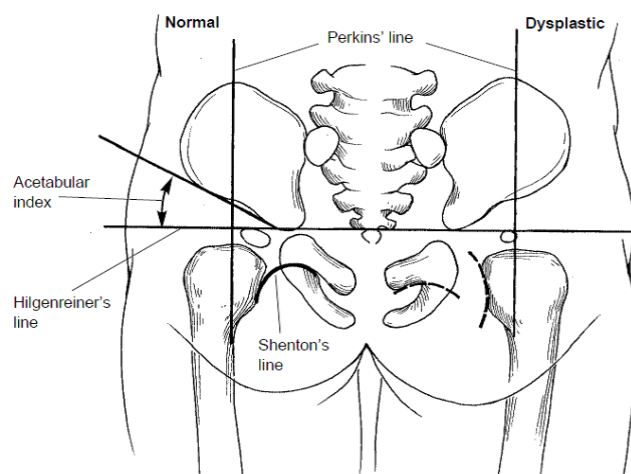
No recém-nascido e nos bebês a investigação inicial da DDQ é clínica e realizada através das manobras de Ortolani e de Barlow. A manobra de Ortolani consiste em, com as duas mãos segurar as pernas e as coxas da criança. As mãos devem estar apoiadas nos joelhos e os dedos devem alcançar a articulação coxofemoral. Feito isso realiza-se rotação externa e abdução da coxa, no intuito de palpar ou não crepitações na articulação e identificar ou não uma possível luxação. A manobra de Barlow é caracterizada pelo movimento contrário ao realizado no Ortolani, realizando rotação interna e adução da coxa. Ambas as manobras são realizadas ainda no berçário e seguem sendo executadas no seguimento ambulatorial dessas crianças (19).

No recém-nascido assintomático com evidência clínica de DDQ a radiografia de rotina dos quadris e da pelve pode ser confirmatória, mas uma radiografia normal não exclui a presença de instabilidade. Se a subluxação de quadril é suspeita a ultrasonografia dinâmica da articulação do quadril realizada por um radiologista experiente

pode ser usado para confirmar o diagnóstico. A avaliação radiográfica é mais confiável quando o bebê está relaxado e colocado em posição supina ao exame (20).

Várias linhas de referência e ângulos podem ser úteis na avaliação da radiografia do quadril e pelve do lactente, conforme mostra a figura 2. A distância entre a porção mais medial do fêmur proximal e a linha traçada perpendicularmente à margem lateral do acetábulo não deve exceder 5mm. As linhas de Shenton, Hilgenreiner e Perkin fornecem uma avaliação da migração lateral da cabeça e do colo do fêmur. A linha de Shenton corre do topo do forame obturador e do colo femoral medial até o trocanter menor, devendo se apresentar como uma curva suave. A metáfise femoral proximal não deve ser lateral à linha de Perkin, traçada através do canto supero-lateral do acetábulo. Também não deve ser superior à linha de Hilgenreiner, traçada através da cartilagem trirradiada (20).

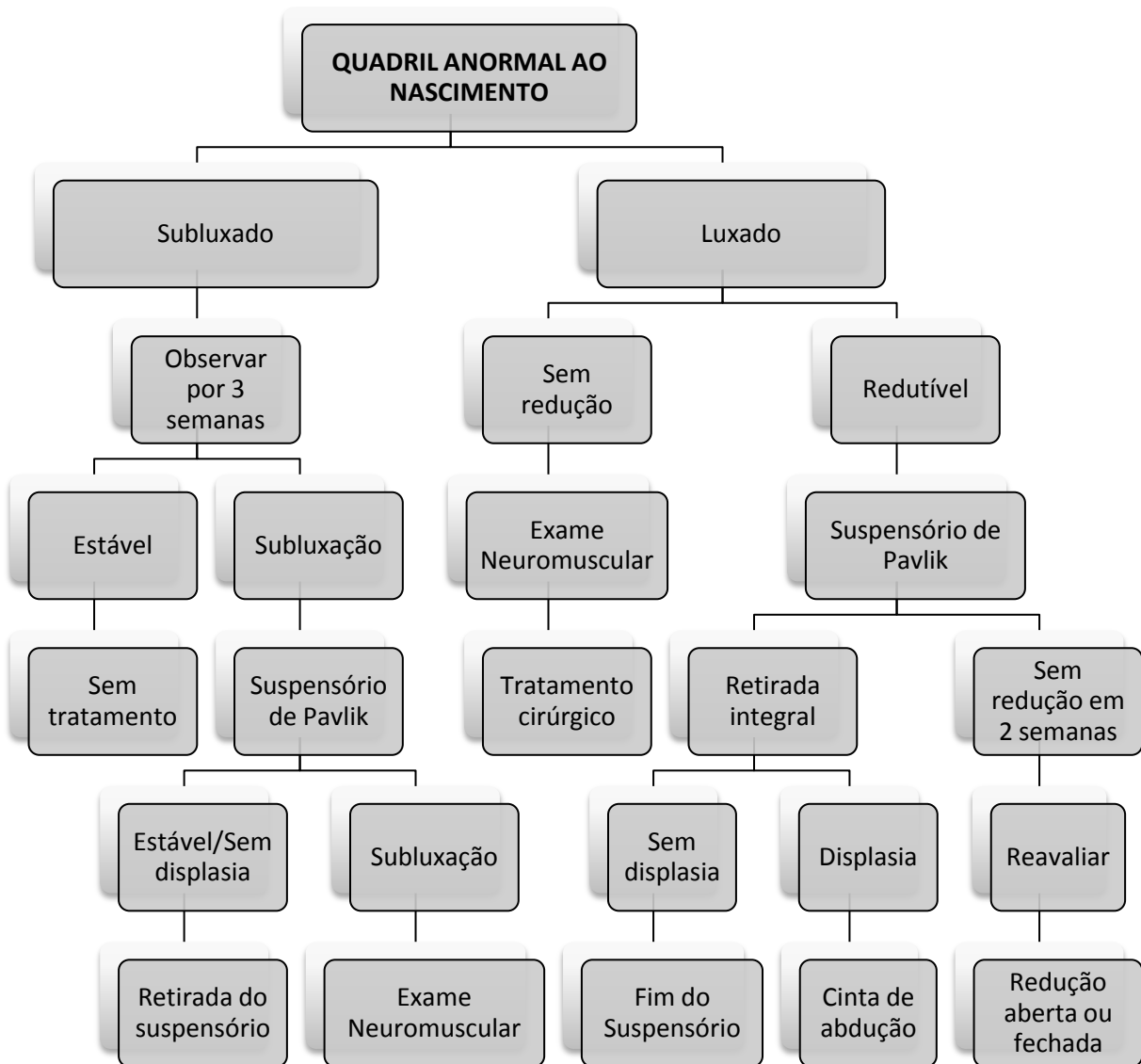
**Figura 2: Linhas e ângulos de referência utilizados na avaliação da DDQ.**



Com relação ao tratamento, ainda há um debate sobre quais tipos de anormalias realmente exigem intervenção ativa. Na subluxação, o quadril muitas vezes corrige espontaneamente e pode ser observado por até 3 semanas sem tratamento. Algumas técnicas, como a fralda tripla, que previne adução do quadril, ainda são utilizadas mas não demonstraram melhora significativa. Quando a luxação é real e notada imediatamente após o parto e no caso da subluxação, se a mesma persiste durante o exame físico ou ultrassonográfico, além das 3 semanas, o tratamento é indicado o quanto antes, conforme mostra a figura 3. Vários dispositivos foram usados para o tratamento da instabilidade do quadril em lactentes, incluindo o travesseiro de Frejka, a tala de Craig, Ilfeld e Von Rosen. Atualmente esses dispositivos não são mais comumente usados e foram substituídos pelo suspensório de Pavlik, conforme mostra figura 4. O suspensório de Pavlik trata-se de um dispositivo dinâmico que permite a movimentação livre da criança dentro dos limites de sua restrição (20,22).

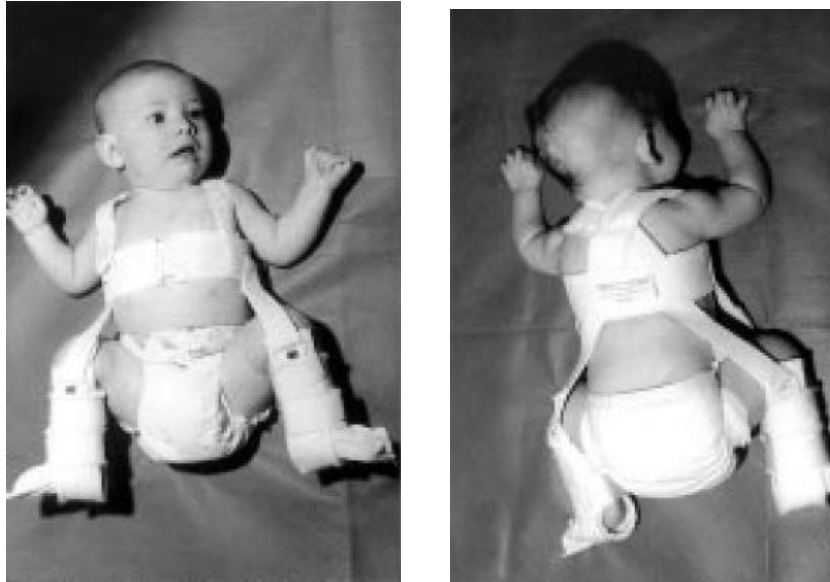
Tratamento como redução fechada sob anestesia geral é reservado para aquelas crianças cuja a redução não pode ser alcançada com métodos mais simples. Se a redução da articulação do quadril não é atingida após um período de 3 semanas no suspensório de Pavlik este método deve ser abandonado. A redução fechada também pode ser o tratamento de escolha para um paciente com uma família não confiável ou em desfavorável situação social (21).

**Figura 3. Fluxograma de tratamento da displasia**



Fonte: J Am Acad Orthop Surg, 1999.

**Figura 4. Suspensório de Pavlik**



Fonte: J Am Acad Orthop Surg, 1999.

### **Pé torto congênito**

Possui etiologia ainda desconhecida, tendo várias teorias para explicar a sua origem, considerando-se causas intrínsecas ou extrínsecas, entre as quais: posição intrauterina do feto, compressão mecânica ou aumento da pressão hidráulica intrauterina; parada no desenvolvimento fetal; infecções; defeitos vasculares, musculares ou genéticos e alterações neurológicas (4).

A constatação da existência de tecido fibrótico nos músculos, fáscias, ligamentos e bainhas tendíneas da região posteromedial do tornozelo e retopé corroboram a hipótese

de defeito ósseo primário que levam às alterações de partes moles e unidades neuromusculares (23).

O método de Ponseti, composto, basicamente, por trocas gessada seriadas, secção do tendão calcâneo e uso de órtese tornou-se o método preferencial para o tratamento do pé torto congênito idiopático e também nos casos não idiopáticos. O fundamento da técnica pela manipulação é corrigir as deformidades por meio da mudança plástica dos elementos contraturados e encurtados, que possuem elevada capacidade elástica em crianças (24).

## **Artrogripose**

A artrogripose é um achado clínico caracterizado por múltiplas contraturas que afetam duas ou mais articulações diferentes do corpo. Trata-se de uma característica que descreve inúmeros distúrbios diferentes. A artrogripose é dividida de acordo com a presença ou ausência de alteração neurológica. Se a alteração neurológica estiver ausente ela pode ser dividida em: amioplasia e artrogripose distal. Se a alteração neurológica estiver presente ela é sindrômica (5).

### **a) Amioplasia**

Amioplasia é uma forma distinta de artrogripose com características clínicas distintas, tais como: ombros girados internamente e aduzidos, cotovelos estendidos, pulsos flexionados e desviados em direção a ulna, dedos rígidos e polegares

posicionados na palma da mão. Nos membros inferiores, os quadris podem ser deslocados, os joelhos são geralmente estendidos, e os pés possuem contraturas graves (25).

Crianças com amiotrofia geralmente apresentam contraturas articulares graves com fraqueza dos músculos envolvidos. Com múltiplas intervenções ortopédicas e de reabilitação, a capacidade de realizar atividades da vida diária é aumentada em cerca de 85%. No entanto, crianças com amiotrofia geralmente requerem mais intervenções cirúrgicas do que crianças com qualquer outro tipo de artrogripose (5).

### **b) Artrogripose distal**

As artrogriposes distais são um grupo de distúrbios autossômicos dominantes que envolve principalmente a partes distal dos membros. A caracterização das bases genéticas e moleculares da síndrome distal da artrogripose tem servido de quadro valioso para identificar fatores de risco genéticos para contraturas congênitas. As artrogriposes distais são caracterizadas por contraturas congênitas de duas ou mais áreas do corpo sem doença primária neurológica e /ou muscular (26).

### **c) Síndrômica**

Este último tipo de artrogripose se refere à doenças do SNC e as doenças neuromusculares, o que envolve algumas síndromes. As anormalidades do sistema nervoso central (hidranencefalia, microcefalia, distúrbios de migração neuronal) às vezes

estão associadas a artrogripose, seja por fatores genéticos ou pela própria infecção fetal no sistema nervoso central. Na maioria desses casos, as contraturas ocorrem devido à diminuição da ativação do trato corticospinal dos neurônios motores da medula espinhal. Em alguns casos, no entanto, a doença subjacente também prejudica diretamente os neurônios motores da medula espinhal, contribuindo para a hipomotilidade fetal e consequente alteração osteoarticular. É a causa mais comum de artrogripose grave. Assim, a artrogripose pode ser considerada mais um sinal do que uma doença específica, e pode estar associada a vários distúrbios. No entanto, não há relatos na literatura sobre outras infecções congênitas além da Zika, em humanos, associados a ela (5,6).



## **5. MÉTODO**

### **5.1. Desenho do estudo:**

Foi desenvolvido um estudo descritivo, retrospectivo, do tipo uma série de casos de crianças com Síndrome de Zika Congênita e alterações ortopédicas. Este projeto foi um desdobramento da coorte de um projeto guarda-chuva intitulado “Exposição vertical ao Zika Vírus e Suas Consequências no Neurodesenvolvimento das Crianças. A presença de alterações ortopédicas era inicialmente avaliada pelos infectologistas pediátricos. Quando constatada alteração ortopédica ou nos casos suspeitos, a criança era avaliada pelo ortopedista pediátrico e a seu critério eram solicitados exames radiológicos complementares para elucidação diagnóstica. As alterações ortopédicas avaliadas foram: subluxação e/ou luxação de quadril, pé torto congênito e artrogripose. A coleta de dados foi feita no prontuário e na ficha clínica de acompanhamento do ambulatório de DIPE elaborada especificamente para esta patologia com a descrição dos achados ortopédicos, das demais alterações clínicas encontradas nas crianças com alterações ortopédicas e o momento de infecção materna dessas crianças acometidas (anexo 1).

### **5.2. Local da pesquisa:**

O estudo foi realizado no Serviço de DIPE do IFF/ FIOCRUZ, um centro de referência para assistência de pacientes com essa patologia no Rio de Janeiro.

### 5.3. Período do estudo:

O estudo foi realizado no período de fevereiro de 2016 a março de 2019.

### 5.4. População:

Foi composta por crianças com Síndrome de ZIKA Congênita que apresentaram alterações ortopédicas.

### 5.5. Critérios de inclusão e exclusão:

#### 5.5.1 Critérios de inclusão:

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os pacientes com diagnóstico de Síndrome da Zika Congênita e contratura congênita que estavam em acompanhamento na coorte.

A comprovação laboratorial da **exposição ao ZIKV** ocorreu através de um resultado positivo no teste de reação em cadeia de polimerase (PCR) específico para este vírus, realizado em amostras de sangue materno, urina, líquido amniótico, placenta ou leite materno. A comprovação laboratorial da infecção na criança foi realizada por resultado de teste PCR positivo para ZIKV em amostras de sangue, urina ou LCR da criança; ou pela detecção de anticorpos IgM por sorologia específica para o vírus Zika no sangue da criança coletado o mais precocemente possível.

A **Síndrome de ZIKA Congênita** foi caracterizada, de acordo com os critérios de diagnósticos definidos pelo Ministério da Saúde, por crianças que apresentaram ao nascimento alterações clínicas, radiológicas ou oftalmológicas compatíveis com a infecção congênita pelo ZIKV. As alterações clínicas consideradas foram: microcefalia, alterações ortopédicas, hipertonia/espasticidade com sintomas de acometimento extrapiramidal, hipotonia, epilepsia, disfunção da deglutição e comprometimento auditivo. Foram consideradas alterações radiológicas: afilamento do córtex cerebral com calcificações subcorticais, anomalias dos giros cranianos, ventriculomegalia/hidrocefalia, anomalia de corpo caloso e hipoplasia cerebelar. As alterações oftalmológicas foram: cicatriz macular e lesão retiniana focal pigmentar, microftalmia, coloboma, catarata, atrofia coriorretiniana e/ou atrofia/hipoplasia do nervo óptico.

A **displasia de quadril** foi classificada entre luxação e subluxação além de identificar se a alteração foi uni ou bilateral. A **artrogripose** foi caracterizada por contraturas articulares ao nascimento, sendo classificadas como contraturas isoladas ou múltiplas. As contraturas isoladas afetavam apenas uma área do corpo. O termo múltipla ou total foi usado para descrever contraturas congênicas que afetam duas ou mais áreas do corpo.

#### 5.5.2. Critérios de exclusão:

Foram excluídas do estudo as crianças com infecções congênicas como sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose, herpes e HIV; e malformações congênicas não relacionadas ao ZIKV.

## **5.6. Variáveis:**

As variáveis maternas utilizadas foram: idade e presença de PCR positivo para ZIKV no sangue, urina, placenta ou leite materno. Nos casos em que o pré-natal tenha sido realizado no IFF, os prontuários maternos foram consultados se os dados acima não estivessem presentes na ficha de acompanhamento (anexo 1).

Os dados perinatais foram: tipo de parto, idade materna, trimestre de aparecimento do exantema, dados do nascimento da criança, como apgar, peso, altura e perímetro cefálico, tipo de contratura congênita que a criança possuía, exames de neuroimagem, fundoscopia, BERA, urodinâmica e análise de PCR e IgM do sangue e urina. Esses dados foram obtidos através do prontuário, cartão de vacinação, entrevista ou relatório de alta da maternidade caso necessário.

Os dados do seguimento foram obtidos nas consultas realizadas pela equipe da unidade de DIPE, através de informações colhidas em prontuário e cartão vacinal.

## **5.7. Processamento e análise dos dados:**

Os dados foram transcritos pelo pesquisador para uma ficha clínica e armazenados em banco de dados, Epi info versão 7.2.2.6. Foi realizada análise descritiva das variáveis de interesse das crianças e maternas, por meio de tabelas de frequência. Medidas de associação foram testadas através do programa SPSS. Valores de  $p < 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## 6. QUESTÕES ÉTICAS

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

Os riscos a que os participantes estiveram sujeitos envolveram questões de confidencialidade em sua essência. Nenhuma criança foi identificada. Como benefício, consideramos que a análise das alterações ortopédicas estudada servirá como fonte de consulta e seguimento de futuras crianças expostas a mesma situação.

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 guarda-chuva denominado “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”, já aprovado pelo CEP da Instituição. Este termo de consentimento previu a avaliação dos recém-nascidos expostos e o uso de informações disponíveis nos prontuários para análise dos dados (anexos 2 e 3).

## 7. ARTIGO

### **Descrição das alterações ortopédicas associadas à Síndrome da Zika congênita**

**Autores:** Carla Roberta Ellis da Silva, Marcos Vinicius da Silva Pone, Pedro Henrique Barros Mendes, Andrea Araujo Zin, Zilton Vasconcelos, Maria Elisabeth Lopes Moreira, Sheila Moura Pone.

#### **Introdução**

Vírus Zika (ZIKV) é um arbovirus do gênero flavivirus. Foi isolado pela primeira vez em 1947 no sangue de um macaco *rhesus* na Floresta Zika em Uganda. Sua capacidade teratogênica era pouco conhecida até surgirem os casos de microcefalia em recém-nascidos no Brasil em 2015 (1).

Associado à microcefalia existem diversas outras alterações descritas, caracterizando as manifestações da infecção pelo vírus da zika (ZIKV) como uma síndrome. Sendo o padrão mais característico: alterações da morfologia craniana, anormalidades no SNC, alterações oftalmológicas, alterações ortopédicas e comprometimento neurológico (2).

Alterações ortopédicas foram descritas, sendo a displasia de quadril, o pé torto congênito e a artrogripose, as mais comumente encontradas (3). O objetivo deste estudo é descrever as alterações ortopédicas associadas à síndrome de zika congênita (SZC).

#### **Método**

*Desenho do estudo*

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, série de casos. Foram sujeitos do estudo crianças com infecção congênita pelo vírus da zika e alterações ortopédicas.

### *Cenário*

Os pacientes foram acompanhados no ambulatório de doenças infecciosas em pediatria (DIPE) de um hospital terciário no Rio de Janeiro, Brasil. Toda a investigação descrita é parte de uma coorte de pacientes já em acompanhamento nesse hospital, denominada “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

### *Variáveis*

A microcefalia é definida através da medida do perímetro cefálico (PC) realizado ao nascimento. No presente estudo, foram adotadas as orientações do Ministério da Saúde do Brasil. Recém-nascidos (Rn) com 37 semanas ou mais de idade gestacional, nos quais a medida do PC for menor ou igual a 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos, o que é equivalente a menos 2 desvios-padrão para a idade do neonato e sexo, foram considerados portadores de microcefalia. Já nos Rn com menos de 37 semanas de idade gestacional utilizou-se a tabela do Intergrowth 21, onde a medida do PC menor que menos 2 desvios-padrão caracteriza a microcefalia (4).

Nos exames de neuroimagem, como tomografia de crânio (TC) e ressonância magnética (RM) de crânio, as seguintes alterações foram consideradas compatíveis com SZC: microcefalia, calcificações intracranianas, ventriculomegalia e distúrbios de migração neuronal (5).

A fundoscopia foi realizada por uma oftalmologista e as alterações de atrofia da área da mácula, hipoplasia do nervo óptico, subluxação do cristalino, manchas pigmentares e coloboma foram consideradas compatíveis com SZC (6).

Foram colhidas amostras de PCR e IgM de sangue e urina desses pacientes para análise e confirmação de infecção laboratorial. Foram considerados expostos aqueles pacientes que apresentavam espectro clínico da SZC sem alteração laboratorial e foram considerados infectados aqueles pacientes cujos resultados laboratoriais (PCR e/ou IgM) foram positivos para infecção pelo vírus da zika.

Todos os pacientes foram avaliados pelos infectologistas pediátricos e quando havia detecção ou suspeita de alteração ortopédica estes eram encaminhados para avaliação ortopédica. A confirmação do diagnóstico das alterações ortopédicas foi realizada através da avaliação de ortopedista pediátrico associado a exames de imagem, quando necessário. As alterações ortopédicas foram classificadas em: displasia de quadril, pé torto congênito e artrogripose. Foram solicitadas radiografia e/ou ultrassonografia de quadril para avaliação da displasia e radiografia de membros para a avaliação da artrogripose. O diagnóstico de displasia de quadril foi feito quando do deslocamento da cabeça femoral em relação a cavidade acetabular, sendo classificada em subluxação quando a cabeça femoral mantinha contato com o acetábulo e luxação quando não havia esse contato (7). O diagnóstico de pé torto congênito foi clínico (8). E com relação a artrogripose a mesma foi caracterizada por contraturas articulares ao nascimento, sendo classificadas como contraturas isoladas e múltiplas. As contraturas isoladas afetam apenas uma área do corpo. O termo múltipla ou total foi usado para descrever contraturas congênicas que afetam duas ou mais áreas do corpo (9).



Foram descritas a presença ou não de artrogripose e o seu grau de acometimento nesses pacientes.

### *Análise estatística*

Um formulário específico foi usado para a coleta dos dados, incluindo dados maternos, pré e perinatais. Todos os dados foram armazenados em um banco de dados Epi info versão 7.2.2.6. Foi realizada análise descritiva das variáveis de interesse das crianças e maternas, por meio de tabelas de frequência. Medidas de associação foram testadas através do programa SPSS, podendo ser utilizadas caso houvesse significância estatística.

### **Resultados**

Do universo de 281 pacientes referidos para avaliação de infecção presumida pelo vírus da zika, 43 casos não foram incluídos na coorte principal totalizando 238 pacientes. Destes, 101 (42,4%) foram diagnosticados como portadores de SZC e 137 (57,6%) não. Dos 101 que apresentavam SZC, 29 (28,7%) possuíam alterações ortopédicas e foram incluídos no presente estudo. 43 casos não foram incluídos no estudo pois 24 mães haviam tido rash na gestação sem confirmação laboratorial e com filhos assintomáticos, 4 crianças apresentaram infecções do tipo TORCHS, 8 crianças apresentaram doenças genéticas e 7 crianças apresentavam alterações neurológicas não características da SZC.

Os 29 pacientes incluídos no estudo, que apresentam contratura congênita, foram descritos de acordo com características gestacionais e perinatais, conforma mostram respectivamente as tabelas 1 e 2.

**Tabela 1. Casos de pacientes com SZC e alterações ortopédicas e suas características gestacionais em um hospital terciário (n=29)**

Caso	Idade da mãe (anos)	Trim de rash (1º/2º/3º)	Tipo de parto	Idade Gestacional do parto (semanas)	Diagnóstico (Laboratorial PCR)
1	15	ausente	Normal	34	negativo
2	22	1º	Normal	38	negativo
3	34	1º	Cesárea	40	negativo
4	26	1º	Normal	38	positivo
5	29	2º	Cesárea	36	positivo
6	20	2º	Normal	28	negativo
7	27	2º	Normal	38	positivo
8	23	1º	Cesárea	40	positivo
9	21	1º	Cesárea	38	positivo
10	30	1º	Cesárea	40	positivo
11	20	1º	Cesárea	41	positivo
12	28	1º	Normal	36	positivo
13	30	ausente	Normal	40	negativo
14	35	1º	Normal	38	negativo
15	25	2º	Normal	37	positivo
16	28	1º	Cesárea	38	negativo
17	24	1º	Cesárea	38	negativo
18	21	1º	Cesárea	38	negativo
19	18	1º	Normal	37	negativo
20	20	ausente	Normal	41	positivo
21	31	ausente	Cesárea	38	negativo
22	23	1º	Cesárea	34	positivo
23	28	1º	Cesárea	38	negativo
24	17	1º	Cesárea	40	negativo
25	13	1º	Normal	38	negativo
26	26	1º	Normal	36	negativo
27	31	1º	Cesárea	28	negativo
28	23	ausente	Normal	38	negativo
29	41	1º	Normal	40	negativo

Legenda: PCR – Reação em cadeia de polimerase.

**Tabela 2. Casos de pacientes com SZC e alterações ortopédicas e suas características perinatais em um hospital terciário (n=29)**

Caso	Apgar no 5 min	Peso ao nascer (g) (z-score)	Estatura ao nascer (z-score)	PC ao nascer (z-score)	FBDS	IgM/PCR	Achados de Neuroimagem	Fundo de olho	BERA	Urodinâmica	Óbitos
1	8	1,580 (-1,66)	45 (0,17)	25 (-4,07)	Sim	+ / +	Afilamento de Córtex, ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Alterado	Não realizou	Não
2	9	2,600 (-1,14)	46 (-1,33)	32 (-1,03)	Não	- / NR	Giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais, anomalias de corpo caloso.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
3	9	2,530 (-2,02)	45 (-2,63)	28,5 (-4,26)	Sim	- / NR	Giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais, diminuição de substância branca.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
4	9	2,224 (-2,50)	52 (1,53)	35,5 (1,28)	Não	+ / -	Giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Não realizou	Não realizou	Sim
5	5	3,160 (-0,25)	48,5 (-0,47)	29 (-3,82)	Sim	NR / -	Afilamento de Córtex, giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
6	8	3,100 (-0,06)	45 (-2,11)	29 (-3,53)	Sim	- / NR	Giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
7	8	1,750 (-2,38)	34 (-5,10)	30,5 (-1,44)	Não	NR / +	Giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Alterado	Hiperatividade detrusora neurogênica	Sim
8	9	515 (-3,50)	27 (-3,80)	20 (-3,61)	Sim	+ / +	Afilamento de Córtex, giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
9	8	2,270 (-1,90)	42 (-3,19)	28 (-3,84)	Sim	NR / -	Ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
10	9	2,562 (-1,70)	47 (-1,36)	30 (-3,13)	Sim	+ / +	Afilamento de Córtex, giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais, hipoplasia cerebelar.	Normal	Não realizou	Não realizou	Sim
11	10	2,710 (-1,96)	49 (-0,90)	30 (-3,72)	Sim	+ / +	Giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais, anomalias de corpo caloso, diminuição de substância branca, hipoplasia cerebelar.	Alterado	Alterado	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
12	10	1,920 (-2,78)	47 (-0,68)	29 (-3,29)	Sim	NR / +	Afilamento de Córtex, giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Alterado	Não realizou	Sim
13	9	2,920 (-1,03)	49 (-0,30)	32 (-1,77)	Não realizou	- / NR	Giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais, anomalias de corpo caloso, diminuição de substância branca, hipoplasia cerebelar.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
14	8	3,290 (-0,25)	46 (2,29)	30 (-3,50)	Sim	- / NR	Calcificações subcorticais	Normal	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
15	8	2,225 (-1,04)	44 (-1,47)	28,5 (-2,85)	Não	- / -	Giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais, anomalias de corpo caloso, diminuição de substância branca, hipoplasia cerebelar.	Alterado	Normal	Não realizou	Não
16	NR	2,730 (-1,54)	48 (-0,93)	33,5 (-0,38)	Não	+ / +	Giros anormais, ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
17	9	2,145 (-1,45)	48 (0,50)	31 (-1,29)	Não	NR / NR	Calcificações subcorticais	Alterado	Não realizou	Não realizou	Sim
18	9	2,280 (-1,87)	43 (-2,76)	29,5 (-2,91)	Não	+ / NR	Afilamento de Córtex, ventrículomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Alterado	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não

19	8	2,260 (-2,57)	43 (-3,37)	30 (-3,20)	Sim	NR / +	Afilamento de Córtex, giros anormais, ventriculomegalia, calcificações subcorticais, hipoplasia cerebelar.	Alterado	Alterado	Não realizou	Não
20	NR	1,800 (-2,92)	45 (-1,93)	26 (-4,95)	Sim	NR / -	Afilamento de Córtex, giros anormais, ventriculomegalia, calcificações subcorticais, hipoplasia cerebelar.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Sim
21	8	2,865 (-0,53)	49 (0,24)	32,5 (-0,82)	Não	- / NR	Giros anormais, ventriculomegalia, calcificações subcorticais, diminuição de substância branca.	Normal	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
22	8	2,235 (-2,10)	46 (-1,33)	31,5 (-1,47)	Não	- / -	Ventriculomegalia, calcificações subcorticais.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
23	9	2,765 (-0,98)	48 (-0,41)	29 (-3,55)	Sim	NR / +	Ventriculomegalia, calcificações subcorticais.	Normal	Normal	Não realizou	Não
24	9	2,580 (-1,20)	47 (-0,74)	29,5 (-3,01)	Sim	NR / NR	Giros anormais, ventriculomegalia, calcificações subcorticais, hipoplasia cerebelar.	Alterado	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Sim
25	9	2,855 (-0,09)	48 (0,10)	33 (-0,01)	Não	NR / NR	Giros anormais, ventriculomegalia, calcificações subcorticais.	Normal	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
26	5	2,140 (-1,93)	42 (-2,95)	28 (-3,62)	Sim	NR / NR	Afilamento de Córtex, giros anormais, ventriculomegalia, calcificações subcorticais, hipoplasia cerebelar.	Alterado	Não realizou	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
27	8	3,200 (-0,93)	48 (0,37)	29 (-2,95)	Não	NR / NR	Giros anormais, diminuição de substância branca.	Alterado	Normal	Não realizou	Não
28	8	3,208 (-0,78)	48 (-1,55)	30,5 (-3,44)	Sim	NR / NR	Afilamento de Córtex, giros anormais, ventriculomegalia, calcificações subcorticais.	Normal	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não
29	9	3,420 (1,09)	53 (2,86)	32 (-0,92)	Não	NR / NR	Giros anormais, ventriculomegalia, calcificações subcorticais.	Normal	Normal	Hiperatividade detrusora neurogênica	Não

Legenda: PC - perímetro cefálico; FBDS - fetal brain disruption syndrome; PCR - reação em cadeia de polimerase; BERA - brainstem evoked responsed audiometry; NR - não realizado.

**Tabela 3. Resultados após análise dos pacientes com SZC e alterações ortopédicas segundo os dados gestacionais em um hospital terciário no RJ**

	<b>Total n (%)</b>
<b>Número de Pacientes</b>	<b>29 (100)</b>
<b>Tipo de parto</b>	
Cesárea	14 (48,3)
Normal	15 (51,7)
<b>Idade Materna (anos)</b>	
10 - 15	2 (6,9)
16 - 25	13 (44,8)
26 - 35	13 (44,8)
36 - 45	1 (3,5)
<b>Trimestre de rash</b>	
Não teve	5 (17,2)
1º	20 (69)
2º	4 (13,8)
3º	0
<b>Idade gestacional (sem)</b>	
1 - 13	0
14 - 26	0
27 - 40	27 (93,1)
> 41	2 (6,9)
<b>PCR</b>	
Positivo	11 (38)
Negativo	18 (62)

Legenda: PCR – reação em cadeia de polimerase

Com relação aos dados perinatais vimos que a média do peso ao nascimento foi 2.562 g, variando de 515 g a 3.420 g e a média da estatura foi de 47 cm, variando de 27 cm a 53 cm. A tabela 4 contém a análise dos outros dados perinatais.

**Tabela 4. Resultados após análise dos pacientes com SZC e alterações ortopédicas segundo os dados perinatais em um hospital terciário no RJ**

	<b>Total n (%)</b>
<b>Número de Pacientes</b>	<b>29 (100)</b>
<b>Apgar no 5º min (n=27)</b>	
< 7	2 (7,4)
> 7	25 (92,6)
<b>PC ao nascimento</b>	
Normocefalia	10 (34,5)
Microcefalia	19 (65,5)
Moderada (-2 a -3)	3 (15,8)
Grave (<-3)	16 (84,2)
<b>FDBS (n=16)</b>	
Alterado	16 (100)
Normal	0
<b>IgM (n=14)</b>	
Positivo	7 (50)
Negativo	7 (50)
<b>PCR (n=15)</b>	
Positivo	9 (60)
Negativo	6 (40)
<b>Alterações de neuroimagem</b>	
Qualquer alteração	29 (100)
Calcificação subcortical	29 (100)
Ventrículomegalia	26 (89,7)
Padrão de giros anormais	22 (75,9)
Afilamento de córtex	10 (34,5)
Hipoplasia de vérmis cerebelar	8 (27,6)
Diminuição de substância branca	6 (20,7)
Anomalias de corpo caloso	4 (13,8)
<b>Fundo de olho</b>	
Alterado	22 (75,9)
Normal	7 (24,1)
<b>BERA (n=25)</b>	
Alterado	6 (24)
Normal	19 (76)
<b>Urodinâmica (n=21)</b>	
Alterado	21 (100)
Normal	0
<b>Óbitos</b>	
Sim	7 (24%)
Não	22 (76%)

Legenda: PC - perímetro cefálico; FDBS - fetal brain disruption syndrome; PCR - reação em cadeia de polimerase; BERA - brainstem evoked responded audiometry.

A tabela 5 apresenta a frequência das alterações ortopédicas. Como cada paciente pode ter mais de uma alteração a soma será maior do que 29.

**Tabela 5. Frequência das alterações ortopédicas nos pacientes com SZC em um hospital terciário no RJ**

	<b>Total (%)</b>
<b>Displasia de quadril</b>	<b>21 (72,4)</b>
<i>Subluxação</i>	7 (33,3)
Unilateral	3 (42,8)
Bilateral	4 (57,2)
<i>Luxação</i>	14 (66,7)
Unilateral	4 (28,5)
Bilateral	10 (71,5)
<b>Artrogripose</b>	<b>19 (65,5)</b>
Isolada	4 (21)
Múltipla	15 (79)
<b>Pé torto congênito</b>	<b>14 (48,3)</b>
Pé Calcâneo	5 (35,7)
Pé Talo	3 (21,4)
Sem classificação	6 (42,9)

A tabela 6 apresenta a frequência das apresentações clínicas das alterações ortopédicas.

**Tabela 6. Frequência das apresentações clínicas das alterações ortopédicas nos pacientes com SZC em um hospital terciário no RJ**

	<b>Total n (%)</b>
<b>Alterações ortopédicas isoladas</b>	<b>13 (44,9)</b>
Displasia de quadril	7 (24,1)
Artrogripose	5 (17,2)
Pé torto congênito	1 (3,4)
<b>Alterações ortopédicas associadas</b>	<b>16 (55,1)</b>
Displasia + Artrogripose + Pé Torto Congênito	9 (56,3)
Displasia + Artrogripose	3 (18,7)
Displasia + Pé torto	2 (12,5)
Artrogripose + Pé torto	2 (12,5)

No presente estudo 7 (24%) pacientes com alterações ortopédicas foram a óbito, sendo 4 pacientes (57,1%) falecidos por quadro de pneumonia, 1 paciente (14,3%) de insuficiência respiratória, 1 paciente (14,3%) de infecção de shunt e 1 paciente (14,3%) de sepse de foco abdominal.

## **Discussão**

Até 2015 não havia estudos sobre associação entre infecção congênita e artrogripose em humanos. Com o surgimento da epidemia pelo vírus da zika foi evidenciado a presença das alterações ortopédicas como parte da síndrome clínica que afetava os pacientes, já destacando a displasia de quadril, o pé torto congênito e a artrogripose como manifestações ortopédicas presentes, mas não havia um detalhamento dessas alterações (2,3).

A mediana da idade materna foi de 25 anos, o que reflete uma semelhança com a idade materna na população geral, segundo dados do IBGE de 2017 (10) e vai de encontro com a idade materna de mães avaliadas pelo estudo feito por De Oliveira Melo *et al* (2016) (5). Esses dados revelam que a epidemia pelo vírus da zika acometeu mães jovens, o que gerou uma modificação na dinâmica familiar frente a uma doença até então desconhecida, como evidenciou Freire *et al* (11).

O trimestre gestacional onde ocorreu a infecção materna foi o primeiro, com quase 70% dos casos, seguido pelo segundo trimestre mostrando uma relação similar com as demais infecções congênitas, como toxoplasmose e citomegalovirose com a infecção congênita pelo zika vírus (12). Segundo Araujo *et al* em seu estudo de 2016, da totalidade



de mulheres avaliadas que apresentaram rash durante a gestação 19% foram no primeiro trimestre, 6% no segundo trimestre e 9% no terceiro trimestre (13).

Zin *et al* em seu estudo de 2017 também evidenciou que 58% das crianças sintomáticas na fundoscopia haviam nascido de mães infectadas no primeiro trimestre seguida de 33,3% de mães infectadas no segundo trimestre (6).

Com relação ao PCR materno todas as pacientes sintomáticas e com possível exposição foram testadas com amostras coletadas há menos de 14 dias após o início dos sintomas. No presente estudo não houve uma maioria significativa de mães com PCR positivo cujos filhos apresentaram SZC, sendo a porcentagem de positivas semelhante à de negativas. Isso sucedeu, pois, entraram na coorte original tanto as mães de pacientes com diagnóstico confirmado laboratorialmente quanto as com diagnóstico presumido, sem data definida da infecção. Portanto, o diagnóstico viral positivo após tanto tempo de curso da infecção mais difícil de ser obtido (14).

De Oliveira Melo *et al* descreveu em seu estudo com 11 crianças, que 54,5% das mães apresentaram PCR positivo através de material obtido por amniocentese com 22 semanas de gestação e, após o nascimento, dessas 6 mães que possuíam PCR positivo somente 1 permaneceu com líquido amniótico positivo. E das 5 mães (45,5%) que possuíam PCR negativo com 22 semanas de gestação 3 positivaram exame para PCR após o nascimento (5).

A coleta do IgM tem duração da detectabilidade típica de 12 semanas. No entanto, há dados que sugerem que a IgM contra o vírus da Zika pode perdurar além de 12 semanas em algumas pessoas; como tal, um resultado positivo da IgM pode nem sempre indicar uma infecção recente. Assim sendo, os resultados do teste de IgM não

conseguem sempre fazer uma distinção fidedigna entre uma infecção que ocorreu antes e uma que ocorreu após a atual gravidez, principalmente em mulheres possivelmente expostas ao vírus da Zika antes da gravidez atual. Além disso, à medida que a prevalência da doença do vírus da Zika diminui, a probabilidade de resultados falsos-positivos nos testes aumenta (14). Nesta pesquisa utilizamos o sangue coletado nos primeiros 2 meses de vida para conseguir definir o diagnóstico laboratorial nos casos onde havia diagnóstico clínico. Sobre a análise do IgM a porcentagem de pacientes com sorologia positiva e negativa foi semelhante (50% em cada uma).

Todos os pacientes deste estudo apresentaram alteração de imagem em sistema nervoso central, principalmente calcificações intracranianas, ventrículomegalia, padrão de giros anormais, afilamento de córtex, hipoplasia de vérmis cerebelar, diminuição de substância branca e anomalia de corpo caloso. Aragão *et al* em seu estudo retrospectivo de 2016 analisou 22 crianças com diagnóstico presumido de infecção pelo vírus da zika tendo-as submetido a TC de crânio. Das crianças analisadas todas apresentaram calcificações intracranianas subcorticais, 91% apresentaram alteração no desenvolvimento cortical com padrão de giros anormais, 86% apresentaram ventrículomegalia e 50% apresentaram hipoplasia cerebelar (15). Comparativamente os dados estatísticos são bastante semelhantes ao do presente estudo caracterizando a alteração neurológica como uma das manifestações clínicas frequentemente presentes na SZC e um dos fatores predisponentes para as alterações ortopédicas. (2,5,15,16)

Dos pacientes acompanhados nesse estudo 75% tiveram alteração da fundoscopia. Segundo Zin *et al* em seu estudo de 2017 das 112 crianças com infecção confirmada laboratorialmente pelo vírus da zika, 21,4% apresentaram alterações

oculares. Nesse mesmo estudo das alterações encontradas à fundoscopia foi visto que 79,2% apresentaram anormalidades do nervo óptico, sendo 94,7% deles anormalidades bilaterais (6).

Dos 25 pacientes submetidos ao BERA apenas 24% deles tiveram resultado alterado, sendo a maioria normal. Leite *et al*/ realizou um estudo transversal descritivo em 2016 em um hospital pediátrico de referência do Ceará com 45 crianças portadoras de SZC submetendo-as a exame audiológico. Em seus resultados verificou-se que 66,7% com SZC avaliadas apresentaram função coclear íntegra e alterações de orelha média compatíveis com crianças de desenvolvimento normal para a idade e sem SZC, indo de encontro aos achados na presente pesquisa [\(17\)](#). ~~(17)~~

Com relação a alteração do exame de urodinâmica todos os pacientes que se submeteram ao exame apresentaram alteração do tipo hiperatividade detrusora neurogênica. Em 2018 Monteiro *et al*/ realizou exame de urodinâmica em 22 pacientes e todos apresentaram alteração de bexiga hiperativa. Foi visto que a infecção pelo vírus da zika causa intensa repercussão em estruturas do SNC, que muitas vezes controlam o trato urinário inferior, levando a disfunções (18).

Em 2016 um estudo do CDC, descrito por Schuler-Facini *et al*, no início da infecção pelo vírus da zika no Brasil descreveu uma possível associação da infecção pelo vírus zika e a microcefalia. Nesse estudo das 35 crianças avaliadas, 11% apresentaram artrogripose, mostrando a presença de contraturas congênitas na síndrome e seu envolvimento com o sistema nervoso periférico ou central (19).

Ainda em 2016 um estudo retrospectivo do tipo série de casos, descrito por Van der Linden *et al*, descreveu 7 casos de pacientes com microcefalia por provável infecção congênita pelo vírus da zika e alterações ortopédicas. Foram realizados exames laboratoriais e de imagem nos pacientes acompanhados por esse estudo com o intuito de adicionar a síndrome de zika congênita ao diagnóstico diferencial de artrogripose. Nesse estudo a contratura congênita mais prevalente foi a displasia de quadril, do tipo luxação bilateral com acometimento de todas as crianças. Artrogripose total acometeu 86% e artrogripose de membros inferiores acometeu 14%. Pé torto congênito acometeu 86%, sendo bilateral em 43% (3).

O presente estudo, com 29 casos, é a maior série de casos de alterações ortopédicas em pacientes com infecção pelo vírus da zika até então descrita na literatura. A displasia de quadril afetou 72,4% pacientes, sendo que 66,7% apresentaram manifestação de luxação e desses 71,5% tinham acometimento bilateral. No pé torto congênito tivemos 48,3% pacientes acometidos, e dentre os pacientes classificados o pé calcâneo foi o mais prevalente. Já na artrogripose 65,5% dos pacientes foram afetados, tendo 79% apresentado a forma total da doença. Comparativamente aos demais estudos nosso estudo teve uma frequência maior provavelmente por estarmos localizados em um centro de referência.

No presente estudo 7 (24%) pacientes com alterações ortopédicas foram a óbito, sendo 4 pacientes (57,1%) falecidos por quadro de pneumonia, 1 paciente (14,3%) de insuficiência respiratória, 1 paciente (14,3%) de infecção de shunt e 1 paciente (14,3%) de sepse de foco abdominal.

### *Limitações do estudo*

Esse estudo apresentou limitações inerentes a um estudo descritivo do tipo série de casos, que possui uma amostra reduzida e impede a generalização das conclusões. Além do fato de o local de trabalho ser um centro de referência e assim ter selecionado pacientes mais graves que o habitual.

### **Conclusões**

O presente estudo mostrou que na presença da contratura congênita deve ser excluído como diagnóstico diferencial, a infecção congênita pelo vírus da zika. A contratura congênita mais prevalente foi a displasia de quadril, seguida de artrogripose múltipla e por fim o pé torto congênito. Entretanto, novos estudos devem ser elaborados para melhor avaliação desses achados ortopédicos.

### **Referências bibliográficas**

1. Plourde RA, Bloch ME. A Literature Review of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22:1185-1192.
2. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinics. *JAMA Pediatr*. 2017;171:288–95.
3. Van der Linden et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;354.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) [internet].2016;55 p.
5. De Oliveira Melo AS et al. Congenital Zika virus infection: Beyond neonatal

- microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016;73(12):1407-16.
6. Zin AA et al. Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital zika virus infection. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):847–54.
  7. Guarniero R. Displasia do desenvolvimento do quadril: atualização. *Rev Bras Ortop.* 2010;45(2):116–21.
  8. Carvalho Maranhão DA, Volpon JB. Pé torto congênito. *Acta Ortop Bras.* 2011;19(3):163–9.
  9. Bamshad M, Heest AE Van, Pleasure D. Arthrogyrosis: A Review and Update. *J Bone Jt Surg Am.* 2009;91:40–6.
  10. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Estatísticas de registro civil, 2017. [online] Disponível na internet via: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9110-estatisticas-do-registro->
  11. Freire IM et al. Síndrome congênita do Zika vírus em lactentes: repercussões na promoção da saúde mental das famílias. *Cad. Saúde Pública.* 2018, vol. 34, n. 9,
  12. Mussi Pinhata MM ; Yamamoto, AY . Infecções congênitas e perinatais. *Jornal de Pediatria* ,1999. v. 75, n.supl 1, p. S15-30.
  13. De Araújo TVB, Rodrigues LC, De Alencar Ximenes RA et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*, 2016. pp. 1356-1363
  14. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT et al. Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure - United States (including US territories), July 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017. 66(29):781-93.

15. Aragão MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;353:i1901- 36.
16. Oliveira-Szejnfeld PS, Levine D, Melo ASO, et al. Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology*. 2016;281:203–18.
17. Leite, RFP et al. Triagem auditiva de crianças com síndrome congênita pelo vírus zika atendidas em Fortaleza, Ceará, 2016. *Epidemiol. Serv. Saude*. 2018; 27(4).
18. Monteiro, LMC et al. Neurogenic bladder findings in patients with Congenital Zika Syndrome: A novel condition. *PLoS ONE*. 2018. v.13, n.3.
19. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59-62

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo descreveu as alterações ortopédicas dos pacientes com síndrome de zika congênita de forma ampla, determinou a frequência das alterações ortopédicas, o momento de infecção materna e descreveu as demais manifestações clínicas e laboratoriais relacionadas a síndrome, cumprindo assim seus objetivos geral e específico.



## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Plourde RA, Bloch ME. A Literature Review of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22:1185-1192.
- 2.Martines RB et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet*. 2016;388:898–904.
- 3.Guarniero R. Displasia do desenvolvimento do quadril: atualização. *Rev Bras Ortop*. 2010;45(2):116–21.
- 4.Carvalho Maranhão DA, Volpon JB. Pé torto congênito. *Acta Ortop Bras*. 2011;19(3):163–9.
- 5.Bamshad M, Heest AE Van, Pleasure D. Arthrogyrosis: A Review and Update. *J Bone Jt Surg Am*. 2009;91:40–6.
- 6.Brasil. Ministério da Saúde. Vírus Zika no Brasil a resposta do SUS [Internet]. 2017. 136 p.
- 7.Cardoso, CW et al. Outbreak of exanthematous illness associated with zika, chikungunya, and dengue viruses. *Emerging Infectious Disease*. 2015; v. 21, n. 12, p.2274-6.
- 8.Zanluca, C et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015; v. 110, n. 4, p. 569–72.
- 9.Musso, D et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveillance*. 2014; v. 19, n. 14, pii: 20761.
- 10.Oliveira WA. Zika Vírus : histórico , epidemiologia e possibilidades no Brasil. *Rev Med e Saúde Brasília*. 2017; 6 (1): 93–107.

11. World Health Organization (WHO). WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (IHR 2005). Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. 2016.
12. De Oliveira Melo AS et al. Congenital Zika virus infection: Beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016;73(12):1407-16.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) [internet]. 2016; 55 p.
14. Sarno M. Progressive lesions of Central Nervous System in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(6):717–22.
15. Zin AA et al. Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital zika virus infection. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):847–54.
16. Pone, MVS et al. Zika virus infection in children: epidemiology and clinical manifestations. *Childs nervous system.* 2017; v. 34, p. 63-71.
17. Van der Linden et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ.* 2016;354.
18. Patel H. Preventive health care, 2001 update: Screening and management of developmental dysplasia of the hip in newborns. *Cmaj.* 2001;164(12):1669–77.
19. Pollet V, Percy V, Prior HJ. Relative Risk and Incidence for Developmental Dysplasia of the Hip. *J Pediatr.* 2017;181:202–7.
20. Guille JT, Pizzutillo PD, Macewen GD. Developmental Dysplasia of the Hip From Birth to Six Months. *J Am Acad Orthop Surg.* 1999;8:232-242
21. Delaney LR, Karmazyn B. Developmental Dysplasia of the Hip: Background and the

Utility of Ultrasound. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2011;32(2):151–6.

22. Vitale MG, Skaggs DL. Developmental Dysplasia of the Hip From Six Months to Four Years of Age. *J Am Acad Orthop Surg*. 2001;9(6):401–11.

23. Ippolito E, Ponseti IV. Congenital club foot in the human fetus. A histological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1980;62(1):8–22.

24. Ponseti IV. Treatment of congenital club foot. *J Bone Joint Surg Am*. 1992;74(3):448–54.

25. Kimber E. AMC: amyoplasia and distal arthrogryposis. *J Child Orthop*. 2015;9(6):427–32.

26. Kowalczyk B, Feluś J. Arthrogryposis: An update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci*. 2016;12(1):10–24.

## 10. ANEXO

Anexo 1. Ficha de Coleta de dados clínicos



### EXPOSIÇÃO VERTICAL AO VÍRUS ZIKA

#### 1. Identificação

Código: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Masc ( ) Fem ( ) Indeterminado

Data Nascimento: \_\_/\_\_/\_\_ Local: \_\_\_\_\_

Entrada no Estudo: \_\_/\_\_/\_\_ ( ) gestação ( ) parto ( ) criança [Idade: \_\_ dias] Classificação inicial: ( ) Sintomático ( ) Alteração laboratorial isolada ( ) Alteração imagem isolada ( ) Exposto assintomático [( ) gestação ( ) periparto ( ) Leite Materno]

DN Mãe: \_\_/\_\_/\_\_ Idade mãe: \_\_\_\_ anos

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

Escolaridade (maior nível completo): ( ) Sem escolaridade ( ) Fundamental I (

) Fundamental II ( ) Médio ( ) Superior ( ) Ignorado Ocupação: \_\_\_\_\_

DN Pai: \_\_/\_\_/\_\_ Idade pai: \_\_\_\_ anos

Endereço atual: Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_

Tipo de residência: ( ) casa ( ) apartamento ( ) outro \_\_\_\_\_ Comunidade: ( ) não ( ) sim Nº  
pessoas que moram na casa: \_\_\_\_ Renda familiar mensal: \_\_\_\_ reais

Auxílio governamental: ( ) não ( ) sim, qual? ( ) BPC ( ) BF ( ) TFD ( ) Passe

( ) Outro: \_\_\_\_\_

Morou em outro endereço durante a gestação? ( ) Não ( ) Sim

Qual? \_\_\_\_\_

Viajou durante a gestação? ( ) Não ( ) Sim

Ida: \_\_/\_\_/\_\_ Volta: \_\_/\_\_/\_\_ País: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Ida: \_\_/\_\_/\_\_ Volta: \_\_/\_\_/\_\_ País: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

#### 2. História gestacional

Pré-natal? ( ) Não ( ) Sim Unidade de saúde que realizou pré-

natal: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_

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

Data da primeira consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade gestacional na 1ª consulta: \_\_\_ semanas Peso no início da gestação (kg): \_\_\_\_\_ Peso no final (kg): \_\_\_\_\_ Altura (m): \_\_\_\_\_

**Vacinas Maternas** em dia: ( ) não ( ) sim ( ) Ignorado

Vacina contra Febre Amarela: ( ) Ignorado ( ) não ( ) sim

(Quando? \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ OU há \_\_\_ anos)

Vacinação na gestação?

Vacina	Nº doses	Data 1ª dose	Data 2ª dose	Data 3ª dose
( ) Influenza			<b>NA</b>	NA
( ) dT				NA
( ) DTPa				NA
( ) Hepatite B				
( ) Tríplice viral			NA	NA

Gestação planejada: ( ) não ( ) sim

**Desenvolveu alguma complicação durante a gestação?** ( ) Não ( ) Sim, qual: ( ) ITU ( ) Anemia

( ) Diabetes gestacional ( ) HAS gestacional ( ) Pré-eclampsia ( ) Placenta prévia ( ) Oligodidrânio

( ) Polidrânio ( ) Insuficiência do colo uterino ( ) Hiperemese gravídica ( ) Anomalias anatômicas do útero

( ) Deslocamento de placenta ( ) Crescimento intrauterino restrito ( ) Incisura

( ) Outras: \_\_\_\_\_

**Dengue anterior:** ( ) não ( ) sim ( ) ignorado nº de vezes: \_\_\_\_\_ Quando: há \_\_\_ a **Chikungunya anterior:**

( ) não ( ) sim ( ) ign Nº de vezes: \_\_\_ Quando: há \_\_\_ a

**Contato ou convívio com pessoas com quadro sugestivo** de Zika/ Chikungunya/dengue durante a gestação: ( ) não ( ) sim Período: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico laboratorial de alguma doença infecciosa?** ( ) Não ( ) Sim, qual:

( ) Toxoplasmose ( ) Rubéola ( ) Citomegalovírus ( ) Sífilis ( ) Herpes simples

( ) Parvovírus ( ) HIV ( ) Dengue ( ) Chikungunya ( ) Zika vírus ( ) Outras.

Especificar: \_\_\_\_\_

Outras Infecções durante a gravidez ( ) não ( ) sim Período: \_\_\_\_\_

Febre > 38° sem rash ( ) não ( ) sim Período: \_\_\_\_\_

Teve contato com pesticidas? ( ) não ( ) sim, qual(is)? \_\_\_\_\_

Teve contato com agrotóxicos? ( ) não ( ) sim, qual(is)? \_\_\_\_\_

Teve contato com algum produto químico? ( ) não ( ) sim, qual(is)? \_\_\_\_\_ Realizou alguma Radiografia? ( ) não ( ) sim, ( ) 1º trim ( ) 2º trim ( ) 3º trim

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

Ácido fólico: ( ) não ( ) sim, data início do tratamento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Ferro: ( ) não ( ) sim, data início do tratamento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Outros: ( ) não ( ) sim, quais?

Medicamento 1: \_\_\_\_\_ data do início: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Medicamento 2:  
 \_\_\_\_\_ data do início: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Medicamento 3:  
 \_\_\_\_\_ data do início: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Teve manchas vermelhas durante a gestação?** ( ) não ( ) sim Quantas vezes? \_

**1º episódio:** Quando? ( ) 1º. Trimestre ( ) 2º. Trimestre ( ) 3º. Trimestre

Data do início do exantema: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Duração? \_\_\_\_\_ d

Iniciou onde? ( ) Cabeça/pescoço ( ) Tronco ( ) MMSS ( ) MMII ( ) todo corpo

Ela se espalhou? ( ) Não ( ) Sim, para onde? ( ) Cabeça/pescoço ( ) Tronco

( ) MMSS ( ) MMII ( ) Difuso por todo corpo

Teve algum dos seguintes sinais e sintomas? ( ) Febre, temperatura máxima? \_\_\_\_\_ °C duração: \_\_\_\_\_ d

( ) Prurido ( ) Tosse ( ) Coriza ( ) Cefaleia

( ) Mialgia ( ) Artralgia, quanto tempo? \_\_\_\_\_ d ( ) Vômitos ( ) Linfadenopatia ( ) Hiperemia conjuntival

( ) Dor retroorbital ( ) Outros: \_\_\_\_\_

Se teve outros sintomas, o rash surgiu: ( ) Primeiro ( ) Logo após ( ) Dias após Teve atendimento médico? (

) Não ( ) Sim, qual diagnóstico? \_\_\_\_\_ Tomou remédio? ( ) Não ( ) Sim, qual? \_-

\_\_\_\_\_

**2º episódio:** Quando? ( ) 1º. Trimestre ( ) 2º. Trimestre ( ) 3º. Trimestre

Data do início do exantema: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Duração? \_\_\_\_\_ d

Iniciou onde? ( ) Cabeça/pescoço ( ) Tronco ( ) MMSS ( ) MMII ( ) todo corpo

Ela se espalhou? ( ) Não ( ) Sim, para onde? ( ) Cabeça/pescoço ( ) Tronco

( ) MMSS ( ) MMII ( ) Difuso por todo corpo

Teve algum dos seguintes sinais e sintomas? ( ) Febre, temperatura máxima? \_\_\_\_\_ °C duração: \_\_\_\_\_ d

( ) Prurido ( ) Tosse ( ) Coriza ( ) Cefaleia

( ) Mialgia ( ) Artralgia, quanto tempo? \_\_\_\_\_ d ( ) Vômitos ( ) Linfadenopatia ( ) Hiperemia conjuntival

( ) Dor retroorbital ( ) Outros: \_\_\_\_\_

Se teve outros sintomas, o rash surgiu: ( ) Primeiro ( ) Logo após ( ) Dias após Teve atendimento médico? (

) Não ( ) Sim, qual diagnóstico? \_\_\_\_\_ Tomou remédio? ( ) Não ( ) Sim, qual? \_-

\_\_\_\_\_

### Hábitos durante a gestação

**Álcool:** Usou bebida alcoólica na gestação? ( ) Não ( ) Sim ( ) Até confirmar, \_sem

Com que frequência usava álcool por semana? (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7ou+)

Quantas doses ou drinks você costumava tomar nesses dias? (1) (2) (3 ou mais)

Com que frequência tomava >3 doses ou drinks? ( ) Nunca ( ) mensalmente ou menos ( ) Mensalmente

( ) Semanalmente ( ) Diariamente ( ) Ijn

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

( ) Nunca fumei ( ) Fumei no passado, mas na gestação não

( ) <10 cigarros por dia ( ) 10 a 20 por dia ( ) > 20 por dia ( ) Não sei

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

Se ex-fumante, parou de fumar há quanto tempo? \_\_\_\_\_ ( )d ( )sem ( )m ( )a

**Drogas ilícitas:** Agora nós vamos falar sobre o uso de substâncias estimulantes ou calmantes. Alguma vez você usou?

( )Maconha ( )Cocaína cheirada ( )Qualquer droga injetável ( )Crack ou merla ( )Lança-perfume, loló, cola, éter, solventes, esmalte, tinta, clorofórmio ( )LSD ( )Ecstasy ( )Anfetamina ou remédios para emagrecer

**US obstétrica:**

Data	Semana gestação	PC (cm)	Microcefalia	Calcificações	Ventriculo-megalia	Outros
			( )sim ( )não	( )sim ( )não	( )sim ( )não	
			( )sim ( )não	( )sim ( )não	( )sim ( )não	
			( )sim ( )não	( )sim ( )não	( )sim ( )não	
			( )sim ( )não	( )sim ( )não	( )sim ( )não	

**Exames na gestação:**

Exame	Data 1º trim	Resultado	Data 2ºtrim	Resultado	Data 3º trim	Resultado
Hemoglobina						
Hematócrito						
Glicose						
Anti-HIV						
Rubéola						
HBsAg						
Anti-HCV						
Toxoplasmose						
Sífilis(VDRL)						
CMV						
HSV						
Outros						

**3. História Familiar**

PC da mãe: \_\_\_\_\_ PC do pai: \_\_\_\_\_

Algum grau de parentesco? ( )Não ( )Sim, qual? \_\_\_\_\_

Você possui malformação congênita? ( ) Não ( ) Sim, qual(is)? \_\_\_\_\_ Alguém na família, sua ou do companheiro tem microcefalia? ( ) Não ( ) Sim Você fazia uso de algum medicamento de uso contínuo? ( ) Não ( ) Sim, qual(is)? \_\_\_\_\_

**Teve diagnóstico de alguma doença pré-existente?** ( ) Não ( ) Sim, qual(is)?

( ) Diabetes ( ) Outras doenças metabólicas ( ) Hipertensão arterial sistêmica

( ) Cardiopatia crônica ( ) Doença renal crônica ( ) Pneumopatias crônicas

( ) Hemoglobinopatia ( ) Câncer ( ) Doença auto-imune ( ) Doença neuroléptica ( ) Outras, especificar \_\_\_\_\_

**Teve diagnóstico ou recebeu tratamento para alguma DST?** ( ) Não ( ) Sim, qual(is)? ( ) HIV ( ) Sífilis (

) Gonorreia ( ) Clamídia ( ) Hepatites B e/ou C

( ) Herpes simples ( ) Outras, \_\_\_\_\_

#### 4. Heredograma

#### 5. Histórico obstétrico/ginecológico

Primeira gestação? ( ) Não ( ) Sim: pular para dados da gestação.

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

Quantos filhos nasceram vivos? \_\_\_\_ Quantos nasceram mortos? \_\_\_\_ Já teve algum aborto? ( ) Não

( ) Sim, quantos: \_\_\_\_ espontâneos: \_\_\_\_ provocados: \_\_\_\_ Algum com malformação? ( ) Não ( ) Sim, qual(is)? \_\_\_\_\_

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

#### 6. História Perinatal

Idade Gestacional: \_\_\_\_ sem \_\_\_\_ dias ( ) Capurro ( ) Ballard ( ) DUM: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

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

Gemelar: ( ) Não ( ) Sim, especificar: ( ) 1º Gemelar ( ) 2º Gemelar ( ) 3º Gemelar

Tipo de parto: ( ) Normal ( ) Fórceps ( ) Cesáreo ( ) RN Vivo ( ) RN Morto

Dano perinatal? ( ) Não ( ) Sim, especificar: ( ) Anóxico ( ) Isquêmico ( ) hemorrágico ( ) traumático

( ) outros: \_\_\_\_\_

Parto IFF: ( ) sim ( ) não: 1ª consulta: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade Registro: \_\_\_\_\_

#### 7. Exame Físico RN:

Peso: \_\_\_\_\_ g Comprimento: \_\_\_\_\_ cm Perímetro torácico: \_\_\_\_\_ cm

PC: \_\_\_\_\_ cm PC medido 24-48h após? ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_ cm

Apgar: 1º minuto: \_\_\_\_\_ 5º minuto \_\_\_\_\_ 10º minuto \_\_\_\_\_ Alta maternidade: \_\_\_\_\_ d



**Presença de outras malformações?** ( ) não ( ) sim, especificar:

( ) Aparelho circulatório ( ) respiratório ( ) digestivo ( ) osteomuscular ( ) Órgãos genitais Descrição:

\_\_\_\_\_

**Outros achados clínicos?** ( ) não ( ) sim, especificar: ( ) icterícia ( ) anemia

( ) esplenomegalia ( ) alterações ósseas ( ) choro ao manuseio ( ) hidropsia ( ) rinite mucosanguinolenta ( ) hepatomegalia ( ) lesões cutâneas

( ) pseudoparalisia ( ) petéquias ( ) plaquetopenia ( ) convulsões

( ) outras, especificar: \_\_\_\_\_

Exame do RN	Normal	OBSERVAÇÃO
Pele / Anexos		( ) excesso de pele em região occipital
Crânio		( ) Suturas cavalgadas _____ ( ) Proeminência occipital
Face		( ) Desproporção crânio-facial
Olhos / Nariz		
Boca / Perioral		
Dentes		
Pescoço		( ) Excesso de pele
MMSS		
Tórax e ausculta Cardiopulmonar		
Abdome / Visceras		
Quadril		
Genitália / Períneo		
MMII		
Dorso / Coluna Vertebra		
Sistema Nervoso / Sinais Neurológicos		( ) Hipertonia de Membros
Pares Cranianos		

**Impressão da Avaliação Dismorfológica:**

( ) Microcefalia Isolada infecciosa/disruptiva ( ) Microcefalia com outras malformações ( ) Microcefalia isolada genética ( ) sem Microcefalia ( ) outras malformações / dismorfias

especificar: \_\_\_\_\_ ( ) normal

**8. Placenta:** anatomia patológica: ( ) não ( ) sim,

Descrição: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**9. Cardiologia:**

ECO: ( ) não ( ) sim [IFF:( ) não ( ) sim] Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( ) normal ( ) alterado

Descrição: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**10. US Abdominal:** ( ) não ( ) sim [IFF:( ) não ( ) sim] Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( ) N ( ) altDescrição: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**11. Oftalmologia:**

Reflexo vermelho: ( ) não ( ) sim [IFF:( ) não ( ) sim] Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( ) N ( ) alt

Descrição: \_\_\_\_\_

**Fundo de Olho:**

Data	Idade	Normal	Alterado (Descrição/condução)

**12. Exames Laboratoriais criança:**

Exame	Data	Resultado	Data	Resultado
TGO				
TGP				
FA				
Ht				
Hb				
Leucometria				
Plaquetas				
Glicose				

	Material	Data	IgM	IgG	PCR
CMV					
Toxoplasmose					
Sífilis					
HIV*					
HSV*					
Rubéola*					
Parvovírus*					
Chikungunya					
Dengue					
Vírus Zika					

\* = não obrigatório

Outros exames (data/exame/resultado):

---



---



---

### 13. Neurologia: Microcefalia: ( )sim ( )não

1ª avaliação: Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sintomas: ( )não ( )sim: \_\_\_\_\_

Alterações de exame físico:

---



---

Impressão: \_\_\_\_\_

**Punção líquórica:** ( )Não ( )Sim Data : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Aspecto: ( )Límpido ( )Purulento ( )Hemorrágico ( )Turvo ( )Xantocrômico

( )Outros ( )Ignorado Hemácias: \_\_\_\_\_ mm<sup>3</sup> Leucócitos: \_\_\_\_\_ mm<sup>3</sup> Bastonetes: \_\_\_\_\_%

Segmentados \_\_\_\_\_% Monócitos \_\_\_\_\_% Linfócitos \_\_\_\_\_% Ptn \_\_\_\_\_ mg/dl Cloreto \_\_\_\_\_ mg/dl Glicose \_\_\_\_\_ mg/dl

**EEG:** Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Id: \_\_\_\_\_ Resultado: ( )normal ( )Alterado: \_\_\_\_\_

---



---

**USTF:** Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Id: \_\_\_\_\_ Resultado: ( )sem condições ( )normal ( )Alt:  
 ( )calcificações ( )lissencefalia ( )atrofia cerebral ( )ventriculomegalia ( )suturas calcificadas  
 ( )outras, especificar: \_\_\_\_\_

**TC crânio:** Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Resultado: ( )normal ( )Alterado  
 ( )calcificações ( )lissencefalia ( )atrofia cerebral ( )ventriculomegalia ( )suturas calcificadas  
 ( )outras, especificar: \_\_\_\_\_

**RNM crânio:** Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Resultado: ( )normal ( )Alterado  
 ( )calcificações ( )lissencefalia ( )atrofia cerebral ( )ventriculomegalia  
 ( )suturas calcificadas ( )outras, especificar: \_\_\_\_\_

Seguimento da neurologia:

---



---

#### 14. Avaliação Auditiva:

**TAN (EOAE):** Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Resultado: ( )normal ( )Alt: \_\_\_\_\_

**PEATE:** Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Resultado: ( )normal ( )Alterado: \_\_\_\_\_  
 Reteste após 30d: Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Id: \_\_\_\_\_ Resultado: ( )normal ( )Alterado  
 Encaminhamento: \_\_\_\_\_

#### PEATE seguimento:

Data	Idade	Normal	Alterado (Descrição)

#### 15. Avaliação do desenvolvimento:

Teste Aplicado	Data	Idade	Normal (p)	Alterado (Descrição)
Linguagem 12m				
Linguagem 24m				

#### 16. Avaliação Nutricional:

Sucção adequada neonatal? ( ) não ( ) sim LM: ( ) não ( ) sim, tempo: \_\_\_\_\_  
 Gastrostomia? ( ) não ( ) sim, data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Observação: \_\_\_\_\_

### 17. Intercorrências

Data	Idade	Problema	Evolução

### 18. Encerramento do caso

**Classificação final:**

( ) SZC ( ) Exposto ( ) Não infectado ( ) Inconclusivo ( ) Descartado

**Etiologia provável:**

( ) genética/cromossômica ( ) ambiental (fármacos, toxicológicas, radiações ionizantes, outras) ( ) inconclusiva ( ) infecciosa, qual? \_\_\_\_\_

**Grupo de pesquisa inicial:** ( ) Caso ( ) Controle **Grupo final:** ( ) Caso ( ) Controle

**Desfecho:** Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( ) pediatria ( ) abandono ( ) transferida: \_\_\_\_\_ ( ) Ignorado ( ) óbito Causa mortis: \_\_\_\_\_

Necropsia: ( ) não ( ) sim, no iff? ( ) sim ( ) não, onde? \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Último preenchimento (lápiz): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Última monitoria: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido para nascidos no IFF.



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Exposição Vertical ao Zika Vírus 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 da gestante \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Estamos convidando o seu bebê e você a participar da pesquisa intitulada “Exposição Vertical ao Zika vírus e suas conseqüências no neurodesenvolvimento da criança” pois você ficou grávida em um 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 mães e recém nascidos que nasçam neste período em que o vírus da Zika está circulando, e queremos acompanhar você e o crescimento e desenvolvimento neurológico do seu filho do nascimento até o final do terceiro ano de vida.

Para isto você e seu filho serão acompanhados no IFF desde a gestação até o final do terceiro ano de vida da criança.

Os seguintes exames serão obtidos para fins desta pesquisa:

- 1- Na mãe: Exame de sangue e ou urina para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como citomegalovírus, rubéola, dengue e chikungunya e toxoplasmose; Ultrassonografias seriadas e outros exames que forem necessários para o seu adequado pré-natal. Estes exames serão

colhidos se você apresentar algum sintoma para virose como vermelhidão da pele, febre, dor no corpo, dor na cabeça. Se você não apresentar sintomas vamos colher sangue para armazenar e fazer testes sorológicos em cada trimestre da gravidez ou a cada vez que você precisar de colher sangue para a sua gravidez. Se a ultrassonografia apresentar alguma anomalia congênita e você tiver indicação obstétrica, será também realizada punção de líquido amniótico para realização de testes genéticos e pesquisa do vírus. Punção de líquido amniótico tem um risco de perda fetal associado ao procedimento de 0,5% (a perda de um feto a cada 200 exames realizados) e só será indicada se estritamente necessária para melhorar o diagnóstico.

- 2- No recém nascido: Exame de sangue do cordão umbilical no momento do nascimento para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como citomegalovírus, rubéola, dengue e chikungunya e toxoplasmose; ultrassonografia da moleira e/ou tomografia e/ou ressonância nuclear magnética, eletroencefalograma, exames com oftalmologista, exames auditivos e exame neurológico. Todos estes exames serão feitos e colhidos logo após o nascimento e se for necessário, os exames serão repetidos de tempos em tempos;
- 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- O recém nascido será acompanhado em relação ao desenvolvimento até completar 3 anos. Exames para acompanhar o desenvolvimento serão realizados com psicólogos através da aplicação de testes de desenvolvimento próprios para cada idade;
- 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 bebe e também amostras do seu leite sequenciais, 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;
- 7- Sua placenta e o sangue do cordão umbilical também serão examinados. Será colhido sangue do cordão umbilical para evitar coletas de sangue no bebe e este sangue também será utilizado para cultivo de células para estudar melhor o vírus;

- 8- Se você perder o bebê, também estamos solicitando sua autorização para que ele seja examinado pela anatomia patológica com exames específicos (morfológicos e de imunohistoquímica) para tentar descobrir os motivos.
- 9- Se você estiver amamentando e tiver vermelhidão na pele e/ou outros sintomas de zika, também iremos colher amostras de sangue suas e de seu bebe e também amostras do seu leite sequenciais.

Como atualmente, existem poucos conhecimentos científicos sobre a Zika, estamos pedindo sua autorização para armazenar amostras de sangue/urina, de placenta e de tecidos fetais (se houver perda do bebê) em um local específico (biorepositório) para futuros estudos. As amostras serão usadas para estudar viroses e suas consequências na gravidez. Se houver alguma alteração nos seus exames ou alterações no seu bebe solicitamos também autorização para uso de imagem através de fotografias que não serão identificadas. Você também responderá a alguns questionários próprios do estudo.

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 já que eles são necessários para o acompanhamento do bebe. Exames de ressonância costumam necessitar de anestesia ou sedação que será feita por profissional capacitado. Entretanto, se conseguirmos fazer o exame nos primeiros 2 meses de vida poderemos evitar a sedação. Os exames para testar o desenvolvimento adequado não causam dor e apenas precisam de certo tempo para realização. Os benefícios estão ligados ao acompanhamento da sua gravidez 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 qualquer prejuízo ao tratamento ou acompanhamento do bebe 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 bebe 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 a 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 voluntario na qualidade de participante da pesquisa e responsável pelo recém nascido:

**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 em biorepositorio para futuros exames sem necessidade de solicitação de outro termo semelhante a este você pode:**

autorizar voluntariamente o armazenamento de material biológico para futuros estudos  
\_\_\_\_\_assinatura

Declaração:

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

2 – Declaro que entendi que a participação na pesquisa pode ocorrer sem que meu filho (a) seja fotografado e/ou filmado, a não ser que eu tenha autorizado a filmagem ou fotografia e que também posso participar sem autorizar a guarda de material biológico para estudos futuros.

3- Declaro estar recebendo uma via original deste documento assinado pelo Investigador Responsável e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas.

\_\_\_\_\_  
Responsável:

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora Responsável

Data:

Data:

Telefone:

Instituto Fernandes Figueira

Av. Rui Barbosa 716

Flamengo, Tel.: 2554-1739

\_\_\_\_\_  
Testemunha

Documento:

Endereço/telefone:

\_\_\_\_\_

Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido para externos ao IFF.



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para mães de bebês nascidos externos ao IFF

**Exposição Vertical ao Zika Virus e suas consequências 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 \_\_\_\_\_

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 um 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 acompanhados 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: Em você: Exame de sangue e urina para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como dengue e chikungunya. 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.

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 chikungunya e toxoplasmose e se o sangue do cordão umbilical não tiver sido colhido; 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.

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.

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;

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 bebe e também amostras do seu leite sequenciais, mais ou menos de 15/15 dias;

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 bebe e o swab bucal em um local onde ele será congelado (biorepositório) para futuros estudos. As amostras serão usadas para estudar viroses 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. 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 qualquer prejuízo ao tratamento ou acompanhamento do bebe 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 bebe 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 disposições 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 voluntario na qualidade de participante da pesquisa e responsável pelo recém nascido:

**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 para exames futuros sem necessidade de obtenção de outro termo semelhante a este, você pode autorizar ou não também. Se você autorizar por favor, assine 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

\_\_\_\_\_ Pesquisadora Responsável:

Data:

Data:

Telefone:

Instituto Fernandes Figueira

Av. Rui Barbosa 716 – Flamengo - Tel.: 2554-1739

\_\_\_\_\_ Testemunha

Documento:

Endereço/telefone:

\_\_\_\_\_

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** maria elisabeth lopes moreira

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 52675616.0.0000.5269

**Instituição Proponente:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

**Patrocinador Principal:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.397.153

**Apresentação do Projeto:**

O recente aumento de casos de microcefalia congênitas observado no Brasil é motivo de grande preocupação. Uma vez que o aumento se deu alguns meses após a introdução do ZIKA vírus (ZIKV) no país, associado com relatos de parturientes com doenças febris e exantemática durante a gestação, a hipótese da relação entre a infecção por ZIKV e a microcefalia tornou se plausível. No entanto, estudos sobre a fisiopatologia da

infecção materna por ZIKV, suas conseqüências para o feto e o desenvolvimento de encefalopatias graves ainda são necessários. É preciso conhecer a história natural da transmissão vertical e sua associação com alterações do neurodesenvolvimento fetal, através da identificação de biomarcadores de risco, mecanismos de resposta inflamatórias, evolução viral e desenvolvimento de testes sorológicos para identificação de infecção pelo

Zikavírus. O *Aedes aegypti* é responsável pela transmissão de diversos tipos de vírus de interesse para a saúde humana. Atualmente é responsável pela transmissão dos vírus da Dengue (DENV), Chikungunya (CHKV) e Zika (ZIKAV) em proporções epidêmicas.

Este projeto realizará um estudo longitudinal da gestação até o final do terceiro ano de vida no qual a exposição principal será a infecção por Zika vírus. Os desfechos do estudo serão: microcefalia e outras anomalias congênitas neurológicas, alterações oftalmológicas, auditivas e do

**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

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



Continuação do Parecer: 1.397.153

**Benefícios:**

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

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante principalmente no momento em que o país enfrenta uma epidemia pelo Zika vírus e o crescimento alarmante no número de recém nascidos com microcefalia. O projeto vai estudar a história natural da doença através do seguimento de gestantes e de seus bebês até o terceiro ano de vida.

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

Deve ser anexado uma nova versão do TCLE utilizando um texto de fácil compreensão para o participante. Para a conformidade do TCLE com a 466/12 deve ser acrescentado o item sobre garantia de ressarcimento, garantia de indenização e garantia de sigilo.

**Recomendações:**

Aprovar e aguardar a inclusão da nova versão do TCLE de acordo com as considerações do relator. A nova versão assinada e carimbada pelo CEP é que deve ser utilizada.

Anexar a carta de registro do projeto no Departamento de Pesquisa.

Evitar exames invasivos em crianças assintomáticas.

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

Observar a anexação de nova versão do TCLE e da carta de registro no Departamento de Pesquisa

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_655029.pdf	22/01/2016 16:48:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	zikaprojeto.docx	22/01/2016 16:47:47	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

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

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



Continuação do Parecer: 1.397.153

**Benefícios:**

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

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante principalmente no momento em que o país enfrenta uma epidemia pelo Zika vírus e o crescimento alarmante no número de recém nascidos com microcefalia. O projeto vai estudar a história natural da doença através do seguimento de gestantes e de seus bebês até o terceiro ano de vida.

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

Deve ser anexado uma nova versão do TCLE utilizando um texto de fácil compreensão para o participante. Para a conformidade do TCLE com a 466/12 deve ser acrescentado o item sobre garantia de ressarcimento, garantia de indenização e garantia de sigilo.

**Recomendações:**

Aprovar e aguardar a inclusão da nova versão do TCLE de acordo com as considerações do relator. A nova versão assinada e carimbada pelo CEP é que deve ser utilizada.

Anexar a carta de registro do projeto no Departamento de Pesquisa.

Evitar exames invasivos em crianças assintomáticas.

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

Observar a anexação de nova versão do TCLE e da carta de registro no Departamento de Pesquisa

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_655029.pdf	22/01/2016 16:48:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	zikaprojeto.docx	22/01/2016 16:47:47	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

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

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



Continuação do Parecer: 1.397.153

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	22/01/2016 16:43:54	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, 28 de Janeiro de 2016

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@iff.fiocruz.br



