

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Achados gestacionais em mulheres infectadas por Zika vírus durante a
gravidez no Mato Grosso do Sul, Brasil**

IARA BEATRIZ ANDRADE DE SOUSA

**Dourados – MS
2019**

IARA BEATRIZ ANDRADE DE SOUSA

Achados gestacionais em mulheres infectadas por Zika vírus durante a gravidez no Mato Grosso do Sul, Brasil

Área do CNPq:

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-Parasitárias

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Silvana Beutinger Marchioro
Co-orientador: Prof^ª. Dr^ª. Sara Santos Bernardes

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

S725z Sousa, Iara Beatriz Andrade De

Z [recurso eletrônico] / Iara Beatriz Andrade De Sousa. -- 2019.

Arquivo em formato pdf.

Orientadora: Silvana Beutinger Marchioro.

Coorientadora: Sara Santos Bernardes.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2019.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Zika Vírus. 2. Alterações congênitas. 3. Epidemiologia. I. Marchioro, Silvana Beutinger. II. Bernardes, Sara Santos. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



UFPGD

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR **IARA BEATRIZ ANDRADE DE SOUSA**, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS".

Aos oito dias de março de dois mil e dezenove, às quinze horas, em sessão pública, realizou-se na Sala de Videoconferência da Biblioteca do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "**Variáveis associadas às alterações congênitas causadas por infecção materna por Zika vírus no Mato Grosso do Sul**" apresentada pela mestrandia **IARA BEATRIZ ANDRADE DE SOUSA**, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Profa. Dra. Silvana Beutinger Marchioro/UFPGD (presidente/orientadora), Prof. Dr. Fábio Juliano Negrão/(UFPGD) (membro titular), Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira/(UFMS) (membro titular) e Profa. Dra. Suzana Meira Ribeiro/UFPGD (membro suplente). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer a candidata e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após a candidata ter apresentado a sua Dissertação, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**, fazendo *jus* ao título de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Os membros da banca abaixo assinado atestam que o Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira participou de forma remota desta defesa de dissertação, considerando a candidata **APROVADA**, conforme declaração anexa. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados, 08 de março de 2019.

Profa. Dra. Silvana Beutinger Marchioro Silvana B. Marchioro
Prof. Dr. Fábio Juliano Negrão Fábio Juliano
Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira _____ - Participação Remota

(PARA USO EXCLUSIVO DA PROPP)

ATA HOMOLOGADA EM: __/__/__, PELA PROPP/ UFPGD.

Pró-Reitoria de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa
Assinatura e Carimbo



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

UFGD
Universidade Federal
da Grande Dourados

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM: CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS

**DECLARAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO À DISTÂNCIA - SÍNCRONA - EM BANCA DE DEFESA DE
MESTRADO/ UFGD**

Às 15h do dia oito de março de dois mil e dezenove (08/03/2019), participei de forma síncrona com os demais membros que assinam a ata física deste ato público, da Banca de Defesa de Dissertação intitulada "**Variáveis associadas às alterações congênitas causadas por infecção materna por Zika vírus no Mato Grosso do Sul**" da discente IARA BEATRIZ ANDRADE DE SOUSA, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Considerando o trabalho avaliado, as arguições de todos os membros da banca e as respostas dadas pela candidata, formalizo para fins de registro, por meio deste, minha decisão de que a candidata pode ser considerada: APROVADA.

Atenciosamente,

Everton Falcão de Oliveira
Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira

Instituição e Programa de Pós-Graduação

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu esposo
Antonio Chaves, por toda sua
dedicação, apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, pelo dom da vida, por me dar saúde e me dar forças frente a cada dificuldade me mostrando sempre o caminho certo a seguir.

A minha família, em especial minha avó Sebastiana, que nunca mediu esforços para me dar a melhor criação que lhe era possível. A vocês serei eternamente grata e deverei todas as minhas vitórias.

Ao meu marido Antonio, pelo incentivo, apoio, companheirismo e por sempre acreditar em mim.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Silvana Marchioro, muito obrigada pela oportunidade, pela excelente orientação, pelos ensinamentos e paciência. Obrigada por entender minhas limitações e me incentivar a superá-las. Muito obrigada por confiar em mim.

À minha co-orientadora Prof^a. Dr^a. Sara Santos e aos professores Júlio Henrique Rosa Croda e Crhistine Gonçalves pela ajuda e apoio em todos os momentos necessários. Obrigada por toda a atenção, por todos os ensinamentos e constantes conselhos científicos.

A equipe de enfermagem da Unidade de Clínica Médica e da Unidade de cirurgia, RPA e CME do HU-UFGD pela compreensão nas minhas ausências e apoio para que eu conseguisse adequar as aulas e coleta de dados à escala de trabalho.

A Universidade Federal da Grande Dourados e ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

A todos que de alguma forma contribuíram para elaboração desse trabalho, meus sinceros agradecimentos.

EPÍGRAFE

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é
senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria
menor se lhe faltasse uma gota.”

(Madre Teresa de Calcutá)

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
DENV - Dengue vírus
DST – Doença sexualmente transmissível
ESPIN – Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
ECO - Ecocardiograma
ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática
HIV – Vírus da imunodeficiência adquirida
h-NPC – Células progenitoras neuronais humanas
IG – Idade Gestacional
IgM – Imunoglobulina tipo M
NASF – Núcleo de assistência à saúde da família
OMS – Organização mundial de saúde
OPAS – Organização Pan Americana de Saúde
PC – Perímetro cefálico
PHEIC – Emergência de saúde pública de importância internacional
REDCap – Research electronic data capture
RT-PCR – Reação em cadeia de polimerase via transcriptase reversa
RCP – Reanimação cardio-pulmonar
RN – Recém-nascido
RNA – Ácido ribonucleico
SUS – Sistema único de saúde
SCZ – Síndrome congênita do Zika
SNC – Sistema nervoso central
STORCH – Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes
SIRAM – Sistema de registro de atendimento a crianças com microcefalia
SINAN – Sistema de informação de agravos de notificação
TC – Tomografia computadorizada
US – Ultrassonografia
USG – Ultrassonografia gestacional
YFV – Vírus da febre amarela
ZIKV – Zika vírus

Achados gestacionais em mulheres infectadas por Zika vírus durante a gravidez no Mato Grosso do Sul, Brasil

RESUMO

No ano de 2015 foi observada uma relação temporal entre o aumento de notificações de microcefalia e o surto de infecção pelo Zika Vírus (ZIKV) tornando-se um grande problema para saúde pública no Brasil. Sendo relatadas alterações não apenas no sistema nervoso central, mas em vários outros sistemas como, alterações cardíacas, renais, oftalmológicas, osteoarticulares e cognitivas dando origem ao que conhecemos como Síndrome Congênita do Zika (SCZ). Em novembro de 2015 o Ministério da Saúde do Brasil declarou estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) e a partir de então vários incentivos a pesquisas foram realizados e mudanças nas políticas de saúde com relação a infecção por ZIKV passando a fazer parte das doenças de notificação obrigatória do país em fevereiro de 2016. Somente em abril de 2016, após isolamento do RNA viral em amostra de líquido amniótico de gestantes com alteração em seus fetos após infecção por ZIKV, foi aceita a associação com as alterações congênicas. O objetivo desse trabalho foi identificar as variáveis associadas a alterações congênicas em recém-nascidos de gestantes com infecção pelo ZIKV notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, em Mato Grosso do Sul, nos anos de 2015 e 2016. Este estudo incluiu 117 pares de mães e filhos (todas as mães tiveram confirmação laboratorial por qRT-PCR de infecção por ZIKV durante a gravidez) entrevistadas e 120 resultados gestacionais. Destes, 23 (19,16%) foram considerados manifestações clínicas de CZS e 97 (80,83%) sem CZS. A prevalência de anomalias congênicas relacionadas ao ZIKV foi de 2,69 casos por 10.000 nascidos vivos no período. Exantema foi o sintoma observado em 92,5% das mães deste estudo. Os exames laboratoriais durante o pré-natal para STORCH foram realizados em 13 (53,52%) das mães do grupo com CZS e apenas uma sorologia positiva para Citomegalovirus foi detectada. Apenas 13 (56,52%) das crianças com CZS foram testadas para qRT-PCR para infecção por ZIKV ao nascimento, cinco (38%) foram positivas. Uma taxa de letalidade de 6 (5%) foi encontrada neste estudo. Entre as 23 crianças classificadas com CZS, 13 (56,52%) delas apresentavam microcefalia. Cerca de 14 crianças (60,87%) apresentaram alguma alteração cerebral e 11 (47,83%) apresentaram alteração no desenvolvimento motor. Entre as outras alterações neurológicas, epilepsia / espasmos / convulsões 9 (39,13%) e espasticidade 5 (21,74%) foram as mais prevalentes. Alterações cardíacas foram detectadas em duas das sete crianças que realizaram ecocardiograma. Este estudo destaca as alterações

congênitas da infecção por ZIKV durante a gravidez em um surto epidêmico no estado do Mato Grosso do Sul em uma região do oeste do Brasil, demonstrando que as alterações encontradas em outros estudos são semelhantes a esta pesquisa.

Palavras-chave: Zika Vírus. Alterações Congênitas. Epidemiologia.

Gestational outcomes in women infected by Zika virus during pregnancy in Mato Grosso do Sul, Brazil

ABSTRACT

In the year 2015 a temporal relationship between the increase of microcephaly reports and the Zika Virus (ZIKV) outbreak was observed, becoming a major public health problem in Brazil. Changes are observed not only in the central nervous system, but in several other systems such as cardiac, renal, ophthalmologic, osteoarticular and cognitive alterations, giving rise to what we know as Zika Congenital Syndrome (SCZ). In November 2015 the Ministry of Health of Brazil declared a State of Emergency in Public Health of National Importance (ESPIN) and from then on several incentives for research were carried out and changes in health policies regarding ZIKV infection became part of the country's notifiable diseases in February 2016. Only in April 2016, after isolation of viral RNA in a sample of amniotic fluid from pregnant women with alteration in their fetuses after ZIKV infection, was the association with congenital abnormalities accepted. The objective of this study was to identify the variables associated with congenital abnormalities in newborns of pregnant women with ZIKV infection reported in the Notification of Injury Information System in Mato Grosso do Sul in the years 2015 and 2016. This study included 117 pairs of mothers and children (all mothers had laboratory confirmation of qRT-PCR of ZIKV infection during pregnancy) and 120 gestational results. Of these, 23 (19.16%) were considered clinical manifestations of CZS and 97 (80.83%) without CZS. The prevalence of congenital anomalies related to ZIKV was 2.69 cases per 10,000 live births in the period. Exanthema was the symptom observed in 92.5% of the mothers of this study. STORCH prenatal laboratory tests were performed in 13 (53.52%) of the mothers of the CZS group and only one positive serology for Cytomegalovirus was detected. Only 13 (56.52%) of children with CZS were tested for qRT-PCR for ZIKV infection at birth, five (38%) were positive. A case fatality rate of 6 (5%) was found in this study. Among the 23 children classified with CZS, 13 (56.52%) of them had microcephaly. About 14 children (60.87%) had some brain alteration and 11 (47.83%) had altered motor development. Among the other neurological alterations, epilepsy / spasms / seizures 9 (39.13%) and spasticity 5 (21.74%) were the most prevalent. Cardiac changes were detected in two of the seven children who underwent an echocardiogram. This study highlights the congenital alterations of ZIKV infection during pregnancy in an epidemic outbreak in the state of Mato Grosso do Sul in a region of western Brazil, demonstrating that the alterations found in other studies are similar to this research.

Keywords: Zika Virus. Congenital abnormalities. Epidemiology.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 15 |
| 2.1 Distribuição do Zika Vírus (ZIKV) no Brasil e no Mundo | 15 |
| 2.2 O Zika Vírus | 17 |
| 2.3 Transmissão | 18 |
| 2.3.1 Transmissão Vetorial | 18 |
| 2.3.2 Transmissão Congênita | 19 |
| 2.3.3 Transmissão Sexual | 20 |
| 2.4 Sintomas | 20 |
| 2.5 Síndrome Congênita do Zika Vírus | 21 |
| 2.5.1 Microcefalia | 21 |
| 2.5.2 Demais alterações | 23 |
| 2.6 Diagnóstico | 26 |
| 2.7 Avanços do Zika congênito e perspectivas | 27 |
| 3 OBJETIVOS | 29 |
| 4 REFERÊNCIAS | 30 |
| 5 APENDICE | 40 |
| 5.1 Artigo 1: Gestational outcomes in women infected by Zika virus during pregnancy in Mato Grosso do Sul, Brazil: transversal study | 41 |
| 6 CONCLUSÕES | 63 |
| 7 ANEXO | 64 |
| 7.1 Parecer do Comitê de ética | 65 |

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2015 foi observada uma relação temporal entre o aumento de notificações de microcefalia e o surto de infecção pelo Zika Vírus (ZIKV) tornando-se um grande problema para saúde pública no Brasil. Devido às condições climáticas do Brasil e a presença do vetor, mosquitos do gênero *Aedes*, a doença está sendo tratada como uma doença infecciosa reemergente com a necessidade de implementar medidas preventivas e diagnósticas mais eficientes (NUNES *et al.*, 2016).

A ausência de biomarcadores mais específicos aumentou o número de casos suspeitos e de falsos positivos e esse aumento de casos de microcefalia fez com que as autoridades de saúde dessem mais importância para elaboração de diagnóstico e triagens neonatais mais precisas (PRIYAMVADA *et al.*, 2017; DE ORY *et al.*, 2018). Acarretando em mudanças de parâmetros de avaliação da microcefalia e dos neonatos expostos a infecção materna por ZIKV, dessa forma, foram observadas alterações não apenas no sistema nervoso central (SNC) mas em vários outros sistemas dando origem ao que conhecemos como Síndrome Congênita do Zika (SCZ) (BRITO, 2015; SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016).

Na Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) entre novembro de 2015 e abril de 2018 foram notificados 15.874 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionado a infecção por ZIKV e outras etiologias. Desses 2.795 (17.6%) ainda permanecem em investigação e 3.149 (19.8%) foram confirmados. A maioria dos casos cerca de 59,8% está localizado na região nordeste e 7,3% no centro-oeste. De 2015 quando surgiram os primeiros casos a 2018 houve uma redução nas notificações sendo 4.120 em 2015, 8.604 em 2016, 2.647 em 2017 e 505 em 2018 (BRASIL, 2018). Em Mato Grosso do Sul foram notificados 69 casos de 2015 a 2018, destes foram confirmados 31 casos e houveram 3 óbitos fetais, neonatais e infantis relacionados a infecção por ZIKV (BRASIL, 2018). Acredita-se que todos os estados brasileiros foram acometidos pelo ZIKV durante a epidemia (BRASIL, 2018).

O ZIKV pertence ao gênero Flavivírus, gênero que possui outros arbovírus de importância epidemiológica como febre amarela e dengue e precisa de um vetor para ser transmitido sendo o principal, mosquitos do gênero *Aedes*, que são comuns em todo o território brasileiro (Guedes *et al.*, 2017; Simmonds *et al.*, 2017). Embora essa via de transmissão seja a mais comum para o vírus, outros meios de transmissão também são possíveis. Por exemplo, a transmissão sexual e a vertical, a qual tem se tornado uma das principais vias de estudo devido às sérias consequências para o desenvolvimento fetal. Relacionados pela presença de RNA viral

no sangue materno e fetal, líquido amniótico e em células neuronais de recém-nascidos abortados (CALVET *et al.*, 2016; SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016).

A identificação dos possíveis fatores que levam ao aparecimento das alterações congênitas se faz necessária e a partir destes achados, implementar medidas e/ou reformular as políticas públicas relacionadas à saúde da criança. Assim como, capacitar os programas relacionados ao atendimento das crianças e adolescentes para que tragam uma melhora na qualidade de suas vidas, minimizando ao máximo o efeito das sequelas congênitas. Deve-se também tomar o cuidado no diagnóstico, devido estas alterações poderem estar relacionadas com fatores ambientais, genéticos ou outros agentes infecciosos, justificando a necessidade de traçar o perfil dos indivíduos acometidos (PASSEMARD *et al.*, 2013).

Pouco se sabe sobre as consequências da SCZ, quais sistemas podem ser efetivamente afetados e quais os achados mais comuns e esperados nessa população. Dessa forma o objetivo deste trabalho foi realizar um estudo observacional no estado do Mato Grosso do Sul para elencar as alterações congênitas descritas encontradas em bebês nascidos de mulheres que foram infectadas durante a gestação por ZIKV e, portanto, contribuir com informações de saúde pública que possam embasar a tomada de decisões para a triagem adequada das crianças expostas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Distribuição do Zika vírus (ZIKV) no Brasil e no Mundo

Antes de 2007, apenas casos esporádicos da infecção pelo ZIKV em humanos foram relatados em países da África e da Ásia. Com o surto de ZIKV na Ilha de Yap, Estados Federados da Micronésia em 2007, observou-se que o vírus tinha potencial de se espalhar para fora de sua faixa geográfica usual, demonstrando potencial para epidemias nas ilhas do Pacífico e América. Estima-se que nessa época cerca de 73% da população com idade ≥ 3 anos tenha sido infectada (LANCIOTTI *et al.*, 2008; DUFFY *et al.*, 2009).

Com o surto na Polinésia Francesa em 2012 foi que se alertou quanto a relação da infecção em humanos em que cerca de 80% da população foi infectada pelo vírus, que até então apresentava manifestações leves se espalhando para outras ilhas do pacífico através da entrada de turistas nessas regiões (ROTH *et al.*, 2014). Da mesma forma no Brasil, em que há a hipótese de que o vírus foi introduzido entre maio e dezembro de 2013, possivelmente nos meses de julho e agosto, quando da realização da Copa das Confederações, um ano antes da Copa do Mundo de 2014, e que nesse tempo que passou despercebido foi determinante para a dispersão pelo Nordeste, principalmente pelo fato de cerca de 80% das infecções serem assintomáticas ou oligossintomática (FARIA *et al.*, 2016). Outra hipótese é a de que a análise filogenética de sete sequências do ZIKV de pacientes no Brasil sugerem uma única introdução no Brasil entre maio e dezembro de 2013, coincidindo com o aumento das viagens aéreas de áreas endêmicas e surtos do ZIKV no Oceano Pacífico (CAMPOS *et al.*, 2018).

Ao final de 2014 relatos de uma doença exantemática, até então desconhecida, porém, com sintomatologia semelhante a dengue, foram emitidas no Nordeste do Brasil. No início de 2015 evidenciou-se um surto dessa doença nova e, em abril do mesmo ano, foi identificado o vírus Zika por um pesquisador da Universidade Federal da Bahia. As amostras foram obtidas de pessoas com doença exantemática atendidas em Camaçari, que também foram diagnosticadas pelo Laboratório de Virologia Molecular do Instituto Carlos Chagas, do Instituto Oswaldo Cruz, no Paraná (ZANLUCA *et al.*, 2015). Em outubro do mesmo ano o estado de Pernambuco relatou casos graves envolvendo a infecção pelo ZIKV com alterações neurológicas e congênitas e até mesmo a morte (DE CARVALHO *et al.*, 2016).

Os casos foram aumentando substancialmente e o Ministério da Saúde do Brasil declarou estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em novembro de 2015 sendo também no mesmo mês emitido um alerta epidemiológico para as américas pela Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE,

2015). E em 1 de fevereiro de 2016 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (PHEIC) sendo suspenso apenas em novembro de 2016 (HEYMANN *et al.*, 2016). Na tabela 1 são descritos os principais eventos relacionados com a disseminação do ZIKV no Brasil e no mundo.

Tabela 1: Cronologia dos principais eventos relacionados com a disseminação do Zika vírus

| ANO | EVENTO |
|-----------|---|
| 1947 | Identificação do vírus pela 1 vez no vale de Zika em Uganda |
| 2007 | Surto nos estados federados da Micronésia |
| 2012-2013 | Surto de ZIKV – Polinésia Francesa |
| 2013-2014 | Introdução do ZIKV no Brasil |
| 02/2015 | Surto de ZIKV – Brasil |
| 04/2015 | Identificação do RNA viral na Bahia |
| 10/2015 | Surto de microcefalia |
| 10/2015 | Pernambuco – casos graves de infecção pelo ZIKV com alteração neurológica e congênitas |
| 10/2015 | Suspeita da relação Zika e microcefalia |
| 11/2015 | Início ESPIN |
| 11/2015 | Ministério da saúde reconhece a associação da microcefalia com ZIKV |
| 11/2015 | Uso do termo Síndrome Congênita do Zika vírus |
| 02/2016 | OMS: Epidemia de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (PHEIR) |
| 02/2016 | Incluída na lista de Doenças de notificação compulsória |
| 04/2016 | Aceitação que o vírus atravessa a barreira placentária e aceito a relação ZIKV x Microcefalia |
| 11/2016 | Fim da PHEIR |
| 05/2017 | Fim da ESPIN |

A partir de então vários incentivos a pesquisas foram realizados e mudanças nas políticas de saúde com relação a infecção por ZIKV, principalmente quanto as notificações de microcefalia foram aprimoradas, passando a fazer parte das doenças de notificação compulsória do país em fevereiro de 2016 (BRASIL, 2016). No entanto, ainda existiam vários vieses de informação no momento, tendo em vista principalmente as dificuldades no diagnóstico. Muitos dos casos notificados no início da epidemia não puderam ser confirmados devido diagnósticos equivocados entre dengue, Chicungunya e Zika (PRIYAMVADA *et al.*, 2017). E somente em abril de 2016 foram aceitas a associação do ZIKV com alterações congênitas após isolamento do RNA viral em amostra de líquido amniótico de gestantes com alteração em seus fetos após infecção por Zika (CALVET *et al.*, 2016).

Pouco tempo depois, o laboratório do Instituto Evandro Chagas, no Pará, obteve resultados positivos em análise de materiais (sangue e outros tecidos, obtidos de cérebro, baço, rim, etc.) coletados de um recém-nascido, que morreu pouco tempo depois do nascimento, no

Ceará. O bebê apresentou microcefalia e alterações articulares importantes (SOUSA *et al.*, 2017). Também o laboratório da Fiocruz/Paraná identificou a presença do ZIKV em amostras de placentas coletadas após abortamento no Rio Grande do Norte, enviadas por um médico e pesquisador na Universidade Federal daquele estado (ZANLUCA *et al.*, 2015). Outras amostras, enviadas por ele para o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), também tiveram resultados positivos (obtidas após dois abortamentos e dois óbitos após parto) (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016).

O ministério da saúde tem tentado unificar rotinas de coleta de informação sobre o acompanhamento das crianças notificadas, para dessa forma tentar viabilizar a qualificação da tomada de decisão por parte dos gestores. Porém o que se observa ainda é uma falha no sistema destas informações sobre, o diagnóstico e o percurso de atendimento dessas crianças dentro do Sistema Único de Saúde (SUS). Dessa forma os dados podem estar subestimados quanto aos acompanhamentos. No último boletim epidemiológico n 22 estima-se que 62.5% das crianças com confirmação recebem atendimento de puericultura e 66% de atenção especializada, porém apenas 36.4% possuem estimulação precoce (BRASIL, 2018).

Não só o Brasil foi acometido pelo ZIKV e até 20 de janeiro de 2016, os casos transmitidos localmente haviam sido relatados à OPAS de Porto Rico e de 19 outros países ou territórios das Américas. A viagem do vírus, que ganhara velocidade no continente Sul Americano em 2015, prosseguiu pela América Central e Caribe, chegou à América do Norte, à África e à Ásia, acompanhando o fim do inverno no hemisfério Norte. Neste ano, o vírus teve circulação registrada oficialmente em 65 países até agora, alguns com epidemias importantes, número que ainda está crescendo (ADAMS *et al.*, 2016; RICE *et al.*, 2018).

2.2 O Zika Vírus

O ZIKV pertence ao gênero Flavivírus e a família Flaviviridae, sendo por isso correlacionado com outras espécies de flaviviruses de importância clínica mundial como os vírus da Febre Amarela (YFV), Dengue (DENV), Encefalite Japonesa e do Oeste do Nilo (HAYES, 2009; BLÁZQUEZ *et al.*, 2014; SIMMONDS *et al.*, 2017).

Os Flavivírus pertencem a um grupo de vírus denominado de arbovírus. Esse grupo tem como característica possuir um genoma composto de ácido ribonucléico (RNA) e transmissão por meio de vetores artrópodes, como mosquitos e/ou carrapatos (GUEDES *et al.*, 2017). Seu material genético viral é formado por apenas uma única fita de RNA sentido positivo, que é similar ao RNA mensageiro humano e por isso facilmente transcrito e traduzido pelos ribossomos em proteínas virais, que serão utilizadas para a montagem de novos vírus

(BALTIMORE, 1971; FAYE *et al.*, 2014). Possui um genoma de 10,7 kb codificando uma única poliproteína que é clivada em três proteínas estruturais (C, PrM / M e E) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5 (LINDENBACH E RICE, 2003).

Como outros flavivírus, o vírus entra na célula por endocitose dirigida pela interação das proteínas do envelope e receptores específicos na célula hospedeira. O processo de internalização é intermediado pela proteína clatrina em um ambiente de baixo pH. O genoma viral é liberado no citoplasma do hospedeiro, onde será traduzido. Após a tradução do genoma viral, as novas partículas virais são liberadas das células e reiniciam o processo de infecção (LOGAN, 2016).

As análises filogenéticas do genoma do ZIKV indicam a existência de duas linhagens: africana e a asiática, e revelaram que a cepa em circulação na América pertence ao subtipo asiático e compartilha mais de 99,7% dos nucleotídeos e 99,9% da identidade de aminoácidos com a cepa do surto da Polinésia Francesa em 2013(ENFISSI *et al.*, 2016). Análises adicionais de cepas asiáticas e africanas do ZIKV isoladas de mosquitos, macacos e humanos infectados mostraram variações significativas de aminoácidos ao longo da sequência da poliproteína viral. Demonstrando que as cepas em circulação apresentam no mínimo 400 mutações de aminoácidos quando comparadas com as cepas identificadas no mosquito asiático em 1966, podendo interferir com a eficiência replicativa viral, adequação e transmissibilidade (LOGAN, 2016; VIEIRA *et al.*, 2019).

2.3 Transmissão

O Zika vírus precisa de um vetor para ser transmitido sendo estes, mosquitos dos gêneros *Aedes* e/ou *Culex* (GUEDES *et al.*, 2017). Embora essa via de transmissão seja a mais comum para o ZIKV, outros meios de transmissão também são possíveis. Por exemplo, a transmissão vertical, quando uma mulher grávida que contrai o vírus pode transmiti-lo para o feto em gestação, ou para o bebê durante o parto ou na amamentação (BESNARD *et al.*, 2014). Há também alguns casos registrados da transmissão sexual ou por meio de transfusões de sangue de um doador infectado. Sendo os mecanismos dessas últimas vias ainda não bem esclarecidos (MUSSO *et al.*, 2014; SAKKAS *et al.*, 2018).

2.3.1 Transmissão Vetorial

A principal via de transmissão do vírus Zika é através da picada do mosquito *Aedes aegypti*, que ocorre quando o mosquito se alimenta do sangue de indivíduos infectados e

transmite o vírus para os sádios. O vírus pode infectar as células salivares do mosquito se multiplicando nelas e após alguns dias (em média 1 semana) quando a infecção já se desenvolveu no mosquito sua saliva conterá partículas virais prontas para contaminar outra pessoa através da picada (ADER *et al.*, 2004).

Acredita-se que outras espécies de *Aedes* possam estar envolvidas na transmissão do ZIKV, como o *Aedes abopictus*, sendo que este, desde 2007 no Gabão, está sendo apontado como um vetor altamente antropofílico que representa uma ameaça para áreas urbanas e rurais. Quanto a distribuição geográfica de ambas as espécies de *Aedes* envolvidas na transmissão, percebe-se que está em expansão em todo o mundo, aumentando o risco de pandemias por arbovírus (HAYES, 2009; GRARD *et al.*, 2014; KRAEMER *et al.*, 2015).

2.3.2 Transmissão Congênita

A transmissão congênita tem-se tornado a via mais importante do ponto de vista epidemiológico devido possíveis consequências para o desenvolvimento fetal. Estudos descreveram a presença de RNA viral no sangue materno e fetal, líquido amniótico e em células neuronais de recém-nascidos abortados (CALVET *et al.*, 2016). Esses dados evidenciaram a presença do vírus nas mulheres grávidas e em seus fetos, afetando as células cerebrais desses últimos durante a neurogênese, porém ainda não está claro como isso ocorre (CALVET *et al.*, 2016; DE CARVALHO *et al.*, 2016). O estudo realizado por Calvet *et al.*, (2016) verificou a presença do RNA viral no líquido amniótico de gestantes cujos fetos possuíam microcefalia. Também foram analisados testes para o vírus da dengue, chikungunya, *Toxoplasma gondii*, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, HIV, *Treponema pallium* e parvovirus B19 e todos foram negativos. Reforçando a possível relação entre o vírus e os casos de microcefalia em recém-nascidos no Brasil.

Strafela *et al.*, (2017) identificou antígenos do ZIKV no líquido amniótico de uma mulher grávida infectada pelo vírus sendo evidenciado alterações no sistema nervoso central do feto e crescimento intra-uterino atrasado. E no estudo de Cugola *et al.*, (2016), além de confirmar essa restrição do crescimento intrauterino, foi demonstrado que o ZIKV atravessa a placenta, visando as células progenitoras corticais, provocando assim apoptose e autofagia do tecido nervoso, o que caracteriza o quadro de microcefalia e conseqüentemente, atraso no desenvolvimento neurológico do feto (CUGOLA *et al.*, 2016).

2.3.3 Transmissão Sexual

Desde 2011 se tem relatos de transmissão viral através do contato sexual e a partir de 2015 com o surto de Zika e suas implicações na gestação foram realizadas várias investigações com relação a essa via de transmissão (FOY *et al.*, 2011). No final de 2015 foi publicado um relato de caso de um homem cujas partículas virais haviam sido identificadas no seu sêmen duas semanas após infecção por ZIKV (MUSSO *et al.*, 2015; D'ORTENZIO *et al.*, 2016). Sabe-se também que o ZIKV pode ser transmitido através do sexo vaginal bem como sexo anal (DECKARD *et al.*, 2016).

Resultados encontrados numa revisão sistemática realizada por Moreira *et al.*, (2017) constatou que o ZIKV é potencialmente transmitido por via sexual e que sua transmissão através do sêmen infectado está bem estabelecida, podendo o RNA viral persistir no sêmen por muito mais tempo, cerca de 44 dias após a infecção, apesar dos casos relatados apresentarem contato sexual antes dos 19 dias de infecção. Tal constatação traz implicações para a saúde pública se fazendo necessário mais investigações a respeito (MOREIRA *et al.*, 2017).

2.4 Sintomas

Geralmente a infecção pelo ZIKV manifesta sintomas muito leves e de acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos apenas 1 em cada 5 pessoas manifestará sintomas. Cerca de 80% são assintomáticos e quando sintomática, a doença é caracterizada por febre aguda acompanhada de erupções cutâneas, mialgias, dores articulares, conjuntivites e outros achados oculares, desaparecendo em poucos dias sem deixar sequelas (DUFFY *et al.*, 2009; PETERSEN *et al.*, 2016). Frequentemente está associada a síndromes neurológicas, como a Síndrome de Guillain-Barré e microcefalia em recém-nascidos, fatos estes observados após relatos de caso do surto na Polinésia Francesa em 2013 e no Brasil em 2015 (OEHLER *et al.*, 2014; KLEBER DE OLIVEIRA *et al.*, 2016; RASMUSSEN *et al.*, 2016).

Crianças nascidas de mulheres cuja infecção ocorreu durante a gestação apresentam maior risco de desenvolver problemas mais graves. A associação de causalidade entre a infecção pelo ZIKV e o desenvolvimento de microcefalia ou outras anomalias congênitas foi formalmente estabelecida. Sendo que a maioria dos casos relatados na literatura é para mulheres que deram à luz a recém-nascidos com microcefalia e relataram sintomas de contrair ZIKV (principalmente erupção cutânea) em seu primeiro ou segundo trimestre de gravidez (CAUCHEMEZ *et al.*, 2016; KLEBER DE OLIVEIRA *et al.*, 2016; RASMUSSEN *et al.*, 2016). Porém também foram observados relatos de mulheres que foram assintomáticas durante

a infecção que tiveram seus filhos com alterações congênicas por ZIKV confirmada por análise laboratorial (Pacheco *et al.*, 2016).

2.5 Síndrome Congênita do Zika Vírus

Várias são as alterações congênicas que podem surgir a partir da infecção por ZIKV atingindo sistemas orgânicos distintos, principalmente as que afetam o sistema neurológico passando a ser denominada de Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ) (BRITO, 2015; SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016). Estudos apontam para o neurotropismo, evidenciando que a infecção pelo vírus aumenta a morte celular e desregula a progressão do ciclo celular, resultando em um crescimento atenuado das células progenitoras neurais humanas (hNPC) (GARCEZ *et al.*, 2016; SOUZA, B. S. F. *et al.*, 2016; TANG *et al.*, 2016). Dentre essas alterações se destaca a microcefalia que é uma das mais graves, devido causar consequências irreversíveis, sendo esta também de diagnóstico mais rápido que as demais alterações (ATIF *et al.*, 2016; OLIVEIRA MELO *et al.*, 2016).

O ministério da saúde elaborou um manual de diretrizes sobre como identificar os recém-nascidos (RN) com SCZ. Devendo ser considerada com SCZ as crianças que nas primeiras 48h de vida se enquadraram em um ou mais dos seguintes critérios: circunferência craniana menor que -2 desvios-padrão, segundo a tabela de InterGrowth; desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face); malformação articular dos membros (artrogripose) e/ou ultrassonografia gestacional (USG) com padrão alterado durante a gestação. E também as crianças que após as 48h apresentaram um ou mais dos seguintes critérios: PRÉ-TERMO ou A TERMO com circunferência craniana menor que -2 desvios-padrão, segundo a curva de crescimento da InterGrowth; desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face); malformação articular dos membros (artrogripose); observação da persistência de duas ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas quando não houver outra causa conhecida, independente do histórico materno (BRASIL, 2017).

2.5.1 Microcefalia

A microcefalia é uma anomalia neurológica identificada inicialmente por um perímetro cefálico menor que o esperado, podendo estar associada a comprometimento do desenvolvimento neurológico ou alterações na estrutura cerebral (NUNES *et al.*, 2016). Em fevereiro de 2016, foram publicados novos gráficos de crescimento para avaliar o perímetro cefálico (PC), peso e comprimento ao nascer pelo Consórcio InterGrowth-21 na Revista The Lancet. Podendo ser aplicado nas crianças com parâmetros de 24 a 42 semanas de gestação

(NOGUEIRA *et al.*, 2018). Buscando através deste novo modelo a identificação dos casos de microcefalia com mais fidedignidade permitindo detectar com precisão pequenas alterações (VILLAR *et al.*, 2015; VILLAR *et al.*, 2016).

Atualmente usa-se como parâmetro o recomendado pela OMS, RNs que tiverem medida do perímetro cefálico >2 desvios-padrão da média esperada deve ser considerado com microcefalia e aqueles com >3 desvios-padrão da média esperada deve ser considerado com microcefalia grave (PASSEMARD *et al.*, 2013). O termo perímetro cefálico ou perímetro craniano é definido como a medida do contorno da cabeça na sua parte maior. Mede-se utilizando uma fita métrica inelástica, que deve se situar sobre as orelhas e acima das sobrancelhas (MOTA *et al.*, 2004). Uma alteração no PC muitas vezes é um dos primeiros sinais que induz a algum diagnóstico. Se for um tamanho aumentado pode se investigar hidrocefalia, por exemplo, e se for diminuído pode se pensar em microcefalia. Portanto, a medida e a interpretação correta de valores achados nesta variável, tem bastante importância na investigação correta dessas alterações de forma precoce (DONMA E DONMA, 1997).

A OMS, diante da emergência, produziu um manual específico com recomendações sobre como deve ser realizada o procedimento de medida do perímetro cefálico. Essas recomendações já estão sendo utilizadas no Brasil a fim de evitar falsas notificações devido erro na mensuração. A medida do perímetro cefálico aumenta quase linearmente com a idade gestacional até 37-38 semanas (VILLAR *et al.*, 2014). Essa medida reflete o desenvolvimento cerebral do feto em formação. É importante que se leve em consideração a proporcionalidade com outras variáveis como peso, comprimento e idade gestacional (OLIVEIRA *et al.*, 2007; VILLAR *et al.*, 2014).

Para ajudar no diagnóstico e na determinação da causa da microcefalia, o médico também pode solicitar exames como: tomografia computadorizada da cabeça, ressonância magnética e exames de sangue (JAWORSKI *et al.*, 1986; VERBRUGGEN *et al.*, 2009; LEIBOVITZ *et al.*, 2016). Dependendo do período em que ocorre a sua identificação, a microcefalia pode ser congênita, quando é identificada logo após o nascimento ou pós-natal, quando a criança nasce com o PC normal e após o período neonatal ocorre uma redução do PC e atinge níveis de microcefalia (PASSEMARD *et al.*, 2013; VON DER HAGEN *et al.*, 2014).

O surgimento das microcefalias congênicas pode ser influenciado por diversos fatores que podem alterar o desenvolvimento cerebral intra-útero. Podemos citar as infecções maternas como a toxoplasmose, citomegalovírus, herpes vírus, sífilis, rubéola, HIV, dengue e agora o ZIKV, o uso de drogas/substâncias tóxicas e carência nutricional relacionada à desnutrição materna, insuficiência placentária, hipotireoidismo ou deficiência de folato na mãe

(PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2017; GROUP, 2016). Também podem estar associadas a síndromes genéticas, por exemplo, a autossomia recessiva para microcefalia, Aicardi- síndrome Goutieres, trissomia cromossômica, a síndrome de Rett, síndrome de Down, síndrome de comelia de Lange e entre outras (PASSEMARD *et al.*, 2013; SELTZER e PACIORKOWSKI, 2014). As consequências que podem ser originadas da microcefalia são variadas, devido às alterações neurológicas. O nível de comprometimento será ditado pelo grau da deformidade. Pode surgir dificuldade na amamentação, a espasticidade, convulsões, déficit intelectual, atraso nas funções motoras e de fala, hiperatividade, dificuldades de coordenação e equilíbrio. Da mesma forma que algumas crianças com microcefalia podem não apresentar problemas de aprendizado (OPITZ E HOLT, 1990; IVANOVIC *et al.*, 2004).

2.5.2 Demais alterações

Além da microcefalia outras alterações em recém-nascidos estão sendo relatadas afetando vários sistemas orgânicos incluindo principalmente neurológicas, cardíacas, renais, oftalmológicas, osteoarticulares, cognitivas entre outras.

Dentre as principais alterações neurológicas encontram-se calcificações, ventriculomegalias, hidrocefalia, atrofia cerebral, lisencefalias e crises convulsivas (SATTERFIELD-NASH *et al.*, 2017). A maioria das crianças que apresentam alterações congênitas são decorrentes de gestações cujas mães foram infectadas no primeiro trimestre, período em que o sistema nervoso central (SNC) está em pleno desenvolvimento (VARGAS *et al.*, 2016). Estudos experimentais de expressão gênica comprovaram que o ZIKV é neutrópico ocasionando a morte celular por vias de apoptose e de autofagia neuronal (SOUZA, A. S. R., SOUZA, A. I. D., *et al.*, 2016; SOUSA *et al.*, 2017). A calcificação representa o achado de imagem mais comum em crianças com SCZ principalmente na junção cordical-branca, seguida pelos gânglios da base, tálamo, tronco cerebral e cerebelo (PEIXOTO FILHO *et al.*, 2018; REGADAS *et al.*, 2018). No estudo feito por Petribu *et al.*, (2017) foi observado que 40.5% das crianças que apresentavam calcificações desenvolveram hidrocefalia, Aragão, M. *et al.*, (2017) e Soares de Oliveira-Szejnfeld *et al.*, (2016) tem a hipótese de que o dano ao sistema vascular cerebral leva a trombose venosa cerebral e a hipertensão venosa crônica durante o desenvolvimento da criança. E que essa hipertensão poderia explicar o surgimento de calcificações e a progressão para hidrocefalia (PETRIBU *et al.*, 2017).

Foram também observadas elevadas frequências de crises epiléticas nas crianças por microcefalia causada por SCZ. Segundo Alves *et al.*, (2016) essas crises surgem no primeiro semestre de vida sendo o espasmo o tipo mais frequentemente relatado, já foram relatados em

outros estudos a associação dos espasmos com outras infecções congêntas como citomegalovírus e toxoplasmose (VARGAS *et al.*, 2016; CASTRO *et al.*, 2017; LINDEN *et al.*, 2017). Alguns estudos relataram casos de gêmeos cujo apenas um nasceu com alterações isso contribui com as dificuldades de se compreender como ocorre o mecanismo de infecção transplacentária (LEAL *et al.* 2017; LINDEN *et al.*, 2017).

Tabela 2: Alterações congêntas relatadas em crianças com Síndrome Congênita do Zika vírus, Brasil, 2018.

| | ALTERAÇÕES | REFERENCIA |
|-----------------------|--|--|
| Neurológicas | Disfunção de tronco encefálico Hipertonia /espasticidade Hiperreflexia Irritabilidade Convulsão/ crises epilépticas Occipital proeminente Hidrocefalia Microcefalia Calcificações cerebrais Ventriculomegalia Lisencefalia | Alves <i>et al.</i> , 2016; Moura Da Silva <i>et al.</i> , 2016; Satterfield-Nash <i>et al.</i> , 2017; Krow-Lucal <i>et al.</i> , 2018; Van Der Linden <i>et al.</i> , 2018 |
| Otorrinolaringológica | Perda auditiva profunda | Leal <i>et al.</i> 2017; Linden <i>et al.</i> , 2017 |
| Musculo esqueléticas | Pé torto congênito Artrogripose Displasia congênita do quadril Comprometimento motor Alteração de postura e tônus muscular Polidactilia Mãos crispadas Cifoescoliose Contratura de membros Linfedema | Van Der Linden <i>et al.</i> , 2016; Aragao, M. F. V. V. <i>et al.</i> , 2017 |
| Gástrica | Disfagia | Van Der Linden <i>et al.</i> , 2016; Leal <i>et al.</i> , 2017 |
| Cardíacas | Defeito cardíaco estrutural Forame oval persistente Persistência do canal arterial Aumento cardíaco esquerdo | Souza, A. S. R., Cordeiro, M. T., <i>et al.</i> , 2016; Orofino <i>et al.</i> , 2018 |
| Pulmonares | Paralisia diafragmática Hipoplasia pulmonar | Souza, A. S. R., Cordeiro, M. T., <i>et al.</i> , 2016; Sousa <i>et al.</i> , 2017 |
| Oftalmológicas | Perda do epitélio pigmentar da retina Alteração atrófica do nervo óptico Miopia alta Glaucoma congênito | Ventura, Camila V. <i>et al.</i> , 2016; Fernandez <i>et al.</i> , 2017; Satterfield-Nash <i>et al.</i> , 2017 |
| Renais | Doença renal displásica multicística Dilatação da pelve renal | Costa Monteiro <i>et al.</i> , 2018 |
| Demais achados | Desproporção crânio facial Pele redundante do couro cabeludo Fenda palatina Atraso no desenvolvimento cognitivo | Moura Da Silva <i>et al.</i> , 2016; Van Der Linden <i>et al.</i> , 2016; Cabral <i>et al.</i> , 2017; Satterfield-Nash <i>et al.</i> , 2017 |

Várias pesquisas foram realizadas investigando achados cardíacos sendo incluído a realização de ecocardiograma na triagem neonatal para crianças com histórico materno de infecção por ZIKV. Os principais achados se referem a presença de doença coronariana que segundo Cavalcanti *et al.*, (2017) a taxa de prevalência encontrada em crianças com SCZ foi de quase três vezes maior que a esperada na população geral. Já Orofino *et al.*, (2018) relatou que a taxa de prevalência de defeitos cardíacos graves no seu estudo foi dez vezes maior em crianças com SCZ quando comparado a população geral. Recentemente Krittanawong *et al.*, (2016) destacam as possíveis complicações cardiovasculares da infecção pelo ZIKV e sugeriram uma triagem cardiovascular imediata em casos suspeitos de infecção.

Fontes, (2016) em seu estudo mostrou que, além de atravessar a barreira hematoencefálica, esse vírus tem a capacidade de ultrapassar a barreira ocular, o que explica as manifestações oculares. Vários estudos relataram alterações corioretinianas, atrofia do nervo óptico, perda do epitélio pigmentar da retina, atrofia macular, glaucoma congênito e miopia alta (CAMPOS *et al.*, 2016; VENTURA, C. V. *et al.*, 2016; VENTURA, CAMILA V. *et al.*, 2016; FERNANDEZ *et al.*, 2017; DE OLIVEIRA DIAS *et al.*, 2018). Acredita-se que a fisiopatologia dessas lesões pode estar relacionada ao vírus ou a toxina, levando a uma reação inflamatória. Sendo observado em crianças com microcefalia severa e de mães cuja infecção se deu no primeiro trimestre (VENTURA, C. V. *et al.*, 2016).

Contudo alterações osteoarticulares também vem sendo relatadas, sendo a principal delas a artrogripose, seguida de pé torto congênito. O estudo de (ARAGAO, M. F. V. V. *et al.*, 2017) observou que 33% das amostras analisadas apresentavam artrogripose. Após analisar uma série de casos (VAN DER LINDEN *et al.*, 2016) constatou que a artrogripose desenvolvida por crianças com SCZ não resultou de anormalidades das próprias articulações, mas foi provavelmente de origem neurogênica, com envolvimento crônico de neurônios motores centrais e periféricos. Curiosamente foi observado que as anormalidades do córtex e da artrogripose foram encontradas juntas.

Em junho de 2016 foi relatado um caso de perda auditiva neurosensorial em um caso de infecção congênita por ZIKV, na ocasião o autor sugeriu que fosse incluída no protocolo de avaliação auditiva para neonatos, e a infecção materna por ZIKV considerada um fator de risco para perda auditiva (LEAL *et al.*, 2017). No mesmo ano também foi relatado um caso sobre paralisia diafragmática em uma criança com diagnóstico de SCZ, essa patologia é extremamente rara e pode estar relacionada a várias infecções virais como a Herpes zoster, Dengue, vírus do HIV, entre outros. Até o momento, a sua associação com infecção por ZIKV

ainda não está bem clara, mas acredita-se que a mesma ocorre devido o comprometimento do sistema nervoso. Relatos de hipoplasia pulmonar também foram registrados, ambas ocorrências pioram drasticamente o estado de saúde do recém-nascido (RN) que em sua maioria acaba necessitando de manobras de reanimação cardio-pulmonar e de cuidados intensivos após o nascimento (SOUZA, A. S. R., CORDEIRO, M. T., *et al.*, 2016; SOUSA *et al.*, 2017).

Poucos estudos retratam alterações no sistema renal, sabe-se que por atingir o SNC o ZIKV pode afetar estruturas que controlam o trato urinário inferior, fato que foi evidenciado por (COSTA MONTEIRO *et al.*, 2018), no qual 100% das crianças com microcefalia analisadas em sua pesquisa apresentaram bexiga neurogênica, uma patologia conhecida que pode ser tratada e que se não diagnosticada precocemente pode levar a danos renais graves. Isto demonstra a necessidade de avaliações de saúde mais atenta aos diversos sistemas orgânicos que podem estar envolvidos na SCZ. Demais achados incluem disfagia, desenvolvimento cognitivo alterado e dificuldade para dormir (LEAL *et al.*, 2017).

2.6. Diagnóstico do ZIKV

O diagnóstico da infecção por ZIKV se dá primariamente pela avaliação clínica, que geralmente se apresenta semelhante às outras arboviroses como dengue e febre amarela dificultando o diagnóstico de forma mais rápida e eficaz. Atualmente estão sendo bastante utilizados testes sorológicos e moleculares bem como os imuno-histoquímicos para identificação viral (DE ORY *et al.*, 2018). A detecção de IgG e IgM no soro do paciente pela técnica de ELISA é um método eficaz, mas não está disponível na maioria dos laboratórios. Além disso, a reatividade cruzada com anticorpos para outros arbovírus diminui a especificidade desta técnica, se fazendo necessário a realização de exames que identifiquem o RNA viral nas amostras para confirmação através da Reação em Cadeia da Polimerase via Transcriptase Reversa (RT-PCR) (LANCIOTTI *et al.*, 2008).

O diagnóstico molecular sendo utilizando a RT-PCR para identificação do RNA viral no soro (FAYE *et al.*, 2008). Estudos evidenciam que partículas virais podem ser identificadas no soro assim que a doença e a febre aparecem, mas a viremia começa a cair quando a erupção cutânea ocorre. Todavia o RNA viral permanece detectável por 20 a 60 dias após o início dos sintomas (CORMAN *et al.*, 2016). Um estudo feito por Gourinat *et al.*, (2015) concluiu que o uso de amostras de urina para o diagnóstico de ZIKV por RT-PCR são muito úteis pois se apresentaram positivas para ZIKV > 10 dias após o início da doença, representando um período notavelmente mais longo do que para amostras de soro, resultados que foram corroborados por outros autores (KUTSUNA *et al.*, 2014).

Atualmente o uso de testes rápidos para o diagnóstico tem facilitado as condutas médicas principalmente no atendimento as gestantes, as mulheres em idade reprodutiva e demais pacientes com sintomas neurológicos. Os testes que utilizam um ensaio de amplificação mediada por loop (LAMP) que detecta o RNA do vírus Zika em biofluidos humanos, como soro e sêmen, bem como em mosquitos, estão sendo desenvolvidos por serem rápidos e simples e não possuir a necessidade de purificação de RNA ou a cópia de RNA no DNA (CHOTIWAN *et al.*, 2017).

2.7 Avanços da Síndrome Congênita do Zika vírus e perspectivas

Desde o início da epidemia o governo brasileiro e de demais países das Américas, tem se mobilizado afim de desvendar suas causas e de minimizar suas consequências, no que se refere ao incentivo a pesquisa. Vários sistemas de informação do Ministério da Saúde foram criados com o objetivo de desenvolver mecanismos de notificação imediata diante de casos suspeitos como o Registro de Eventos de Saúde Pública (Resp). O Resp é um formulário online que permite dar suporte as ações de vigilância, sendo criado o Resp-Microcefalia após a declaração de ESPIN (DE CARVALHO *et al.*, 2016). E o Sistema de Registro de Atendimento às Crianças com Microcefalia (SIRAM) com o objetivo de acompanhar os atendimentos de crianças com diagnóstico inicial de microcefalia.

No atual cenário as autoridades de saúde pública brasileiras devem ter duas prioridades fundamentais. Uma delas está relacionado ao controle do principal vetor, o mosquito *Aedes aegypti*, cujo objetivo deve ser voltado para manter, ampliar e adotar novas tecnologias para reduzir sua infestação. Em que algumas ações devem ser implementadas no que se refere a melhoria de condições de vida da população, investindo em saneamento básico e água encanada, sem intermitência no abastecimento (ZARA *et al.*, 2016). A segunda é, garantir acesso integral aos cuidados e tratamentos para as mães e as famílias envolvidas, garantindo melhoria na qualidade e oportunidade da informação disponível; confirmação dos casos de microcefalia e direcionamento das gestantes com exantema; melhorando o acesso a saúde às crianças com microcefalia com a descentralização do atendimento e aumentando o número de especialistas no SUS; qualificando a atenção básica e seus dispositivos Núcleo de apoio a saúde da família (Nasf) com integração entre as redes de serviço de saúde (BRASIL, 2017).

Atualmente o governo aumentou o número de especialistas e de centros de referências para o atendimento a essas crianças principalmente no que se refere a estimulação precoce, porém o que se observa através de matérias de jornal e demais mídias é que ainda há uma deficiência no serviço público diante da demanda. Levando em consideração que a maior parte

das famílias acometidas pertencem às classes sócio-econômicas mais fragilizadas a dificuldade de acesso a saúde pode trazer consequências severas para o futuro dessa geração (BRAGA *et al.*, 2010; SOUZA *et al.*, 2018).

A longo prazo espera-se que seja feito investimentos para o desenvolvimento de terapias antivirais diante da ocorrência de exposição em gestante e principalmente para o desenvolvimento de vacinas. Atualmente já existem diversos grupos no mundo trabalhando em busca de uma vacina, inclusive com a participação de instituições brasileiras (LAROCCA *et al.*, 2016). Hoje, as pesquisas sobre o ZIKV estão evoluindo na busca de medidas que controlem essa epidemia. Uma destas utilizou a bactéria *Wolbachiaendosymbiont*, para inibir a replicação do vírus no vetor *Aedes aegypti*, impedindo assim a proliferação do ZIKV no processo de acasalamento desta população de mosquitos (DUTRA *et al.*, 2016).

Contudo, o controle de vetores parece ser a medida preventiva disponível mais eficaz contra a disseminação do ZIKV. O desenvolvimento de antivirais de amplo espectro e as vacinas contra o ZIKV deve ser uma prioridade para pesquisas futuras (ABUSHOUK *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2019).

3 OBJETIVOS

GERAL

Identificar as variáveis associadas às alterações congênitas em recém-nascidos de gestantes com infecção pelo ZIKV notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em Mato Grosso do Sul, nos anos de 2015 e 2016.

ESPECÍFICOS

Descrever as alterações congênitas relacionadas à infecção pelo ZIKV ocorridas no estado de Mato Grosso do Sul;

Caracterizar as variáveis demográficas e epidemiológicas das mulheres diagnosticadas com infecção pelo ZIKV;

Identificar as variáveis associadas às alterações congênitas nas crianças relacionadas a infecção por ZIKV;

Investigar os acompanhamentos clínicos realizados nas gestantes que tiveram infecção pelo ZIKV e seus recém-nascidos;

4 REFERÊNCIAS

ABUSHOUK, A. I.; NEGIDA, A.; AHMED, H. An updated review of Zika virus. **J Clin Virol**, v. 84, p. 53-58, Nov 2016. ISSN 1386-6532.

ADAMS, L. et al. Update: Ongoing Zika Virus Transmission - Puerto Rico, November 1, 2015-July 7, 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 30, p. 774-9, Aug 5 2016. ISSN 0149-2195.

ADER, D. B. et al. Modulation of Dengue Virus Infection of Dendritic Cells by Aedes aegypti Saliva. **Viral Immunology**, v. 17, n. 2, p. 252-265, 2004/06/01 2004. ISSN 0882-8245. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/0882824041310496>>. Acesso em: 2018/08/21.

ALVES, L. V. et al. Epileptic seizures in children with congenital Zika virus syndrome. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 16, p. S27-S31, 2016. ISSN 1519-3829.

ARAGAO, M. et al. Nonmicrocephalic Infants with Congenital Zika Syndrome Suspected Only after Neuroimaging Evaluation Compared with Those with Microcephaly at Birth and Postnatally: How Large Is the Zika Virus "Iceberg"? **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 38, n. 7, p. 1427-1434, Jul 2017. ISSN 0195-6108.

ARAGAO, M. F. V. V. et al. Spectrum of Spinal Cord, Spinal Root, and Brain MRI Abnormalities in Congenital Zika Syndrome with and without Arthrogyrposis. **American Journal of Neuroradiology**, v. 38, n. 5, p. 1045, 2017. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/38/5/1045.abstract>>.

ATIF, M. et al. Zika virus disease: a current review of the literature. **Infection**, v. 44, n. 6, p. 695-705, Dec 2016. ISSN 0300-8126.

BALTIMORE, D. Expression of animal virus genomes. **Bacteriological Reviews**, v. 35, n. 3, p. 235-241, 1971. ISSN 0005-3678. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC378387/>>.

BESNARD, M. et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Euro Surveill**, v. 19, n. 13, Apr 3 2014. ISSN 1025-496x.

BLÁZQUEZ, A.-B. et al. Stress responses in flavivirus-infected cells: activation of unfolded protein response and autophagy. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, p. 266, 06/0303/24/received 05/15/accepted 2014. ISSN 1664-302X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4042264/>>.

BRAGA, C. et al. Seroprevalence and risk factors for dengue infection in socio-economically distinct areas of Recife, Brazil. **Acta Trop**, v. 113, n. 3, p. 234-40, Mar 2010. ISSN 0001-706x.

BRASIL, M. D. S. **Portaria n 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de**

saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Diário oficial da união 32. Seção 1.** 2016.

_____. **Integrated guidelines for surveillance and health care in the context of the Public Health Emergency of National Concern(PHEIC): procedures for monitoring changes in growth and development from gestation to early childhood, related to Zika virus infection and other infectious diseases within the operational capacity of the SUS.** SAÚDE., S. D. V. E. S. S. D. A. À.: 158 p. 2017.

_____. **Boletim epidemiológico: Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 15 de 2018.** SAÚDE, S. D. V. D. 49 2018.

BRITO, C. Zika Virus: A New Chapter in the History of Medicine. **Acta Med Port**, v. 28, n. 6, p. 679-80, Nov-Dec 2015. ISSN 0870-399x.

CABRAL, C. M. et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, p. 245-254, 2017. ISSN 2237-9622.

CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 6, p. 653-660, Jun 2016. ISSN 1473-3099.

CAMPOS, T. L. et al. Revisiting Key Entry Routes of Human Epidemic Arboviruses into the Mainland Americas through Large-Scale Phylogenomics. **International Journal of Genomics**, vol. 2018, Article ID 6941735, 9 pages, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.1155/2018/6941735>>. Acesso em: 30/05/2019.

CAMPOS, A. G. D. M.; LIRA, R. P. C.; ARANTES, T. E. F. E. Optical coherence tomography of macular atrophy associated with microcephaly and presumed intrauterine Zika virus infection. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 79, p. 400-401, 2016. ISSN 0004-2749.

CASTRO, J. D. V. D. et al. Presumed Zika virus-related congenital brain malformations: the spectrum of CT and MRI findings in fetuses and newborns. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, p. 703-710, 2017. ISSN 0004-282X.

CAUCHEMEZ, S. et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. **Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2125-2132, May 21 2016. ISSN 0140-6736.

CAVALCANTI, D. D. et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0175065, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175065>>.

CHOTIWAN, N. et al. Rapid and specific detection of Asian- and African-lineage Zika viruses. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 388, 2017. Disponível em: <<http://stm.sciencemag.org/content/9/388/eaag0538.abstract>>.

CORMAN, V. M. et al. Assay optimization for molecular detection of Zika virus. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 12, p. 880-892, Dec 1 2016. ISSN 0042-9686.

COSTA MONTEIRO, L. M. et al. Neurogenic bladder findings in patients with Congenital Zika Syndrome: A novel condition. **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. e0193514, 2018. ISSN 1932-6203.

CUGOLA, F. R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, v. 534, n. 7606, p. 267-71, Jun 9 2016. ISSN 0028-0836.

D'ORTENZIO, E. et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. **N Engl J Med**, v. 374, n. 22, p. 2195-8, Jun 2 2016. ISSN 0028-4793.

DE CARVALHO, N. S. et al. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. **Braz J Infect Dis**, v. 20, n. 3, p. 282-9, May-Jun 2016. ISSN 1413-8670.

DE OLIVEIRA DIAS, J. R. et al. Infants with congenital zika syndrome and ocular findings from sao paulo, brazil: Spread of infection. **Retin Cases Brief Rep**, v. 12, n. 4, p. 382-386, Fall 2018. ISSN 1935-1089.

DE ORY, F. et al. Comparative Evaluation of Indirect Immunofluorescence and NS-1-Based ELISA to Determine Zika Virus-Specific IgM. **Viruses**, v. 10, n. 7, Jul 19 2018. ISSN 1999-4915.

DECKARD, D. T. et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus--Texas, January 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 14, p. 372-4, Apr 15 2016. ISSN 0149-2195.

DONMA, M. M.; DONMA, O. The influence of feeding patterns on head circumference among Turkish infants during the first 6 months of life. **Brain Dev**, v. 19, n. 6, p. 393-7, Sep 1997. ISSN 0387-7604 (Print) 0387-7604.

DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **N Engl J Med**, v. 360, n. 24, p. 2536-43, Jun 11 2009. ISSN 0028-4793.

DUTRA, H. L. et al. Wolbachia Blocks Currently Circulating Zika Virus Isolates in Brazilian *Aedes aegypti* Mosquitoes. **Cell Host Microbe**, v. 19, n. 6, p. 771-4, Jun 8 2016. ISSN 1931-3128.

ENFISSI, A. et al. Zika virus genome from the Americas. **Lancet**, v. 387, n. 10015, p. 227-8, Jan 16 2016. ISSN 0140-6736.

FARIA, N. R. et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. **Science (New York, N.Y.)**, v. 352, n. 6283, p. 345-349, 03/24 2016. ISSN 0036-8075 1095-9203. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918795/>>.

FAYE, O. et al. One-step RT-PCR for detection of Zika virus. **J Clin Virol**, v. 43, n. 1, p. 96-101, Sep 2008. ISSN 1386-6532 (Print) 1386-6532.

_____. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 1, p. e2636, 2014. ISSN 1935-2727.

FERNANDEZ, M. P. et al. Ocular Histopathologic Features of Congenital Zika Syndrome. **JAMA Ophthalmol**, v. 135, n. 11, p. 1163-1169, Nov 1 2017. ISSN 2168-6165.

FONTES, B. M. Zika virus-related hypertensive iridocyclitis. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 79, p. 63-63, 2016. ISSN 0004-2749.

FOY, B. D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 5, p. 880-2, May 2011. ISSN 1080-6040.

GARCEZ, P. P. et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science**, v. 352, n. 6287, p. 816-8, May 13 2016. ISSN 0036-8075.

GOURINAT, A. C. et al. Detection of Zika virus in urine. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 1, p. 84-6, Jan 2015. ISSN 1080-6040.

GRARD, G. et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 2, p. e2681, Feb 2014. ISSN 1935-2727.

GROUP, Microcephaly Epidemic Research. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 6, p. 1090-1093, Jun 2016. ISSN 1080-6040

GUEDES, D. R. D. et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. **Emerging Microbes & Infections**, v. 6, p. e69, 08/09/online 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/emi.2017.59>>.

HAYES, E. B. Zika virus outside Africa. **Emerg Infect Dis**, v. 15, n. 9, p. 1347-50, Sep 2009. ISSN 1080-6040.

HEYMANN, D. L. et al. Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? **The Lancet**, v. 387, n. 10020, p. 719-721, 2016. ISSN 0140-6736. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00320-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00320-2)>. Acesso em: 2018/08/21.

IVANOVIC, D. M. et al. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development. Head, IQ, learning, nutrition and brain. **Neuropsychologia**, v. 42, n. 8, p. 1118-31, 2004. ISSN 0028-3932 (Print)0028-3932.

JAWORSKI, M. et al. Computed tomography of the head in the evaluation of microcephaly. **Pediatrics**, v. 78, n. 6, p. 1064-9, Dec 1986. ISSN 0031-4005 (Print) 0031-4005.

KLEBER DE OLIVEIRA, W. et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 9, p. 242-7, Mar 11 2016. ISSN 0149-2195.

KRAEMER, M. U. G. et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. **eLife**, v. 4, p. e08347, 06/3004/26/received06/18/accepted 2015. ISSN 2050-084X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493616/>>.

KRITTANAWONG, C.; ZHANG, H.; SUN, T. Cardiovascular complications after Zika virus infection. **Int J Cardiol**, v. 221, p. 859, Oct 15 2016. ISSN 0167-5273.

KROW-LUCAL, E. R. et al. Association and birth prevalence of microcephaly attributable to Zika virus infection among infants in Paraíba, Brazil, in 2015–16: a case-control study. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 2, n. 3, p. 205-213, 2018. ISSN 2352-4642. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30020-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30020-8)>. Acesso em: 2019/01/12.

KUTSUNA, S. et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014 [corrected]. **Euro Surveill**, v. 19, n. 4, Jan 30 2014. ISSN 1025-496x.

LANCIOTTI, R. S. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 8, p. 1232-9, Aug 2008. ISSN 1080-6040.

LAROCCA, R. A. et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. **Nature**, v. 536, n. 7617, p. 474-8, Aug 25 2016. ISSN 0028-0836.

LEAL, M. C. et al. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 8, p. 1253-1259, Aug 2017. ISSN 1080-6040.

LEAL, M. D. C. et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2017. ISSN 25300539. Disponível em: <<http://www.bjorl.org/pt-sensorineural-hearing-loss-in-case-articulo-S2530053917301360ER>>.

LEIBOVITZ, Z. et al. Prediction of microcephaly at birth using three reference ranges for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis? **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 47, n. 5, p. 586-92, May 2016. ISSN 0960-7692.

LINDEN, V. V. et al. Discordant clinical outcomes of congenital Zika virus infection in twin pregnancies. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 75, n. 6, p. 381-386, Jun 2017. ISSN 0004-282x.

LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. Molecular biology of flaviviruses. **Adv Virus Res**, v. 59, p. 23-61, 2003. ISSN 0065-3527 (Print)0065-3527.

LOGAN, I. S. ZIKA-How fast does this virus mutate? **Zoological Research**, 16 Donghuangchenggen Beijie, Beijing 100717, China, v. 37, n. 2, p. 110-115, 03/1802/22/received03/09/accepted 2016. ISSN 2095-8137. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876826/>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. **Portaria GM nº 1.813, de 11 de novembro de 2015b. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração**

dopadrão de ocorrência de microcefalias no Brasil, com base no Decreto nº 7616, de 17 de novembro de 2011. 2015.

MOREIRA, J. et al. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 5, p. 296-305, 2017. ISSN 1198-743X. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.027>>. Acesso em: 2018/08/11.

MOTA, M. et al. [Anthropometric cranial measures of normal newborn]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, n. 3a, p. 626-9, Sep 2004. ISSN 0004-282X (Print) 0004-282x.

MOURA DA SILVA, A. A. et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 11, p. 1953-1956, Nov 2016. ISSN 1080-6040.

MUSSO, D. et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. **Euro Surveill**, v. 19, n. 14, Apr 10 2014. ISSN 1025-496x.

_____. Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 2, p. 359-61, Feb 2015. ISSN 1080-6040.

NOGUEIRA, M. L. et al. Adverse birth outcomes associated with Zika virus exposure during pregnancy in São José do Rio Preto, Brazil. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 6, p. 646-652, 2018. Disponível em: <<https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1092636300>>. Acesso em: 2019/07/04

NUNES, M. L. et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 3, p. 230-240, 2016/05/01/ 2016. ISSN 0021-7557. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755716300018>>.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. **Euro Surveill**, v. 19, n. 9, Mar 6 2014. ISSN 1025-496x.

OLIVEIRA, H. A. et al. [Anthropometric cranial measurements of normal newborn in Sergipe--Northeast of Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 65, n. 3b, p. 896-9, Sep 2007. ISSN 0004-282X (Print) 0004-282x.

OLIVEIRA MELO, A. S. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 47, n. 1, p. 6-7, Jan 2016. ISSN 0960-7692.

OPITZ, J. M.; HOLT, M. C. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. **J Craniofac Genet Dev Biol**, v. 10, n. 2, p. 175-204, 1990. ISSN 0270-4145 (Print) 0270-4145.

OROFINO, D. H. G. et al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. e0006362, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006362>>.

PACHECO, O. et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. **N Engl J Med**, Jun 15 2016. ISSN 0028-4793.

PASSEMARD, S.; KAINDL, A. M.; VERLOES, A. Microcephaly. **Handb Clin Neurol**, v. 111, p. 129-41, 2013. ISSN 0072-9752 (Print) 0072-9752.

PEIXOTO FILHO, A. A. A. et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings in infants with microcephaly potentially related to congenital Zika virus infection. **Radiologia Brasileira**, v. 51, p. 119-122, 2018. ISSN 0100-3984.

PETERSEN, L. R. et al. Zika Virus. **N Engl J Med**, v. 374, n. 16, p. 1552-63, Apr 21 2016. ISSN 0028-4793.

PETRIBU, N. C. L. et al. Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. **Bmj**, v. 359, p. j4188, Oct 13 2017. ISSN 0959-8138.

PRIYAMVADA, L. et al. Humoral cross-reactivity between Zika and dengue viruses: implications for protection and pathology. **Emerg Microbes Infect**, v. 6, n. 5, p. e33, May 10 2017. ISSN 2222-1751.

PUCCIONI-SOHLER, M. et al. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and Chikungunya. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, p. 123-126, 2017. ISSN 0004-282X

RASMUSSEN, S. A. et al. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. **N Engl J Med**, v. 374, n. 20, p. 1981-7, May 19 2016. ISSN 0028-4793.

REGADAS, V. C. et al. Microcephaly caused by congenital Zika virus infection and viral detection in maternal urine during pregnancy. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, p. 11-14, 2018. ISSN 0104-4230.

RICE, M. E. et al. Vital Signs: Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities Possibly Associated with Congenital Zika Virus Infection - U.S. Territories and Freely Associated States, 2018. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 67, n. 31, p. 858-867, Aug 10 2018. ISSN 0149-2195.

ROTH, A. et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. **Euro Surveill**, v. 19, n. 41, Oct 16 2014. ISSN 1025-496x.

SAKKAS, H. et al. An Update on Sexual Transmission of Zika Virus. **Pathogens**, v. 7, n. 3, Aug 3 2018. ISSN 2076-0817 (Print)2076-0817.

SATTERFIELD-NASH, A. et al. Health and Development at Age 19–24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika

Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak — Brazil, 2017. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 49, p. 1347-1351, 12/15 2017. ISSN 0149-2195 1545-861X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5730218/>>.

SCHULER-FACCINI, L. et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 3, p. 59-62, Jan 29 2016. ISSN 0149-2195.

SELTZER, L. E.; PACIORKOWSKI, A. R. Genetic disorders associated with postnatal microcephaly. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 166, n. 2, p. 140-155, 2014/06/01 2014. ISSN 1552-4868. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31400>>. Acesso em: 2018/08/21.

SIMMONDS, P. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. **J Gen Virol**, v. 98, n. 1, p. 2-3, Jan 2017. ISSN 0022-1317.

SOARES DE OLIVEIRA-SZEJNFELD, P. et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. **Radiology**, v. 281, n. 1, p. 203-18, Oct 2016. ISSN 0033-8419.

SOUSA, A. Q. et al. Postmortem Findings for 7 Neonates with Congenital Zika Virus Infection. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 7, p. 1164-1167, Jul 2017. ISSN 1080-6040.

SOUZA, A. S. R. et al. Clinical and laboratory diagnosis of congenital Zika virus syndrome and diaphragmatic unilateral palsy: case report. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 16, p. 467-473, 2016. ISSN 1519-3829.

_____. Altered intrauterine ultrasound, fetal head circumference growth and neonatal outcomes among suspected cases of congenital Zika syndrome in Brazil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 16, p. S7-S15, 2016. ISSN 1519-3829.

SOUZA, B. S. F. et al. Zika virus infection induces mitosis abnormalities and apoptotic cell death of human neural progenitor cells. **Scientific Reports**, v. 6, p. 39775, 12/23/online 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep39775>>.

SOUZA, W. V. et al. Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 130, Jan 12 2018. ISSN 1471-2458.

STRAFELA, P. et al. Zika Virus-Associated Microcephaly: A Thorough Description of Neuropathologic Findings in the Fetal Central Nervous System. **Arch Pathol Lab Med**, v. 141, n. 1, p. 73-81, Jan 2017. ISSN 0003-9985.

TANG, H. et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. **Cell Stem Cell**, v. 18, n. 5, p. 587-90, May 5 2016. ISSN 1875-9777.

VAN DER LINDEN, H., JR. et al. Epilepsy Profile in Infants with Congenital Zika Virus Infection. **N Engl J Med**, v. 379, n. 9, p. 891-892, Aug 30 2018. ISSN 0028-4793.

VAN DER LINDEN, V. et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **Bmj**, v. 354, p. i3899, Aug 9 2016. ISSN 0959-8138.

VARGAS, A. et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 691-700, 2016. ISSN 2237-9622.

VENTURA, C. V. et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. **JAMA Ophthalmol**, v. 134, n. 8, p. 912-8, Aug 1 2016. ISSN 2168-6165.

_____. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 79, p. 1-3, 2016. ISSN 0004-2749.

VERBRUGGEN, K. T. et al. Magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnostic evaluation of developmental delay. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 13, n. 2, p. 181-190, 2009. ISSN 1090-3798. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.04.014>>. Acesso em: 2018/08/21.

VIEIRA, Carla Julia da Silva Pessoa et al. First complete genome sequences of Zika virus from Midwest Brazil, 2015. **BioRxiv**, p. 521-666, 2019. Disponível em: <http://biorxiv.org/content/early/2019/01/16/521666.abstract>.

VILLAR, J. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, v. 384, n. 9946, p. 857-68, Sep 6 2014. ISSN 0140-6736.

_____. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. **The Lancet Global Health**, v. 3, n. 11, p. e681-e691, 2015. ISSN 2214-109X. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00163-1)>. Acesso em: 2018/08/21.

_____. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. **The Lancet**, v. 387, n. 10021, p. 844-845, 2016/02/27/ 2016. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616003846>>.

VON DER HAGEN, M. et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. **Dev Med Child Neurol**, v. 56, n. 8, p. 732-41, Aug 2014. ISSN 0012-1622.

WANG, R. et al. Cross-Protection Against Four Serotypes of Dengue Virus in Mice Conferred by a Zika DNA Vaccine. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 9, p. 147, 2019. ISSN 2235-2988.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-72, Jun 2015. ISSN 0074-0276.

ZARA, A. L. D. S. A. et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 391-404, 2016. ISSN 1679-4974.

5 APÊNDICE

1 **Artigo 1: PLOS Neglected Tropical Diseases (Qualis A2)**

2 <https://journals.plos.org/plosntds/s/submission-guidelines>

3

4 Gestational outcomes in women infected by Zika virus during pregnancy in
5 Mato Grosso do Sul, Brazil: transversal study

6

7 Congenital alterations of Zika virus

8

9 Iara Beatriz Andrade de Sousa^{1*}, Cristina Souza², Marcelo dos Santos Barbosa¹,
10 Julio Henrique Rosa Croda^{1,2,3}, Crhistine Cavaleiro Maymone Gonçalves², Sara
11 Santos Bernardes¹, Silvana Beutinger Marchioro^{1,4}

12

13

14

15 ¹ Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso
16 do Sul, Brazil

17 ² Faculty of Health Sciences, School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul,
18 Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

19 ³ Oswaldo Cruz Foundation, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

20 ⁴ Institute of Health Sciences, Immunology laboratory, Federal University of Bahia, Salvador,
21 Bahia, Brazil.

22

23

24 * Corresponding author

25 E-mail: iarabeatriz.and@gmail.com (IBAS)

26

27 **ABSTRACT**

28 Background

29 Maternal infection by Zika virus (ZIKV) has been associated with an increased number
30 of cases of Congenital Zika Virus Syndrome (CZS). Once the prevalence of microcephaly and
31 other congenital abnormalities may range according to geographic region and study population,
32 the objective of this study was to determine the prevalence of gestational outcomes found in
33 newborns of women who were confirmed infected during pregnancy by ZIKV.

34 Methodology / Main results

35 This transversal study was performed in the state of Mato Grosso do Sul, Central-West
36 region of Brazil and included 117 mother-infant pair (all mothers had laboratorial confirmation
37 by qRT-PCR of ZIKV infection during pregnancy) interviewed and 120 gestational outcomes.
38 Of these 23 (19.16%) were considered to have clinical manifestations CZS and in 97 (80.83%)
39 without CZS. The prevalence of congenital abnormalities related to ZIKV was 2.69 cases per
40 10,000 live births in the period. Most mothers (86.67%) had a per capita family income lesser
41 than a minimum wage and exanthema was the symptom observed in 92.5% of the mothers of
42 this study. Regarding to the period of ZIKV infection, the first trimester was the most frequent
43 among mothers with CZS (54.55%) ($p = 0.0007$) and case fatality rate of 6 (5%) was found.

44 Among all 23 children who were classified with CZS, 13 (56.52%) of them presented
45 microcephaly. Only 13 (56.52%) of children with CZS were tested by qRT-PCR for ZIKV
46 infection at birth, five (38%) were positive. About 14 children (60.87%) had some brain
47 alteration, of which epilepsy / spasms / convulsions 9 (39.13%) and spasticity 5 (21.74%) were
48 the most prevalent.

49 Conclusions

50 This study highlights the congenital alterations of ZIKV infection during pregnancy in
51 an epidemic burst, demonstrating that the alterations found in other studies are similar to this
52 research.

53

54 **Author Summary**

55 Maternal infection Zika virus (ZIKV) has been associated with an increased number of
56 cases of Congenital Zika Virus Syndrome (CZS), the main feature of microcephaly, which
57 initially occurred in northeastern Brazil and then spread to all regions of the country, at the end
58 of 2015. After the initial outbreak several prevention measures, education, evaluation, diagnosis
59 and family planning were implemented by the Ministry of Health. The results confirm that
60 maternal infection during the first trimester probably has more serious consequences for the
61 health of the newborn. In addition, we investigated the cases of pregnant women with laboratory
62 confirmation, in which we found that a large percentage of children exposed to intrauterine
63 infection alterations, related to the nervous system and that consequently affected other organic
64 systems, leading to serious consequences. Besides identify the limitations of the disease tracing,
65 demonstrating that the alterations found in the other states are similar to this research that will
66 impact in the future of society.

67

68 **Introduction**

69 In the year 2015 was observed a temporal relation between the increase in notifications
70 of microcephaly and the outbreak of Zika virus (ZIKV) becoming a major problem of public
71 health in Brazil [1]. This increase in cases of microcephaly favored the development of
72 diagnosis and more accurate neonatal screening resulting in changes of evaluation parameters
73 of neonates exposed to maternal infection ZIKV. Changes in the Central Nervous System

74 (CNS), as well as in several other systems, have given rise to what is known as Congenital Zika
75 Virus Syndrome (CZS) [1-5].

76 Since the beginning of the Public Health Emergency of National Concern (PHENC)
77 between November 2015 and April 2018 in Brazil, 15,874 cases were suspected of changes in
78 growth and development possibly related to ZIKV infection were reported [6].

79 The ZIKV belongs to the genus Flavivirus, as yellow fever and dengue, and needs a
80 vector to be transmitted, the main one being the mosquito *Aedes aegypti*, which is common
81 throughout Brazil [7, 8]. Although this route of transmission is most common for ZIKV, other
82 means of transmission are also possible, such as congenital transmission, with consequences
83 for fetal development. And the presence of viral RNA in maternal and fetal blood, amniotic
84 fluid and neuronal cells of aborted newborns has been detected [9-11].

85 The prevalence of microcephaly and other congenital abnormalities may range
86 according to geographic region and study population. Thus, the goal of this study was to
87 estimate the prevalence of congenital abnormalities in newborns of women who were infected
88 by the ZIKV during pregnancy in Mato Grosso do Sul. Besides that, we seek to identify the
89 variables associated and congenital abnormalities and thus contribute to public health
90 information that may support the decision-making for proper screening of exposed children.

91

92 **Materials and Methods**

93 **Study Design**

94 This is a retrospective transversal study was preformed in the state of Mato Grosso do
95 Sul, Central-West region of Brazil. Information's regarding ZIKV notifications from the period
96 of January of 2015 until June 2017, were obtained in different databases (SINAN - Notification
97 of Injury Information System; GAL- Laboratory Environment Manager; SISREG- Regulation
98 System; HYGIA (Health Management Software) to select the study population.

99 **Study population**

100 Interviews occurred between November 2017 and October 2018. Pairs of mothers and
101 infants were selected based on the following criteria: 1) Mother notified in one or more
102 databases with a history of gestational symptoms compatible with Zika virus infection (eg,
103 fever, rash, conjunctivitis and / or arthralgia) in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil and with
104 a ZIKV RNA test using real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction
105 (qRT-PCR) during pregnancy registered 2) Mother above 18 years of age e 3) Mother with
106 complete address and or telephone contact information recorded in the notification. The mother-
107 infant pairs were excluded if they failed to provide consent. The infants with probable
108 intrauterine exposure to ZIKV were divided into two groups, one group with Congenital Zika
109 Virus Syndrome (CZS) and another group without CZS. The CZS was defined as: infant that
110 fit into one or more of the following criteria: cranial circumference smaller than -2 standard
111 deviations, according to the InterGrowth table [12]; craniofacial disproportion; articular
112 malformation of the limbs (arthrogryposis); obstetric ultrasonography with abnormal standard
113 during gestation; observation of the persistence of two or more neurological, visual or auditory
114 events; growth/neurodevelopmental alterations (Denver range available in the child's book)
115 [13]. The evaluation was performed based on medical reports, imaging and or registry exams
116 in the child's booklet and or self-reported by the mother (the later when referring to confirmation
117 of cognitive development milestones).

118 An interview was conducted at a place indicated by the mother with the application of
119 a specific structured questionnaire divided in three parts. The first part has the maternal data
120 with socio-demographic variables: skin color (self-reported); schooling and income (in
121 Brazilian minimum wages units). The second with pregnancy-related variables: maternal age
122 (in years), smoking status, alcohol and illicit drug consumption (if present or not), number of
123 previous gestations, gestational week in which prenatal care had begun, and gestational age at

124 symptom onset. Finally, the third part with variables related to child at birth until to their first
125 year of life. Records from: 1) Zika virus RT-PCR on blood or other body fluids specimens; 2)
126 laboratory evaluation for other congenital infectious etiologies including toxoplasmosis,
127 syphilis, cytomegalovirus and rubella, and HIV; 3) a neuroimaging study; 4) an abdominal
128 ultrasonography; 5) a brainstem evoked response audiometry (BERA); 6) an echocardiogram
129 and 7) a funduscopy performed by an ophthalmologist. However, it was not always feasible to
130 retrieve all the information since the complete evaluation was not always performed in all
131 children.

132 **Statistical analysis**

133 All questionnaires were typed into the database Research Electronic Data Capture
134 (REDCap). The SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, EUA) was used to perform the
135 analyzes. The T test and non-parametric willcoxon test were used for quantitative variables and
136 for qualitative variables the Fisher's exact test or the chi-square test was used to evaluate the
137 difference of the variables between the CZS group and the non-CZS group. The values of p
138 lower than 0.05 were considered statistically significant.

139 **Ethical statement**

140 This research followed all determinations of Resolution 446/12 of the National Health
141 Council of Brazil, authorized through the protocol number 73179517400000021. Written
142 informed consent was obtained from all participants.

143

144 **Results**

145 This study included participants diagnosed with an infection by Zika virus (ZIKV) and
146 notified in the period of January of 2015 until June 2017 in different databases. 320 eligible
147 cases were selected, but only 193 with complete address and / or telephone data in the state
148 surveillance systems were contacted. Our final reviews included 117 mother-infant pairs

149 interviewed and 120 gestational outcomes, once 3 twin births were reported. All the mothers
150 had laboratorial confirmation by qRT-PCR of ZIKV infection during pregnancy. Of these, 23
151 gestational outcomes, which included 17 live births, 3 miscarriages and 3 stillbirths, were
152 considered to have a clinical manifestation of CZS and 97 no alterations were observed at birth
153 until the interview period being considered without CZS (Fig 1). The prevalence of congenital
154 abnormalities related to ZIKV in the Mato Grosso do Sul State between January 2015 and June
155 2017 was 2.69 cases per 10,000 live births.

156 **Fig 1. Study profile**

157 Sociodemographic, gestational and child data are described in Table 1. Most of
158 mothers were self-classified of mixed race. All of them had an education level, in which the
159 high school level was predominant in both groups with CZS and without CZS (respectively
160 47.83% and 43.33%; $p = 0.8514$). The majority of mothers in the group with CZS (82.61%)
161 and without CZS (87.63%) lived in poverty, with a family income of less than one Brazilian
162 minimum wage per capita. Despite not having statistical significance, it can be observed a
163 higher per capita income in the group of mother-infant pairs without CZS when compared to
164 the CZS group (R\$ 562,0 \pm 467.1, R\$ 573.7, \pm 438.9; $p = 0.6584$).

165 Gestational average age at childbirth was 38 weeks, with no significant difference
166 between the groups concerning prematurity ($p = 0.9773$). Gestational age in which infection by
167 ZIKV occurred was the only variable that showed a statistically significant association with the
168 presence of the CZS. The first trimester was the most frequent among mothers with CZS
169 (54.55%) and second trimester (46.39%) without CZS ($p = 0.0007$). Exanthema was the
170 symptom observed in 92.5% of the mothers of this study. Complications during gestation were
171 present in 47.83% of the CZS group and 48.45% of the group without CZS ($p = 0.8958$), among
172 them urinary infections were the most common between the two groups (13.04% and 21.65%,

173 respectively) (Table 1). But no changes regarding those complications were related to the
 174 development of congenital syndromes.

175 **Table 1: Clinical and socio-epidemiological characteristics of women infected with Zika**
 176 **virus during pregnancy and the newborns outcomes with and without Congenital Zika**
 177 **Virus Syndrome (CZS) in Mato Grosso do Sul state, Brazil.**

| Variables | N (%) | With CZS (n=23) | Without CZS (n=97) | P |
|---|-------------------|--------------------|-----------------------|-------------|
| Skin color | | | | |
| Mixed | 61 (50.83) | 11 (47.83) | 50 (51.55) | |
| White | 48 (40) | 10 (43.48) | 38 (39.17) | |
| Black | 7 (5.83) | 0 | 7 (7.22) | 0.37 |
| Asian | 2 (1.67) | 1 (4.35) | 1 (1.03) | |
| Indigenous | 2 (1.67) | 1 (4.35) | 1 (1.03) | |
| Schooling | | | | |
| Elementary school | 46 (38.33) | 10 (43.48) | 36 (37.11) | |
| High school | 63 (52.5) | 11 (47.83) | 52 (43.33) | 0.85 |
| Higher school | 11 (9.17) | 2 (8.7) | 9 (9.28) | |
| Occupation (housewife) | 50 (41.67) | 11 (47.83) | 39 (40.21) | 0.50 |
| Per capita family income (reais) | | | | |
| < R\$ 954 | 104 (86.67) | 19 (82.61) | 85 (87.63) | |
| R\$954 a R\$1908 | 15 (12.5) | 4 (17.39) | 11 (11.34) | 0.66 |
| >R\$1908 | 1 (0.83) | 0 | 1 (1.03) | |
| Receive “Bolsa familia” (aid) | 43 (35.83) | 9 (39.13) | 34 (35.05) | 0.71 |
| Gestational age at childbirth (weeks) | | | | |
| Preterm (≤ 36 s) | 12 (10.34) | 2 (10.53) | 10 (10.31) | 0.98 |
| Term (37 a 41 s) | 104 (89.66) | 17 (89.47) | 87 (89.69) | |
| Prenatal accomplishment | 119 (99.17) | 22 (95.65) | 97 (100) | 0.19* |
| Folic acid use | 112 (93.33) | 21 (91.3) | 91 (93.81) | 0.66 |
| Insect repellent use | 90 (75) | 15 (65.22) | 75 (77.32) | 0.23 |
| Maternal comorbidity | 8 (6.67) | 2 (8.69) | 6 (6.18) | 0.66 |
| Complications at gestation period** | 58 (48.33) | 11 (47.83) | 47 (48.45) | 0.89 |
| ZIKV infection trimester | | | | |
| 1 | 28 (23.53) | 12 (54.55) | 16 (16.49) | |
| 2 | 51 (42.86) | 6 (27.27) | 45 (46.39) | <0.0001 |
| 3 | 40 (33.61) | 4 (18.18) | 36 (37.11) | |
| Maternal symptoms | | | | |
| Fever | 60 (50) | 10 (43.48) | 50 (51.55) | 0.48 |
| Headache | 50 (41.67) | 8 (34.78) | 42 (43.3) | 0.46 |
| Retro-ocular pain | 39 (32.5) | 6 (27.27) | 33 (34.02) | 0.46 |
| Conjunctivitis | 16 (13.33) | 4 (17.39) | 12 (12.37) | 0.52 |
| Exanthema | 111 (92.5) | 19 (82.61) | 92 (94.84) | 0.04 |
| Itching | 85 (70.83) | 13 (56.52) | 72 (74.23) | 0.09 |
| Joint pain | 61 (50.83) | 9 (39.13) | 52 (53.60) | 0.21 |
| Took yellow fever vaccination | 44 (48.35) | 10 (43.48) | 34 (35.05) | 0.87 |
| Knew about the diagnosis of Zika Virus Infection | 90 (75.63) | 16 (69.56) | 74 (76.29) | 0.45 |
| Maternal Serology for Dengue | 17 (14.16) | 4 (17.39) | 13 (13.40) | 0.62 |
| Maternal Serology Positive for STORCH | 5 (4.17) | 1 (4.35) | 4 (4.12) | 0.95* |
| Serology for HIV | 1 (0.83) | 0 | 1 (1.03) | 1* |
| The Gestation Outcome | | | | |
| Born alive | 114 (95) | 17 (73.91) | 97 (100) | |
| Abortion | 3 (2.5) | 3 (13.04) | 0 | |
| Perinatal death | 1 (0.83) | 2 (8.69) | 0 | <0.0001 |
| Neonatal death | 2 (1.67) | 1 (4.35) | 0 | |
| Altered Ultrasound in Gestation*** | 11 (9.17) | 9 (39.13) | 2 (2.06) | <0.0001 |
| Examination in Newborn | | | | |
| RT-PCR of Zika virus | 37 (30.83) | 13 (56.52) | 24 (24.74) | 0.05 |

| | | | | |
|---------------------------------|------------|-----------|------------|------|
| Transfontanelle Ultrasonography | 23 (19.17) | 6 (26.09) | 17 (17.52) | 0.35 |
| Cranial Computed Tomography | 14 (11.6) | 5 (21.72) | 9 (9.28) | 0.09 |

178
179
180
181
182
183
184

Notes:

*Fisher's exact test.

** urinary tract infection (24), anemia (7), gestational diabetes (3), hypertension (8), pre-eclampsia (3), placenta previa (1), oligohydramnios (3), placental detachment (5), other findings (4).

*** Alterations were considered in the intrauterine fetus: calcifications, microcephaly (5), ventriculomegaly (1), morphological malformations in the fetus (4), changes in placenta (1).

185
186
187
188
189
190

Laboratory tests during prenatal care were realized in a 13 (53.52%) of mothers in the group with CZS and only one positive serology by Cytomegalovirus was detected. No positive serologies were detected to the others STORCH pathologies (Syphilis, Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes). In the group without CZS 55 (56.7%) of mothers realized laboratory tests during prenatal care, one mother presented HIV-reactive serology, two for Herpes simplex, one for Rubella and, one for Toxoplasmosis (data not shown).

191
192
193
194
195
196
197

Table 2 lists the congenital anomalies found in children with CZS correlating these changes with the trimester of maternal infection by ZIKV. Only a small number of children from CZS were tested by qRT-PCR for ZIKV infection at birth. Being performed in 56.52%, that means 13 out of 23 child with SCZ. Of these five were positive by qRT-PCR, representing a positivity of 38%. All children with laboratory confirmation were exposed to ZIKV in the first trimester gestational, affecting at least four different organic systems. A lethality rate of 6 (5%) was found in this study

198
199
200
201
202
203
204
205

Among all 23 children who were classified with CZS, 13 (56.52%) of them presented microcephaly, of these only four out of 10 were rt-PCR positive and 6 performed neuroimaging. The remaining were diagnosed microcephalic based on evaluation of the cephalic perimeter at birth. About 14 children (60.87%) had some brain alteration and 11(47.83%) had motor development altered. Among the other neurological alterations, epilepsy / spasms / convulsions 9 (39.13%) and spasticity 5 (21.74%) were the most prevalent. It is worth mentioning that 5 (83.3%) of the children with swallowing disorders, 4 (80%) with archaic reflex persistence, and 6 (85.7%) with altered posture were also microcephalic.

206 **Table 2: Congenital abnormalities found in newborn (NB) with Congenital Zika Virus Syndrome (CZS) (n = 23) in Mato Grosso do Sul**
 207 **state, Brazil.**

| NB identification | Trimester of maternal infection | RT-PCR ZIKV NB | NEURODEVELOPMENTAL DISABILITIES IN NEWBORN WITH CONGENITAL ZIKA SYNDROME | | | | | | | | |
|-------------------|---------------------------------|----------------|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| | | | Microcephaly | Brain Anomalies ^a | Craniofacial disproportional | Motor Development ^b | Cognitive Development | Gastric ^c | Ophthalmologic ^d | Other Findings ^e | Abortions and Deaths ^f |
| 4 | 1 | NP* | + | + | - | + | - | + | + | + | + |
| 7 | NI* | Pos* | + | + | + | - | + | - | - | + | - |
| 26 | 3 | Neg* | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 45 | 2 | NP | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 47 | 1 | NP | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 50 | 2 | Neg | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 66 | 2 | Neg | + | + | + | + | + | - | - | + | - |
| 69 | 1 | NP | + | + | + | + | - | - | - | + | - |
| 74 | 2 | NP | - | + | - | + | + | + | + | + | - |
| 81 | 1 | NP | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 82 | 2 | Neg | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 84 | 1 | Neg | + | + | - | + | + | + | - | - | - |
| 85 | 1 | Pos | + | + | + | + | - | + | + | - | - |
| 103 | 3 | NP | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 116 | 1 | Pos | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 118 | 1 | Pos | + | + | + | + | - | - | - | - | - |
| 122 | 2 | NP | - | + | - | + | + | - | + | + | - |
| 125 | 3 | Neg | + | + | - | + | - | + | - | - | - |
| 128 | 1 | NP | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 130 | 1 | Pos | + | + | - | + | - | + | - | - | - |
| 137 | 1 | Neg | + | + | + | + | - | + | + | + | - |
| 140 | 3 | NP | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 152 | 1 | Neg | - | - | - | - | + | - | - | - | - |

208 Notes:

209 *NI: not informed; NP: not performed; Pos: positive; Neg: negative; (+): present; (-): absent

210 ^a Calcifications (1); Halo procecalphalis (1); Hydrocephalus (2); Spasticity (5); Irritability (5); Convulsion /
 211 epilepsy / spasms (9); Brainstem dysfunction (3); Ventriculomegaly (1); Hypomyelination (1).
 212 ^b Congenital clubfoot (2); Contracture limbs (5); Alteration of muscle tone (4); Posture alteration (7);
 213 Arthrogryposis (1); Hip dysplasia (1); Kyphoscoliosis (1); Polydactyly (1); Clenched hands (1); Lymphedema of
 214 lower limbs (1); Skin edema (1), Persistence of archaic reflexes (5).
 215 ^c Swallowing alterations (6); Absence of gastric blister (1); Hyperechogenicity intestinal loops (1).
 216 ^d Vision alterations (4); Congenital cataract (1).
 217 ^e Thickened nuchal fold (1); Cleft palate (1); Edwards Syndrome (1); Renal dysfunction (2); Hydronephrosis
 218 with megaureter (1); Hearing alterations (1). Left ventricular atresia (1); Aorta Coarctation (1); Interventricular
 219 communication (1); discrete systolic dysfunction in the right ventricle (1); Presence of Ostium secundum (1);
 220 Heart failure (1).
 221 ^f Abortion (3); Death (3).
 222

223 Other components of the evaluation (neonatal hearing screening, neonatal ocular
 224 screening, abdominal ultrasonography, echocardiogram) were performed in the majority of the
 225 23 children belonging to the SCZ group. Ocular screening was abnormal in six of the 17 who
 226 underwent the examination. Hearing screening was altered in one of the totals of 17. Cardiac
 227 alterations were detected in two out 7 children that performed echocardiogram (Table 2). Only
 228 six children presented arthrogryposis / limb contractures.

229 Edwards Syndrome was also diagnosed in a microcephalic child. As far as we known,
 230 there are no report in the literature of another case involving causality of this syndrome with
 231 ZIKV congenital infection (Table 2).
 232

233 **Discussion**

234 Congenital Zika syndrome (CZS) attributed to maternal Zika virus (ZIKV) infection
 235 during pregnancy was described in our study. Different from most of the cases reported in the
 236 literature [14-16], our study considered only mothers with laboratory confirmation by a ZIKV
 237 RNA test using real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-
 238 PCR) during pregnancy. From a total of 117 pairs of mothers and infants interviewed the
 239 outcomes observed were: 23 children with CZS and 97 children without CSZ (with three twins
 240 births). A prevalence of 2.69 cases of CZS per 10,000 live births was detected between the
 241 years 2015-2017, during the “epidemic wave” of ZIKV in Mato Grosso do Sul state. A number

242 that may have been underestimated once only cases from ZIKV positive mothers were
243 evaluated. Thus, several infants with clinic and CZS suggestive imaging were not included due
244 to lack of laboratory confirmation.

245 Most mothers (86.67%) with ZIKV-confirmed infection had a per capita family
246 income lesser than a minimum wage, some authors showed that pregnant women living in areas
247 with precarious living conditions were associated with a higher prevalence ZIKV infection
248 when compared to those living in areas with better living conditions [17, 18]. Maternal
249 infection during the first trimester of pregnancy resulted in a more frequent cases of infant with
250 CZS (54.55%), while only 16.49% of mothers that gave births to child without CZS were
251 infected in this period. Gestational age in which infection by ZIKV occurred was the only
252 pregnancy-related variable that showed a statistically significant association with the presence
253 of the CZS. This result is consistent with some studies that showed the first trimester as the
254 period that presents the greatest newborn health risks [19, 20]. The data linking ZIKV infection
255 in the second and third trimester to congenital malformations are still scarce, and our findings
256 reinforce that infection in the second (27.27%) and third trimester (18.18%) can also lead to a
257 CZS [21-24].

258 Although all infants born to mothers who have positive laboratory tests for ZIKV
259 infection during pregnancy, most of them (97) did not show signs of congenital alterations.
260 Only a small number of them were tested by qRT-PCR for ZIKV infection: 56.5% (13/23) in
261 the CZS and 24.7% (24/97) in the without CZS, of which 38% (5/13) and 16% (4/24) had a
262 positive test result, respectively. Results of laboratory testing have proved challenging to
263 interpret. The low proportion of infants with laboratory confirmation of ZIKV infection can be
264 related with the low sensitive of qRT-PCR, especially if the virus has disappeared from the
265 serum at the end of pregnancy or due to the low viral load present in the fluids [25]. Even the
266 cases of microcephaly with typical cerebral anomalies can be Zika-positive on laboratory tests,

267 in our study only four from 10 microcephalic children evaluated had a positive PCR test. Thus
268 a negative PCR result cannot exclude the infection. These results are also consistent with the
269 fact not all fetus exposed to ZIKV will go on to develop CZS [26].

270 Congenital infection can affect many organic systems, and many are associated with
271 specific brain damage, including microcephaly, calcifications, ventriculomegaly, cerebellar
272 hypoplasia and white matter abnormalities [27, 28]. In our study microcephaly cases were
273 present in 56.5% (13/23) of infant with CZS, indicating a predominance of lesions typical of
274 neuronal tissue destruction, corroborating the findings of the study by Azevedo et al. (2018)
275 [29]. The prevalence of microcephaly found in this study was 1.62 per 10,000 live births, which
276 can be compared with the data recently published by Jaenisch et al. (2017)^[30], which was 1.98
277 per 10,000 live births. Although one typical phenotype of Zika-related microcephaly has been
278 described [31] the spectrum of CZS is not restrict to microcephaly [24, 32].

279 Although microcephaly was the first postnatal clinical finding to be reported at the
280 beginning of the epidemic [33-35], accumulating evidence showed that CZS could cause
281 more than isolated microcephaly [24, 32]. At present the majority of reported congenital
282 anomalies are consistent with the neurotropic nature of the virus [31]. The abnormalities in the
283 neurological examination including symptoms like spasticity, hyperreflexia, irritability, tremor
284 and convulsions [35]. These findings were also found in this study were 14 children (60.87%)
285 had some brain alteration, of which epilepsy / spasms / convulsions 9 (39.13%) and spasticity
286 5 (21.74%) were the most prevalent. These malformations have been commonly observed in
287 cases of intrauterine infections whose mothers were infected before the 14th week of pregnancy
288 [28]. This was also observed in the present analysis in which the average gestational age at the
289 beginning of the symptoms among the group with CSZ was 13 weeks and in the group without
290 CSZ it was 22 weeks.

291 Neurological impairment of other more frequent systems (dysfunction of swallowing,
292 altered posture, clubfoot, arthrogryposis, altered muscle tone) was observed, indicating
293 impairment of both the central and peripheral nervous system [28, 36]. Motor development
294 altered was found in 11 (47.83%) of CZS children, of these, posture alteration 7 (30.43%) and
295 or contracture of limbs 5 (21.74%) were the most prevalent. Neurodevelopmental disabilities
296 in the gastric system was mainly characterized by swallowing alteration found in 6 (26,09%)
297 CZS children. The brainstem dysfunction, manifested by the absence of suction and
298 swallowing, has also been described by other authors, even in NBs without microcephaly [36,
299 37]. Thus, the NBs of mothers exposed to ZIKV during pregnancy should be systematically
300 screened for dysphagia and other subtle neurological disabilities, even in the absence of
301 neuroimaging findings [38].

302 Several studies from Brazil, Colombia and Venezuela described the ophthalmologic
303 findings associated with CZS [39-41]. Similar findings were observed in our study, were one
304 child with CZS had congenital cataract and four had altered vision. The risk factors statistically
305 correlated with ocular involvement in children with CZS include smaller head circumference
306 at birth and symptomatic maternal infection in the first trimester of pregnancy. These findings
307 highlight the devastating effect that the virus has on central nervous system (CNS) and retinal
308 tissue [42].

309 Among all children exposed to the virus, deaths and abortions were reported in 5% of
310 pregnancies. Similar to that found in the Rio de Janeiro (6%) and within the estimate of case
311 fatality rate associated with microcephaly and neurologic abnormalities suggestive of
312 congenital infection in Brazil that varied from 3.4% to 19.0% [24, 43]. The actual incidence of
313 spontaneous abortion and death in women infected by ZIKV during pregnancy is unknown and
314 probably dependent on a number of factors, including gestational age at infection moment, viral
315 load, maternal age and other coinfections / co-morbidities not related to ZIKV [24]. Dudley et

316 al. (2018)^[44] in non-human primates study infected ZIKV a rate of 26% was observed, that
317 raises concern that ZIKV-associated pregnancy loss in humans may be more frequent than
318 currently thought, showing the destructive potential of ZIKV characterized by intense
319 neurotropism emphasizing the devastating fetal CNS injury after maternal infection [44].

320 This study presents not only the clinical signs resulting from the neurotropism virus,
321 but also the occurrence of consistent alterations with viral infection in multiple organs, making
322 it important to implement more effective neonatal screening for evaluation of the different
323 systems. It is also important to highlight the magnitude of the neurological consequences of the
324 ZIKV epidemic in Mato Grosso do Sul State, Brazil, as these consequences further delineate
325 the CZS and identify the limitations of the disease tracing, demonstrating that the alterations
326 found in the other states are similar to this research. Thus, it was necessary to follow-up studies
327 of children with and without microcephaly or congenital abnormalities, who were exposed to
328 the ZIKV in the uterus to fully understand their spectrum. The retrospective nature of the study,
329 presented several limitations, probably resulted in memory bias, particularly in terms of
330 exposure during pregnancy, including incomplete documentation and absence of results from
331 imaging, serological and immunohistochemical findings of the newborns.

332

333 **Acknowledgements**

334 The authors would like to thank the Secretary of Health of the State of Mato Grosso do
335 Sul, in particular the *Laboratório de Saúde Pública* – LACEN (Public Health Laboratory) and
336 all its employees who collaborated in locating the sample of this research.

337

338

339

340 **References**

- 341 1. Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Kalil Neto F, Fiori HH, Scotta MC, et al.
342 Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in
343 Brazil. *Jornal de Pediatria*. 2016;92:230-40.
- 344 2. Brito C. Zika Virus: A New Chapter in the History of Medicine. *Acta Med Port*.
345 2015;28(6):679-80.
- 346 3. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et
347 al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015.
348 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3):59-62.
- 349 4. Priyamvada L, Hudson W, Ahmed R, Wrammert J. Humoral cross-reactivity between
350 Zika and dengue viruses: implications for protection and pathology. *Emerg Microbes Infect*.
351 2017;6(5):e33.
- 352 5. De Ory F, Sanchez-Seco MP, Vazquez A, Montero MD, Sulleiro E, Martinez MJ, et al.
353 Comparative Evaluation of Indirect Immunofluorescence and NS-1-Based ELISA to Determine
354 Zika Virus-Specific IgM. *Viruses*. 2018;10(7).
- 355 6. Brasil MdS. Boletim epidemiológico: Monitoramento integrado de alterações no
356 crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias
357 infecciosas, até a Semana Epidemiológica 15 de 2018. In: Saúde SdVd, editor. 22 ed2018.
- 358 7. Guedes DRD, Paiva MHS, Donato MMA, Barbosa PP, Krokovsky L, Rocha SWdS, et
359 al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. *Emerging Microbes*
360 *& Infections*. 2017;6:e69.
- 361 8. Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T, et al. ICTV Virus
362 Taxonomy Profile: Flaviviridae. *J Gen Virol*. 2017;98(1):2-3.
- 363 9. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection
364 and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case
365 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):653-60.
- 366 10. Sousa AQ, Cavalcante DIM, Franco LM, Araujo FMC, Sousa ET, Valenca-Junior JT,
367 et al. Postmortem Findings for 7 Neonates with Congenital Zika Virus Infection. *Emerg Infect*
368 *Dis*. 2017;23(7):1164-7.
- 369 11. Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of
370 autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):569-
371 72.
- 372 12. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al.
373 International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age
374 and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*.
375 2014;384(9946):857-68.
- 376 13. Brasil MdS. Integrated guidelines for surveillance and health care in the context of the
377 Public Health Emergency of National Concern (PHEIC): procedures for monitoring changes in
378 growth and development from gestation to early childhood, related to Zika virus infection and
379 other infectious diseases within the operational capacity of the SUS. In: Saúde. SdVeSSdAà,
380 editor. 1 ed2017. p. 158.
- 381 14. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha
382 MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in

- 383 presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series
384 study. *Bmj*. 2016;353:i1901.
- 385 15. de Araujo TVB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Souza WV, Montarroyos UR, de
386 Melo APL, et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors
387 in Brazil: final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):328-36.
- 388 16. Krow-Lucal ER, de Andrade MR, Cananéa JNA, Moore CA, Leite PL, Biggerstaff BJ,
389 et al. Association and birth prevalence of microcephaly attributable to Zika virus infection
390 among infants in Paraíba, Brazil, in 2015–16: a case-control study. *The Lancet Child &
391 Adolescent Health*. 2018;2(3):205-13.
- 392 17. Braga C, Luna CF, Martelli CM, de Souza WV, Cordeiro MT, Alexander N, et al.
393 Seroprevalence and risk factors for dengue infection in socio-economically distinct areas of
394 Recife, Brazil. *Acta Trop*. 2010;113(3):234-40.
- 395 18. Souza WV, Albuquerque M, Vazquez E, Bezerra LCA, Mendes A, Lyra TM, et al.
396 Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast
397 Brazil. *BMC Public Health*. 2018;18(1):130.
- 398 19. Strafela P, Vizjak A, Mraz J, Mlakar J, Pizem J, Tul N, et al. Zika Virus-Associated
399 Microcephaly: A Thorough Description of Neuropathologic Findings in the Fetal Central
400 Nervous System. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(1):73-81.
- 401 20. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC, et al.
402 Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika
403 notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiologia e Serviços de
404 Saúde*. 2016;25:691-700.
- 405 21. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika
406 virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*.
407 2009;360(24):2536-43.
- 408 22. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med*.
409 2016;374(16):1552-63.
- 410 23. Kikuti M, Cardoso CW, Prates APB, Paploski IAD, Kitron U, Reis MG, et al.
411 Congenital brain abnormalities during a Zika virus epidemic in Salvador, Brazil, April 2015 to
412 July 2016. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European
413 communicable disease bulletin*. 2018;23(45):1700757.
- 414 24. Brasil P, Pereira JP, Jr., Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto
415 M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*.
416 2016;375(24):2321-34.
- 417 25. Schaub B, Vouga M, Najioullah F, Gueneret M, Monthieux A, Harte C, et al. Analysis
418 of blood from Zika virus-infected fetuses: a prospective case series. *Lancet Infect Dis*.
419 2017;17(5):520-7.
- 420 26. Gordon-Lipkin E, Peacock G. The Spectrum of Developmental Disability with Zika
421 Exposure: What Is Known, What Is Unknown, and Implications for Clinicians. *J Dev Behav
422 Pediatr*. 2019.
- 423 27. Petribu NCL, Aragao MFV, van der Linden V, Parizel P, Jungmann P, Araujo L, et al.
424 Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. *Bmj*.
425 2017;359:j4188.

- 426 28. Moura da Silva AA, Ganz JS, Sousa PD, Doriqui MJ, Ribeiro MR, Branco MD, et al.
427 Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus
428 Syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(11):1953-6.
- 429 29. Azevedo RSS, Araujo MT, Oliveira CS, Filho AJM, Nunes BTD, Henriques DF, et al.
430 Zika Virus Epidemic in Brazil. II. Post-Mortem Analyses of Neonates with Microcephaly,
431 Stillbirths, and Miscarriage. *J Clin Med.* 2018;7(12).
- 432 30. Jaenisch T, Rosenberger KD, Brito C, Brady O, Brasil P, Marques ET. Risk of
433 microcephaly after Zika virus infection in Brazil, 2015 to 2016. *Bull World Health Organ.*
434 2017;95(3):191-8.
- 435 31. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al.
436 Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians.
437 *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):288-95.
- 438 32. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, et al. Birth
439 Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus
440 Infection During Pregnancy. *Jama.* 2017;317(1):59-68.
- 441 33. Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, Vouga M, Baud D. Emerging Role of Zika
442 Virus in Adverse Fetal and Neonatal Outcomes. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):659-94.
- 443 34. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis.*
444 2016;22(6):1090-3.
- 445 35. Miranda-Filho Dde B, Martelli CM, Ximenes RA, Araujo TV, Rocha MA, Ramos RC,
446 et al. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. *Am J Public Health.*
447 2016;106(4):598-600.
- 448 36. Leal MC, van der Linden V, Bezerra TP, de Valois L, Borges ACG, Antunes MMC, et
449 al. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus
450 Infection, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(8):1253-9.
- 451 37. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal
452 transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro*
453 *Surveill.* 2014;19(13).
- 454 38. Pomar L, Vouga M, Lambert V, Pomar C, Hcini N, Jolivet A, et al. Maternal-fetal
455 transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus:
456 prospective cohort study in French Guiana. *BMJ.* 2018;363:k4431.
- 457 39. Campos AGdM, Lira RPC, Arantes TEF. Optical coherence tomography of macular
458 atrophy associated with microcephaly and presumed intrauterine Zika virus infection. *Arquivos*
459 *Brasileiros de Oftalmologia.* 2016;79:400-1.
- 460 40. Fernandez MP, Parra Saad E, Ospina Martinez M, Corchuelo S, Mercado Reyes M,
461 Herrera MJ, et al. Ocular Histopathologic Features of Congenital Zika Syndrome. *JAMA*
462 *Ophthalmol.* 2017;135(11):1163-9.
- 463 41. Yopez JB, Murati FA, Pettito M, Penaranda CF, de Yopez J, Maestre G, et al.
464 Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Syndrome in Colombia and Venezuela. *JAMA*
465 *Ophthalmol.* 2017;135(5):440-5.
- 466 42. Guevara JG, Agarwal-Sinha S. Ocular abnormalities in congenital Zika syndrome: a
467 case report, and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):161.

468 43. Cunha AJ, de Magalhaes-Barbosa MC, Lima-Setta F, Medronho RA, Prata-Barbosa A.
469 Microcephaly Case Fatality Rate Associated with Zika Virus Infection in Brazil: Current
470 Estimates. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(5):528-30.

471 44. Dudley DM, Van Rompay KK, Coffey LL, Ardeshir A, Keesler RI, Bliss-Moreau E, et
472 al. Miscarriage and stillbirth following maternal Zika virus infection in nonhuman primates.
473 *Nat Med*. 2018;24(8):1104-7.

474

475 **Supporting information**

476

477 **S1 Checklist:** STROBE Checklist of cross-sectional studies

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

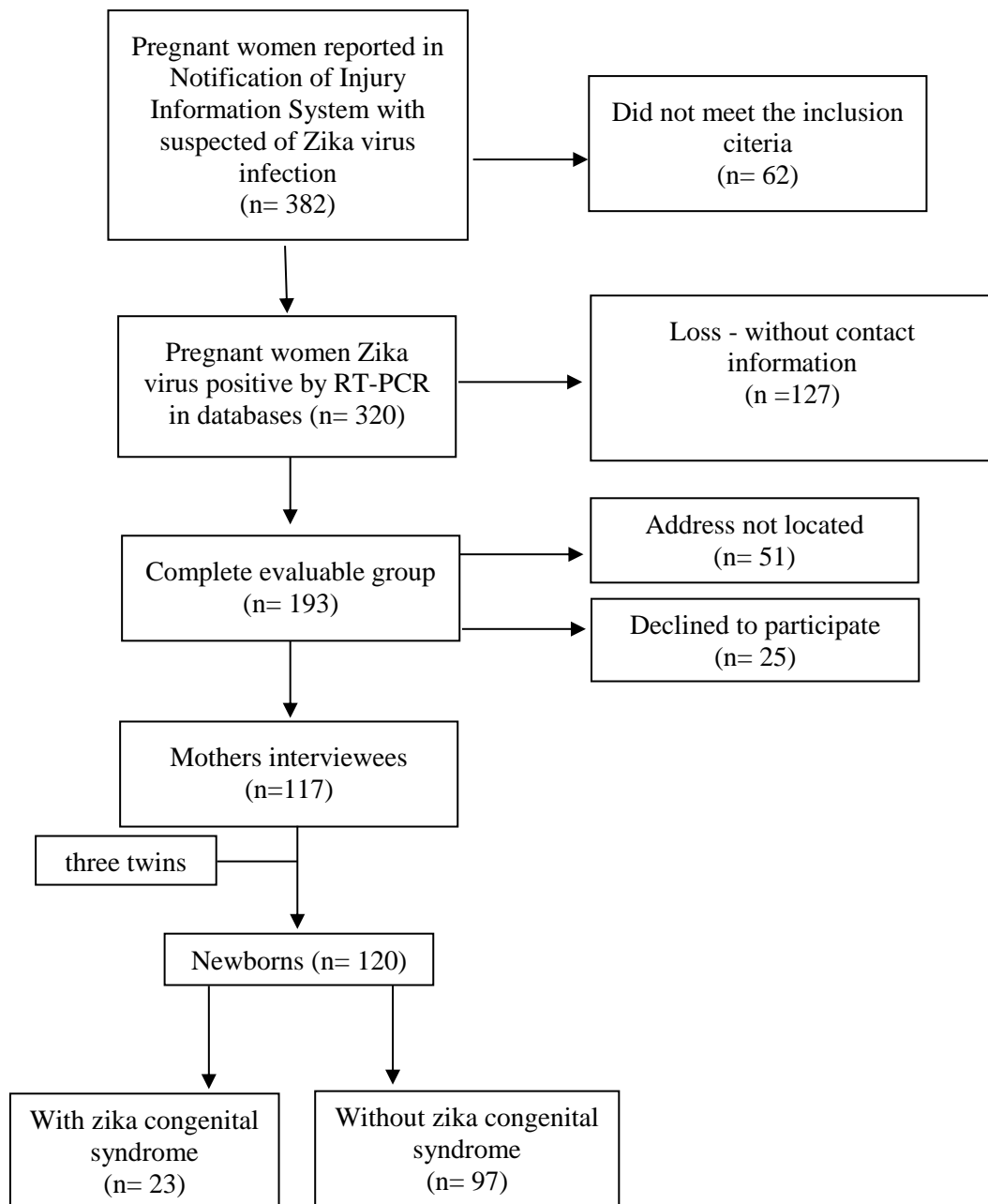
509

510

511

512

513

514 **Fig 1. Study profile**

563 **S1 Checklist: STROBE Checklist of cross-sectional studies**
564

| | Item No | Recommendation | Reported in |
|------------------------------|----------------|---|--|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract | Full Title Abstract, paragraph 2 |
| | | (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found | Abstract, paragraph 2 and 3 |
| Introduction | | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported | Introduction, paragraph 1 |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses | Introduction, paragraph 4 |
| Methods | | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper | Methods, paragraph 1 |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection | Methods, paragraph 2 |
| Participants | 6 | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants | Methods, paragraph 2 |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable | Methods, paragraph 3 |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group | Methods, paragraph 4 |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias | Methods, paragraph 2 |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at | Methods, paragraph 1. Fig1 |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why | Methods, paragraph 4 |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding | Methods, paragraph 4 |
| | | (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions | Methods, paragraph 4 |
| | | (c) Explain how missing data were addressed | Fig 1 |
| | | (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy | Methods, paragraph 4 |
| | | (e) Describe any sensitivity analyses | not applicable |
| Results | | | |
| Participants | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed | Results, paragraph 1 |
| | | (b) Give reasons for non-participation at each stage | Fig 1 |
| | | (c) Consider use of a flow diagram | Fig 1 |
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders | Results, paragraph 2 |

| | | | |
|--------------------------|-----|--|------------------------------|
| | | (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest | Table 1 |
| Outcome data | 15* | Report numbers of outcome events or summary measures | |
| Main results | 16 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included | not applicable |
| | | (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized | Table 1 |
| | | (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period | not applicable |
| Other analyses | 17 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses | Table 2 |
| Discussion | | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives | Discussion, paragraph 1 |
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias | Discussion, paragraph 9 |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence | Discussion, paragraph 2 to 8 |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results | Discussion, paragraph 9 |
| Other information | | | |
| Funding | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based | not applicable |

565

566

567

568

569

570

571

572

573

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

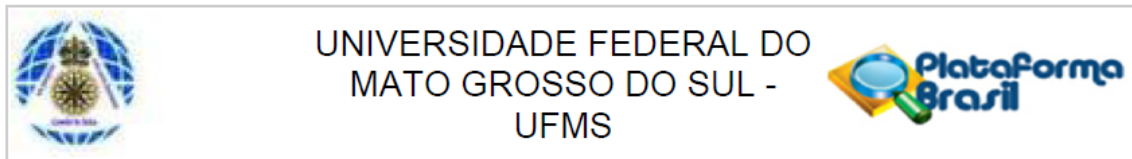
Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos indicam que a infecção materna por Zika vírus no primeiro trimestre e relato de exantema esteve associado a manifestação de Síndrome Congênita do Zika (SCZ). Este estudo forneceu a primeira taxa de prevalência de alterações congênitas atribuível à infecção pelo ZIKV no Mato Grosso do Sul. E apresenta não apenas os sinais clínicos decorrentes do vírus do neurotropismo, mas também a ocorrência de alterações consistentes com infecção viral em múltiplos órgãos, sendo importante a implementação de triagem neonatal mais eficaz para avaliação dos diferentes sistemas. Também é importante ressaltar a magnitude das consequências neurológicas da epidemia de ZIKV no Mato Grosso do Sul, uma vez que essas consequências delineiam ainda mais a CZS e identificam as limitações do rastreamento da doença, demonstrando que as alterações encontradas nos demais estados são semelhantes a esta pesquisa. Assim, foi necessário o acompanhamento de estudos em crianças com e sem microcefalia ou anomalias congênitas, que foram expostas ao ZIKV no útero para entender completamente seu espectro. A natureza retrospectiva do estudo, apresentando várias limitações, provavelmente resultou em viés de memória, particularmente em termos de exposição durante a gravidez, incluindo documentação incompleta e ausência de resultados de imagem, achados sorológicos e imuno-histoquímicos dos RNs.

7 ANEXOS

7.1 Parecer do Comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A ALTERAÇÕES CONGÊNITAS EM GESTANTES COM INFECÇÃO POR ZIKV: CASO CONTROLE EM MATO GROSSO

Pesquisador: CRISTINA SOUZA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 73173517.4.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.256.807

Apresentação do Projeto:

A preocupação com o Zika vírus (ZIKV) é crescente devido a disseminação que ocorre na América Latina, com evidências que continuam demonstrando sua associação ao aumento de alterações congênitas em crianças brasileiras. Com o objetivo de identificar os fatores de risco associados a alterações congênitas em gestantes infectadas pelo ZIKV e a qualidade do serviço ofertado a essa população, apresenta-se esse estudo para conhecer os casos de gestantes que tiveram infecção pelo ZIKV durante a gestação, notificadas no SINAN em Mato Grosso do Sul. Os achados visam auxiliar a formação de profissionais da área da saúde, melhorar a qualidade de atenção à saúde disponibilizada e propor futuras intervenções em saúde pública. Entender os fatores que impulsionam a patogênese do ZIKV durante a gravidez pode possibilitar o desenvolvimento de diagnósticos, tratamentos e estratégias preventivas.

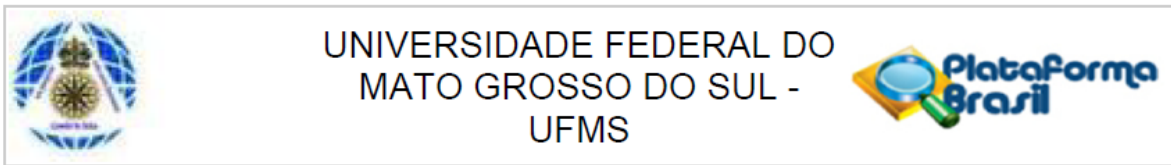
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar os fatores de risco associados a alterações congênitas em recém-nascidos de gestantes com infecção pelo ZIKV notificadas no SINAN, nos anos de 2015 e 2016, em Mato Grosso do Sul, e a qualidade dos serviços de referência.

Objetivos específicos:

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br



Continuação do Parecer: 2.256.807

- Descrever as alterações congênitas relacionadas à infecção pelo ZIKV ocorridas no estado de Mato Grosso do Sul;
- Caracterizar as variáveis demográficas e epidemiológicas das mulheres diagnosticadas com infecção pelo ZIKV durante o período gestacional notificadas no SINAN, no Mato Grosso do Sul, nos anos de 2015 e 2016;
- Identificar os fatores de riscos associados às alterações congênitas dos recém-nascidos; -Identificar os fatores de riscos associados às alterações congênitas nas crianças relacionadas a infecção por ZIKV;
- Investigar os acompanhamentos clínicos realizados nas gestantes que tiveram infecção pelo ZIKV e seus recém-nascidos;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

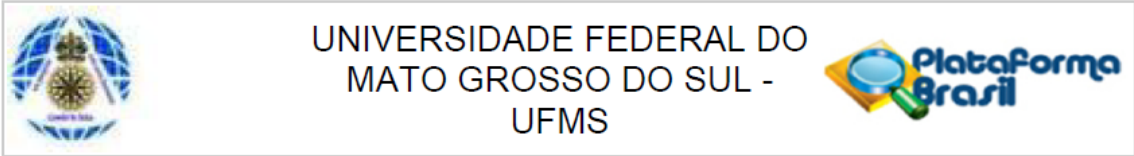
Riscos: Os riscos prováveis referem-se ao desconforto ou dano psicológico da exposição da situação de enfermidade que se encontravam, e as consequências desta para seus filhos. Tendo em vista o risco psicológico, o pesquisador assegura que a participante será encaminhada, com acompanhamento, para o serviço de psicologia e assistência social de referência, para minimizar esses riscos.

Benefícios: Como benefício aos pacientes, mães e bebês terão acompanhamento médico em ambulatório especializado. Nos casos de detecção de necessidade de acompanhamento com outras especialidades, as pacientes serão encaminhadas e acompanhadas ao serviço de referência, por meio da regulação do acesso da SESAU para todo tratamento e acompanhamento que for necessário. Por se tratar de uma pesquisa sobre a infecção do ZIKV em gestantes, especificamente para o Estado do Mato Grosso do Sul, acredita-se que esse estudo terá um papel fundamental para a geração informações de importância global necessárias para entender a dinâmica de ação desta epidemia que vêm se disseminando rapidamente em todo o mundo. O provimento destas informações permitirá a formulação de políticas públicas relacionadas à saúde coletiva tanto local, como para outras regiões acometidas pela presença do ZIKV. Desta forma, acredita-se que serão muitos os benefícios: na área acadêmica, por envolver, além de pesquisadores, também alunos da graduação e pós-graduação; na área social, em que se espera contribuir com a assistência a gestante e ao recém-nascido, desta forma, a adoção de políticas públicas específicas capazes de combater a epidemia desencadeada pelo ZIKV na população de maior risco, mulheres gestantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa tem elevada relevância no campo dos estudos da epidemiologia, particularmente sobre a infecção do ZIKV em gestantes, especificamente para o Estado do Mato

| | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------------------|--|
| Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS | | | |
| Bairro: Caixa Postal 549 | | CEP: 79.070-110 | |
| UF: MS | Município: CAMPO GRANDE | | |
| Telefone: (67)3345-7187 | Fax: (67)3345-7187 | E-mail: bioetica@propp.ufms.br | |



Continuação do Parecer: 2.256.807

Grosso do Sul, Entende-se que esse estudo terá um papel fundamental para a geração informações de importância global necessárias para entender a dinâmica de ação desta epidemia que vêm se disseminando rapidamente em todo o mundo. O provimento destas informações permitirá a formulação de políticas públicas relacionadas à saúde coletiva tanto local, como para outras regiões acometidas pela presença do ZIKV. Desta forma, acredita-se que proporcionará benefícios tanto na área acadêmica quanto social, além de possibilitar a adoção de políticas públicas específicas capazes de combater a epidemia desencadeada pelo ZIKV na população de maior risco, mulheres gestantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto contém os documentos obrigatórios.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

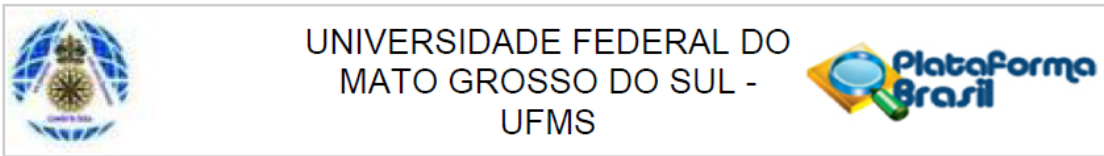
| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|--|------------------------|-----------------------|----------|
| Outros | CristinaDeclaracao.jpg | 04/09/2017 09:14:52 | SERGIO FELIX PINTO | Aceito |
| Outros | CristinaTCBC.jpg | 04/09/2017 09:14:35 | SERGIO FELIX PINTO | Aceito |
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_962097.pdf | 24/07/2017 22:46:52 | | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhaderostoCEP.pdf | 24/07/2017 22:44:17 | CRISTINA SOUZA | Aceito |
| Outros | QUESTIONARIO.doc | 24/07/2017 22:34:35 | CRISTINA SOUZA | Aceito |
| Outros | AutorizacaoSES.jpg | 24/07/2017 22:32:08 | CRISTINA SOUZA | Aceito |
| Outros | BancodeDados.doc | 13/07/2017 10:43:57 | CRISTINA SOUZA | Aceito |
| Outros | declaracaodeorcamentaria.docx | 13/07/2017 10:40:15 | CRISTINA SOUZA | Aceito |
| Outros | EQUIPE.docx | 13/07/2017 10:39:28 | CRISTINA SOUZA | Aceito |
| Orçamento | orcamentozika.doc | 13/07/2017 10:39:04 | CRISTINA SOUZA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de | TCLE.doc | 13/07/2017 10:38:46 | CRISTINA SOUZA | Aceito |

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110

UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br



Continuação do Parecer: 2.256.807

| | | | | |
|---|----------------|------------------------|----------------|--------|
| Ausência | TCLE.doc | 13/07/2017 10:38:46 | CRISTINA SOUZA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETOCEP.doc | 13/07/2017 10:38:29 | CRISTINA SOUZA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 04 de Setembro de 2017

Assinado por:
SERGIO FELIX PINTO
(Coordenador)