

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

**Zika vírus em gestantes atendidas no ambulatório especializado
(GestaZika) durante epidemia em Dourados, Mato Grosso do Sul**

ALESSANDRO POSTAL

**Dourados - MS
2019**

ALESSANDRO POSTAL

**ZIKA VÍRUS EM GESTANTES ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO
ESPECIALIZADO (GESTAZIKA) DURANTE EPIDEMIA EM
DOURADOS, MATO GROSSO DO SUL**

Dissertação/Exame de Qualificação 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. Dr. Fábio Juliano Negrão
Coorientador: Prof. Dr. Júlio Henrique Rosa Croda

Dourados – MS
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

P857z Postal, Alessandro

Zika vírus em gestantes atendidas no ambulatório especializado (GestaZika) durante epidemia em Dourados, Mato Grosso do Sul [recurso eletrônico] / Alessandro Postal. -- 2020.

Arquivo em formato pdf.

Orientador: Fábio Juliano Negrão.

Coorientador: Julio Henrique Rosa Croda.

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. 2. Arbovírus. 3. Gestação. I. Negrão, Fábio Juliano. II. Croda, Julio Henrique Rosa. 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.



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

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR ALESSANDRO POSTAL, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS", REALIZADA NO DIA 04 DE SETEMBRO DE 2019.

Ao quarto dia do mês de setembro do ano de 2019 (04/09/2019), às 08 horas, em sessão pública, realizou-se, na Sala 103 – Bloco C, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "Caracterização da exposição ao Zika vírus em mulheres gestantes atendidas no ambulatório especializado (GestaZika) durante epidemia em Dourados, Mato Grosso do Sul" apresentada pelo mestrando ALESSANDRO POSTAL, do Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos professores Prof. Dr. Fábio Juliano Negrão (Presidente/orientador), Profª. Drª. Simone Simionatto (membro titular), Prof. Dr. Márcio Eduardo de Barros (membro titular), Profª. Drª. Joyce Alencar Santos Radai (membro titular), Profª. Drª. Silvana Marchioro (membro suplente) e Profª. Drª. Kelly Cristina da Silva Brabes (membro suplente). Iniciada sessão, a presidência deu a conhecer ao candidato e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após o candidato ter apresentado a sua Dissertação, no tempo previsto de 30 até 40 minutos, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições, que foram intercaladas pela defesa do candidato, no tempo previsto de até 240 minutos. Terminadas as arguições, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou ao julgamento, tendo sido o candidato considerado **APROVADO**, fazendo *jus* ao título de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Dourados, 04 de setembro de 2019.

Prof. Dr. Fábio Juliano Negrão

Profª. Drª. Simone Simionatto

Prof. Dr. Márcio Eduardo de Barros

Profª. Drª. Joyce Alencar Santos Radai

ATA HOMOLOGADA EM: ___/___/___, PELA PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA / UFGD.

Profa. Kely de Picoli Souza
Pró-Reitora de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às mães e
seus bebês que foram vítimas
da epidemia da Zika.

EPÍGRAFE

Um navio sempre está seguro na costa, mas
não é para isso que ele é construído.

(ALBERT EINSTEIN)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Flavivírus descritos em infecções congênicas em Humanos e outros mamíferos	17
Quadro 2 -	Sumário dos artigos publicados no Brasil selecionados para esse trabalho com descrição de má formação neurológica e morte por infecção congênica por ZIKV.	21
Quadro 3 -	Alterações ultrassonográficas e/ou clínicas mais frequentes identificadas em conceptos com Síndrome Congênica da Zika.	30
Figura 1 –	Apresentação do gráfico dos sinais e sintomas, dias de evolução e diagnóstico por RT-PCR e sorologia (IgM e IgG) para ZIKV.	21

Lista de Ilustração do Manuscrito

Figura 1 –	Mapa descritivo da região de estudo no Brasil, mostrando o Estado de Mato Grosso do Sul em cinza, a capital do estado Campo Grande, a cidade de Dourados e nas áreas escuras no entorno o consórcio de cuidado de saúde (centro de saúde para a região).	45
Figura 2 -	Fluxograma demonstrativo de amostragem e resultados	46
Quadro 1	MATERIAL COMPLEMENTAR - <i>Primers</i> usados nas técnicas de RT-PCR para identificação dos vírus ZIKV, CHIKV, DENV e seus sorotipos, suas respectivas sequências e tamanho do amplicon.	51
Quadro 2	MATERIAL COMPLEMENTAR - Alterações ultrassonográficas e/ou clínicas mais frequentes identificadas nos casos de Síndrome Congênica por Zika.	52
Tabela 1 -	Demonstrativo sociodemográfico das 50 gestantes atendidas no Serviço Especializado de Atendimento a Gestantes com Suspeita de Zika.	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CC	Circunferência Cefálica
CHIKV	Vírus da Chikungunya
CMV	Citomegalovírus
CONEP	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
DENV	Vírus da Dengue
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
HSV	Herpes Vírus
HU-UFGD	Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
InterGrowth	International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Perímetro Cefálico
SNC	Sistema Nervoso Central
RNA	Ácido Ribonucleico
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RedCap	Research Electronic Data Capture
RN	Recém Nascido
RT-PCR	Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia pela Polimerase
SCZ	Síndrome Congênita da Zika
TORCH	Toxoplasmose Outras Rubéola Citomegalovírus Herpes
ZIKV	Vírus da Zika

ZIKA VÍRUS EM GESTANTES ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO ESPECIALIZADO (GESTAZIKA) DURANTE EPIDEMIA EM DOURADOS, MATO GROSSO DO SUL

RESUMO

A Organização Mundial de Saúde classificou a Zika como agravo de saúde pública de importância mundial, pois o vírus da Zika ao entrar no Brasil mudou seu padrão epidemiológico, com dispersão para diversos estados e outros países das Américas. Associado a essa dispersão foi descrita uma nova apresentação da doença, a Síndrome Congênita da Zika. Para descrever as manifestações clínicas e a repercussão fetal da doença da Zika, gestantes e puérperas encaminhadas ao ambulatório especializado do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados com suspeita de infecção foram incluídas utilizando três critérios: 1) Gestantes com quadro clínico de exantema cutâneo iniciado nos últimos sete dias antes da consulta, acompanhado ou não de outros sintomas; 2) Gestantes que durante a gravidez apresentaram alteração ultrassonográfica suspeita de Síndrome Congênita da Zika; 3) Puérperas cujos recém-nascidos se enquadrassem como caso suspeito ou confirmado de Síndrome Congênita da Zika. Foram aplicados questionários clínicos e socioeconômicos e realizados exames para o diagnóstico diferencial das arboviroses e das doenças do grupo TORCH (toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus e herpes). No período entre março de 2016 a março de 2018, foram incluídas inicialmente 51 mulheres, sendo 42 gestantes com exantema, cinco gestantes com alteração ultrassonográfica, três puérperas com os recém-nascidos com suspeita de SCZ e uma paciente com Citomegalovírus, que foi excluída após o diagnóstico. Dessas 50 mulheres que permaneceram no estudo, 44 (88%) mulheres procedentes de Dourados e seis (12%) da Grande Dourados, somente um caso não foi classificado como autóctone. Não houve concentração social ou etária com a idade variando entre 15 e 37 anos (média = 27,6 anos, desvio-padrão de 5,2 anos), com maior número de pacientes entre 30 a 34 anos (34%). O exantema esteve presente em 88% dos casos, sendo 40,9% localizado no tronco, 34,1% nos membros superiores e se espalhou pelo corpo em 72,7% das pacientes. Quanto aos demais sintomas, o prurido foi o mais frequente, sendo referido em 58% das mulheres, seguido de cefaleia (40%) e febre (38%) que teve duração média de 2,3 dias. Foram menos observados outros sintomas, como mialgias (34%), prostração (28%), dor retro-ocular (26%), fadiga (24%), hiperemia conjuntival (22%) e dor articular em 20%. Raramente foram descritos sintomas como náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal. Quanto ao diagnóstico laboratorial, das 50 mulheres avaliadas, somente dez pacientes foram positivas para o vírus da Zika, dessas, nove

pela detecção molecular do genoma viral e uma por detecção de anticorpos do tipo IgM. Não houve coinfeção para arboviroses ou outras doenças do grupo TORCH. Quatro pacientes diagnosticadas positivas para o vírus do Dengue, nenhuma para o vírus da Chikungunya e uma paciente para o vírus da imunodeficiência humana. Dentre essas dez mulheres positivas para o vírus da Zika, independente do trimestre gestacional em que ocorreu a exposição, somente três gestações tiveram repercussão fetal e foram classificadas com Síndrome Congênita da Zika. Outras quatro gestantes negativas para o vírus da Zika foram também classificadas como Caso Confirmado de Infecção Congênita, porém sem Identificação Etiológica. Foram descritas diversas alterações, durante a gestação a mais frequente foi a ventriculomegalia cerebral e, ao nascimento foi a microcefalia. A sintomatologia observada na gestante foi leve, contudo foi possível observar resultados graves, incluindo morte neonatal, microcefalia e outras graves alterações cerebrais no concepto. Microcefalia e outras alterações ao nascimento são comuns na Síndrome Congênita da Zika, contudo é necessário o acompanhamento longitudinal das crianças expostas para determinar se há outras consequências da infecção durante a infância, tornando-se necessários mais estudos.

Palavras-chave: Zika. arbovírus. gestação.

ZIKA VIRUSES IN PREGNANT WOMEN ATTENDED IN THE SPECIALIZED AMBULATORY (GESTAZIKA) DURING EPIDEMIC IN DOURADOS, MATO GROSSO DO SUL

ABSTRACT

The World Health Organization has classified Zika as a public health problem of global importance, as the Zika virus entering Brazil has changed its epidemiological pattern, spreading to various states and other countries of the Americas. Associated with this spread was a new presentation of the disease, Congenital Zika Syndrome. To describe the clinical manifestations and fetal repercussions of Zika disease, pregnant and puerperal women referred to the specialized ambulatory from the University Hospital of the Federal University of Grande Dourados with suspected infection were included using three categories: 1) Pregnant women with clinical condition of cutaneous exanthema started in the last seven days before consultation, accompanied or not with other symptoms; 2) Pregnant women who during pregnancy presented suspected ultrasound alteration of Congenital Zika Syndrome; 3) Puerperal women whose newborns were framed as a suspected or confirmed case of Congenital Zika Syndrome. Clinical and socioeconomic questionnaires were applied and tests were performed for the differential diagnosis of arboviruses and TORCH group diseases (toxoplasmosis, syphilis, rubella, cytomegalovirus, and herpes). From March 2016 to March 2018, 51 women were initially included, 42 pregnant women with exanthema, five pregnant women with ultrasound alteration, three puerperant women with newborns suspected of Congenital Zika Syndrome and one patient with Cytomegalovirus, who was excluded after diagnosis. Of these 50 women who remained in the study, 44 (88%) women from Dourados and six (12%) from Grande Dourados, only one case was not classified as indigenous. There was no social or age concentration with age ranging from 15 to 37 years (average = 27.6 years, standard deviation of 5.2 years), with the largest number of patients between 30 to 34 years (34%). The exanthema was present in 88% of the cases, 40.9% of which were located in the torso, 34.1% in the upper limbs and spread throughout the body in 72.7% of the patients. Regarding the other symptoms, pruritus was the most frequent, being reported in 58% of women, followed by headache (40%) and fever (38%) which had an average duration of 2.3 days. Other symptoms were less observed, such as myalgias (34%), prostration (28%), retroocular pain (26%), fatigue (24%), conjunctival hyperemia (22%) and joint pain in 20%. Symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea or abdominal pain have rarely been described. As for the laboratory diagnosis, of the 50 women evaluated, only ten patients were positive for

Zika virus, of these, nine by molecular detection of the viral genome and one by detection of IgM antibodies. There was no coinfection for arboviruses or other TORCH group diseases. Four patients were diagnosed positive for Dengue virus, none for Chikungunya virus and one patient for human immunodeficiency virus. Among these ten women positive for the Zika virus, regardless of the gestational trimester in which exposure occurred, only three pregnancies had fetal repercussions and were classified as Congenital Zika Syndrome. Four other pregnant women negative for Zika virus were also classified as confirmed cases of congenital infection, but without etiological identification. Several changes have been described, during pregnancy the most frequent was cerebral ventriculomegaly and at birth was microcephaly. The symptomatology observed in pregnant women was mild, however it was possible to observe severe results, including neonatal death, microcephaly and other serious brain changes in the conceptus. Microcephaly and other birth changes are common in Congenital Zika Syndrome however, longitudinal follow-up of exposed children is necessary to determine if there are consequences of the infection during childhood, and further studies are needed.

Keywords: Zika. arbovirus. pregnancy.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	Arbovírus.....	16
2.2	Flavivírus e Alterações Congênicas.....	16
2.3	Outros Agentes Etiológicos relacionados a Alterações Congênicas.....	17
2.4	Vírus da Zika.....	18
2.5	Transmissão do Vírus da Zika.....	20
2.6	Diagnóstico do Vírus da Zika.....	20
2.7	Manifestações Clínicas da Infecção Aguda pelo ZIKV.....	21
2.8	Síndrome Congênita da Zika.....	22
2.8.1	Microcefalia.....	26
2.8.2	Caso suspeito de Síndrome Congênita.....	27
2.8.3	Caso confirmado de Síndrome Congênita pelo vírus da Zika.....	27
2.8.4	Caso confirmado de infecção congênita sem identificação etiológica.....	28
2.8.5	Caso provável de infecção congênita sem identificação etiológica.....	28
3.	OBJETIVOS.....	30
3.1	Objetivo Geral.....	30
3.2	Objetivos Específicos.....	30
4.	REFERÊNCIAS.....	31
5.	APÊNDICE – MANUSCRITO.....	36
5.1	Manuscrito: Infecção pelo zika vírus em mulheres gestantes durante epidemia: Série de casos.....	36
6.	CONCLUSÕES.....	58
7.	ANEXOS.....	59
7.1	ANEXO I – Parecer consubstanciado da CONEP.....	60
7.2	ANEXO II - Fluxograma dos atendimentos realizados no Ambulatório Especializado para o Enfrentamento da Epidemia de Zika (GestaZika).....	75
7.3	ANEXO III - Demonstrativo sociodemográfico das 50 gestantes atendidas no Serviço Especializado de Atendimento a Gestantes com Suspeita de Zika.....	76

1. INTRODUÇÃO

A partir da entrada do vírus da Zika (ZIKV) no Brasil, ele se espalhou rapidamente por diversos países das Américas (Gulland, 2016), vindo a ser considerado pela OMS um agravo de saúde pública de importância internacional (Who, 2016b). Houve mudança no padrão epidemiológico da infecção pelo ZIKV seguida da descrição de casos de transmissão autóctone nos estados do Nordeste brasileiro (Fantinato *et al.*, 2016) que foi seguida por uma grande quantidade de artigos (Marques *et al.*, 2019).

Com o aumento da ocorrência de casos de microcefalia em comparação aos anos anteriores, principalmente na região Nordeste (Vargas *et al.*, 2016). A partir do processo de ligação causal entre a infecção pelo ZIKV em gestantes com confirmação de 40 casos de microcefalia, outras alterações neurológicas também ligadas à infecção pelo vírus foram descritas em crianças nascidas a partir de agosto de 2015 em Pernambuco e, houve a dispersão dos casos de Zika nos meses seguintes chegando a diversos Estados Brasileiros (Triunfol, 2016).

Até então, o conhecimento que tínhamos a respeito das consequências da infecção aguda pelo ZIKV em seres humanos é de que, geralmente, causava um quadro clínico com sintomas leves e com duração de poucos dias. Mais raramente, haviam casos que se correlacionam com complicações neurológicas e até mesmo com a Síndrome de Guillain-Barré (Carod-Artal, 2016). Com a entrada do ZIKV no Brasil houve a descrição de uma nova apresentação clínica da doença, caracterizada por alterações neurológicas e má formação congênita em fetos após a infecção na mãe, denominada de Síndrome Congênita da Zika (Eickmann, Sophie Helena *et al.*, 2016).

Apesar do aumento do conhecimento referente à doença causada pela infecção pelo ZIKV, o espectro de anomalias por ele causado ainda não foi completamente delineado e ainda permanecem questões sobre a infecção congênita pelo ZIKV e a sua transmissão materna, patogênese, eventos clínicos e os danos neurológicos resultantes (Yun e Lee, 2017).

Propomos descrever as características da infecção pelo ZIKV em gestantes e suas consequências em pacientes que foram atendidas em um serviço de referência localizado na cidade de Dourados, no Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil, a qual fica distante cerca de 3300 quilômetros de Pernambuco que é considerado o epicentro inicial da epidemia da Zika.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Arbovírus

Os Arbovírus, termo derivado da expressão inglesa arthropod-borne viroses (ARthropod - BOrne vírus = ARBOvírus), há 50 anos têm sido associados à sérios problemas de saúde pública em todo o mundo devido à expressiva morbidade e/ou mortalidade que ocasionam. Dentre esses vírus podemos destacar o ZIKV e o Dengue vírus (DENV) (Who, 1967; Chen e Wilson, 2010). Esse grande grupo de vírus são encontrados na natureza, em ciclo de transmissão biológica entre hospedeiros vertebrados suscetíveis e artrópodes hematófagos ou, de artrópode hematófago para hospedeiro susceptível (Who, 1983). No Brasil, trinta e quatro dos 200 tipos diferentes de arbovírus e outros vírus de vertebrados, identificados na Amazônia brasileira, são comprovadamente patogênicos para o homem (Travassos Da Rosa *et al.*, 1989).

2.2 Flavivírus e Alterações Congênicas

O ZIKV, pertence à família *Flaviviridae*, pequenos vírus envelopados com genomas de RNA entre 9.000 e 13.000 bases, a maioria infecta mamíferos e aves. Muitos flavivírus são patogênicos a hospedeiro específicos, como o vírus da hepatite C do gênero Hepacivírus. Contudo, a maioria dos membros conhecidos no gênero Flavivírus são Arbovírus (Simmonds *et al.*, 2017).

Os flavivírus compreendem um grupo de patógenos de mamíferos em que são descritos mais de 70 representantes que são transmitidos por mosquitos ou carrapatos. Entre eles podemos destacar o vírus da dengue (DENV), Nilo Ocidental (WNV), encefalite de St. Louis (SLEV), Febre amarela (YFV) e vírus da encefalite japonesa (JEV). Diversos destes vírus têm a capacidade de invadir o tecido cerebral causando destruição celular. Um importante representante deste grupo, que é endêmico no Brasil, é o DENV, o qual é o responsável por cerca de 400 milhões de casos novos de infecção ao ano em humanos, doença que pode evoluir para forma grave causando febre hemorrágica com risco levar à morte (Bhatt *et al.*, 2013; Platt e Miner, 2017).

Alguns flavivírus podem causar infecção congênita em humanos e estão descritos no Quadro 1. As infecções por esses outros flavivírus são mais limitadas que o ZIKV. A dificuldade de diagnóstico associado a grande quantidade de agentes etiológicos descritos como

causadores de anomalias congênitas podem ter limitado a percepção da ligação congênita pela comunidade médica nos surtos anteriores de ZIKV no mundo em desenvolvimento (Platt e Miner, 2017).

Quadro 1 – Flavivírus descritos em infecções congênitas em Humanos e outros mamíferos

Vírus	Consequência em Humanos*	Outras espécies susceptíveis#	Referência
Vírus da Encefalite Japonesa	Aborto espontâneo	Suínos, ratos e morcegos	(BURNS, 1950; CHATURVEDI; MATHUR; CHANDRA; DAS <i>et al.</i> , 1980; MATHUR; ARORA; CHATURVEDI, 1981; SULKIN; SIMS; ALLEN, 1964)
Vírus do Oeste do Nilo	Mudanças corioretiniais e anormalidades cerebrais	Equinos, ovinos e camundongos	(ALPERT; FERGERSON; NOEL, 2003; BARNARD; VOGES, 1986; JULANDER; WINGER; RICKORDS; SHI <i>et al.</i> , 2006; VENTER; HUMAN; VAN NIEKERK; WILLIAMS <i>et al.</i> , 2011)
Vírus Zika	Morte fetal, restrição no crescimento intrauterino, microcefalia, anormalidades cerebrais, anormalidades oculares e cegueira	Macacos, ratos e ramsters	(ADAMS WALDORF; STENCEL-BAERENWALD; KAPUR; STUDHOLME <i>et al.</i> , 2016; DE OLIVEIRA; DE FRANÇA; CARMO; DUNCAN <i>et al.</i> , 2017; MINER; CAO; GOVERO; SMITH <i>et al.</i> , 2016; SIDDHARTHAN; VAN WETTERE; LI; MIAO <i>et al.</i> , 2017)

* Consequência – aborto espontâneo, morte neonatal, lesões oculares neurológicas; # Espécies susceptíveis em infecções naturais e experimentais.

Fonte: Adaptado de Platt e Miner (2017)

2.3 Outros Agentes Etiológicos relacionados a Alterações Congênitas

As infecções perinatais são responsáveis por 2% a 3% de todas as anomalias congênitas (Stegmann e Carey, 2002). As infecções adquiridas no útero ou durante o processo de nascimento são uma causa significativa de mortalidade fetal e neonatal e um importante contribuinte para a morbidade infantil precoce e tardia. O recém-nascido (RN) infectado pode apresentar crescimento anormal, anomalias de desenvolvimento neuropsicomotor ou múltiplas anormalidades clínicas e laboratoriais (Neu *et al.*, 2015).

Com o objetivo de agrupar as doenças mais frequentes adquiridas durante a gestação ou nascimento, com apresentações clínicas semelhantes, incluindo sinais como erupções cutâneas e achados oculares, foi definido uma sigla originada e amplamente usada para designar as infecções perinatais denominadas de TORCH, que inclui as infecções por Toxoplasmose, Outras (sífilis, varicela-zóster, parvovírus B19), Rubéola, Citomegalovírus (CMV) e Herpes;

infecções associadas a anomalias congênitas é uma causa bem descrita de natimortalidade, assim como a morbimortalidade perinatal e infantil (Neu *et al.*, 2015).

A maioria das infecções por TORCH causa doença materna leve, mas pode ter sérias consequências fetais, e o tratamento da infecção materna, frequentemente, não tem impacto no resultado fetal. Portanto, o reconhecimento da doença materna e do monitoramento fetal, uma vez reconhecida a doença é importante (Stegmann e Carey, 2002). A epidemiologia dessas infecções é variável, contudo o número de casos é maior em países de baixa e média renda, onde a carga da doença é maior (Neu *et al.*, 2015).

O surgimento da Síndrome Congênita da Zika levou a um interesse renovado nos mecanismos pelos quais micro-organismos transmitidos verticalmente chegam ao compartimento fetal (Coyne e Lazear, 2016). Os distúrbios causados pelas TORCH, juntamente com a microcefalia e outras alterações chamadas de síndrome congênita, podem resultar em doença fetal ou resultados adversos na gravidez ou no pós-natal (Brasil *et al.*, 2016; Carvalho *et al.*, 2016; Melo *et al.*, 2016; Van Der Linden, V. *et al.*, 2016; Van Der Linden, Vanessa *et al.*, 2016; Aragao *et al.*, 2017; Petribu *et al.*, 2017; Sarno *et al.*, 2017; Moreira-Soto *et al.*, 2018; Pires *et al.*, 2018).

2.4 Vírus da Zika

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947 em Uganda na África, na floresta de Zika através do sangue de um macaco rhesus asiático (*Macaca mulatta* - Zimmermann, 1947) que vinha sendo utilizado como sentinela pela Fundação Rockefeller para a pesquisa da Febre Amarela naquela região. Contudo, casos de infecção em humanos foram identificados pela primeira vez somente em 1954 na Nigéria e desde então poucos casos novos vinham sendo registrados, sempre restritos ao continente africano e ao Sudeste Asiático, até que em 2007 houve uma epidemia da doença nas ilhas Yap da Micronésia (Robert *et al.*, 2008; Hayes, 2009; Musso, Nhan, *et al.*, 2014).

Posteriormente, entre os anos de 2013 e 2014, ocorreu um grande surto na Polinésia Francesa (Cao-Lormeau *et al.*, 2014; Musso, Nilles, *et al.*, 2014). Sabe-se que o ZIKV circula em diversos territórios das Américas, África, Sudeste da Ásia e Ilhas do Pacífico; assumindo padrões de transmissão contínua com introduções e reintroduções. Microcefalia e outras malformações potencialmente associadas com infecção por ZIKV já foram registradas em trinta e um países ou territórios (Who, 2016a).

Acredita-se que o vírus teria sido introduzido nas Américas através do Brasil, possivelmente após a Copa das Confederações em 2013 e da Copa do Mundo em 2014. Há duas linhagens filogenéticas conhecidas de ZIKV, a asiática e a africana (Lanciotti *et al.*, 2008; Faye *et al.*, 2013). Foi demonstrado através da análise de dados filogenéticos, epidemiológicos e de mobilidade que o vírus circulante nas Américas tem como arquétipo a variante asiática, semelhante ao vírus que também circulou na Polinésia Francesa (Faria *et al.*, 2016).

Após a constatação da relação causal entre a infecção materna por ZIKV e o aumento do número de microcefalias no país, o Ministério da Saúde (MS), como resposta do Sistema Único de Saúde (SUS) declarou estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), na data de 11 de novembro de 2015, essa ação desencadeou uma série de ações no sentido de intensificar ações de vigilância epidemiológica no país (Brasil, 2015).

O Brasil obteve 16.735 notificações de casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento, possivelmente relacionados à infecção pelo vírus da Zika e outras etiologias infecciosas desde o início da ESPIN até a Semana Epidemiológica (SE) 40/2018 (ou seja, até a data de 06/10/2018), sendo que (19%) desses foram confirmados, 7.617 (45,5%) foram descartados, 569 (3,4%) foram classificados como prováveis para relação com infecção congênita durante a gestação e 412 (2,5%) como inconclusivos. Outros 2.101 (12,6%) foram excluídos do sistema por não atenderem os critérios de casos vigentes e 2.769 (16,5%) permaneciam em investigação (Brasil, 2018).

Em Mato Grosso do Sul foram notificados 84 casos de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC), sugestivos de infecção congênita, em fetos, abortamentos, natimortos ou recém-nascidos (RN) acumulados até outubro de 2018. Desses, 35 foram confirmados, 35 foram descartados, cinco foram classificados como prováveis, três inconclusivos, três excluídos e três permaneciam sob investigação até outubro de 2018 (Brasil, 2018).

No primeiro trimestre de 2017 houve uma redução de cerca de 95 % das notificações de casos suspeitos de infecção por ZIKV em relação ao mesmo período do ano anterior. O que levou o Ministério da Saúde a declarar o fim da ESPIN em 11 de maio de 2017. Desde então, esses números têm diminuído progressivamente (Brasil, 2017a). Foram notificados 4.121 casos em 2015, 8.609 em 2016, 2.651 em 2017 e 1.354 em 2018 (Brasil, 2018). Essa redução se dá possivelmente através da aquisição de imunidade natural da doença pela população brasileira (Lowe *et al.*, 2018). Entretanto, o risco global para infecção por ZIKV ainda existe e o vírus ainda pode se espalhar para áreas geográficas aonde o vetor está presente. A OMS declarou que

embora haja um declínio dos casos de infecção pelo ZIKV, ela ainda tem sido relatada em alguns países e a vigilância deve permanecer elevada (Who, 2016a).

2.5 Transmissão do Vírus da Zika

Os primatas humanos e não humanos podem ser considerados os mais importantes reservatórios vivos dos vírus da Zika na natureza. A principal via de transmissão do ZIKV é por meio da picada de fêmeas de mosquitos do gênero *Aedes*, representados pelo *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) e *Ae. albopictus* (Skuse, 1894). Outros vetores também têm sido implicados como possíveis transmissores, como os *Culex quinquefasciatus* (Say, 1823), entretanto as evidências dessa afirmação são controversas (Roundy *et al.*, 2017).

Além da transmissão por meio da picada desses insetos, outras vias de transmissão têm sido descritas, como a transfusão sanguínea e a via sexual. Já foram registrados casos de transmissão sexual em que o início dos sintomas da infecção aguda teria ocorrido cerca de 45 após o coito. O RNA do ZIKV já foi detectado no sêmen por até 6 meses após o início dos sintomas (Moreira *et al.*, 2017). Entretanto, essa forma de transmissão tem maior importância para casos de viajantes que retornam de áreas endêmicas. Embora já tenham sido detectadas partículas virais no leite materno, não há evidências suficientes de transmissão por esta via para que se recomende a suspensão da amamentação (Musso, Nhan, *et al.*, 2014).

A transmissão vertical também tem sido descrita. Essa forma de transmissão perinatal do ZIKV foi evidenciada pela primeira vez em Campina Grande no Estado da Paraíba através da detecção do genoma do vírus obtido do líquido amniótico dos fetos de pacientes que haviam apresentado quadro de microcefalia e cujas mães haviam manifestado sintomas da doença durante a gravidez (Calvet *et al.*, 2016). Posteriormente, o ZIKV foi também detectado no tecido fetal e placentário em exame de um feto pós-aborto (Van Der Eijk *et al.*, 2016).

2.6 Diagnóstico do Vírus da Zika

O diagnóstico laboratorial da infecção aguda é realizado preferencialmente através de exame de transcrição reversa seguida de reação em cadeia pela polimerase (do inglês, Reverse Transcription and Polymerase Chain Reaction - RT-PCR). Trata-se de um teste molecular que detecta o RNA do vírus e pode ser pesquisado tanto no sangue, quanto na urina, saliva, líquido

amniótico, líquido e sêmen. Este teste pode ser realizado na fase virêmica da doença, ou seja, do primeiro até o sétimo dia. Um resultado positivo de RT-PCR em uma pessoa sintomática confirma a infecção pelo ZIKV, mas um resultado negativo, não exclui a infecção (Faye *et al.*, 2013; Rabe *et al.*, 2016; Cabezas e García, 2017).

Também podem ser realizados ensaios imunoenzimáticos de detecção de Imunoglobulinas, o IgM pode ser detectado a partir do quarto dia dos sintomas, podendo permanecer detectável por até 12 semanas. Contudo, IgG pode permanecer positivo por vários meses, mas a sua detecção isolada não confirma o diagnóstico, pois há a possibilidade de reatividade cruzada com a dengue ou com outros flavivírus (Faye *et al.*, 2013; Rabe *et al.*, 2016; Cabezas e García, 2017).

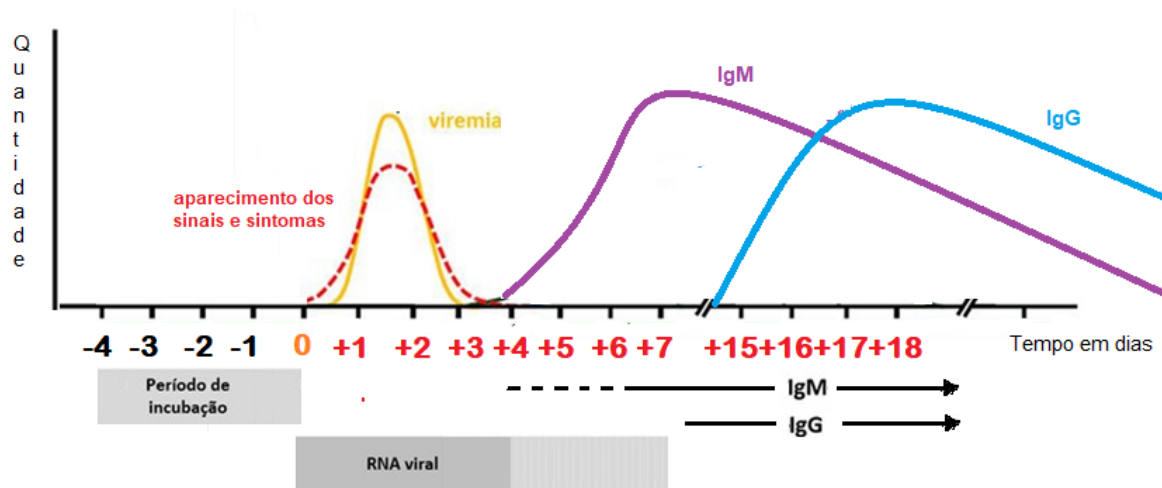


Figura 1 – Apresentação do gráfico dos sinais e sintomas, dias de evolução e diagnóstico por RT-PCR e sorologia (IgM e IgG) para ZIKV.

Fonte: Adaptado de Sullivan Nicolaidis Pathology (2015) e do site zikavirus.com.br

2.7 Manifestações Clínicas da Infecção Aguda pelo ZIKV

Após inoculação em seres humanos, o ZIKV fica incubado no organismo durante um período variável de três até 14 dias. E a seguir, há uma fase virêmica que é quando surgem os sintomas com duração de até sete dias. Os sintomas mais comuns nesse período são febre baixa e exantema pruriginoso, podendo também estar acompanhados de cefaléia, conjuntivite não-purulenta, artralgias e mialgias; com menor frequência ocorre dor retro orbitária, dor abdominal, diarreia e vômito (Brasil, 2017b). Entretanto, em 80% dos casos o quadro é assintomático, o que dificulta o seu diagnóstico (Musso, Nilles, *et al.*, 2014; Carod-Artal, 2016)

2.8 Síndrome Congênita da Zika

Em gestantes a infecção por ZIKV tem sido associada como uma causa de malformações congênicas. Um conjunto de sinais e sintomas observados em RNs dessas mães determinou a descrição da nova condição clínica nesses pacientes, denominada de Síndrome Congênita da Zika (SCZ) (Eickmann, S. H. *et al.*, 2016).

O vírus tem predileção pelo SNC podendo causar microcefalia e outras graves alterações cerebrais. Os exames de imagem têm revelado atrofia e calcificações cerebrais difusas além de, disgênesia do corpo caloso e dilatação dos ventrículos cerebrais. Foram também observados nos neonatos sintomas neurológicos, como hiperreflexia, irritabilidade, choro excessivo, distúrbios da deglutição e epilepsia; além de alterações auditivas, visuais e osteo-articulares como artrogripose, contraturas musculares e deformidades ósseas (Eickmann, S. H. *et al.*, 2016).

Além dessas, a exposição ao vírus durante a gestação parece estar associada a outras consequências adversas para o feto, tais como insuficiência placentária, restrição do crescimento intrauterino e morte fetal (Brasil *et al.*, 2016). Estima-se que as consequências das sequelas causadas pela SCZ custarão cerca 800 milhões de reais ao país em dez anos (Fiocruz, 2018).

Essa nova doença associada ao ZIKV vem causando temor tanto em gestantes quanto naquelas que desejam gestar, bem como em suas famílias e tem levado a mudanças no comportamento reprodutivo da sociedade fazendo com que muitos casais adiassem o planejamento da gravidez. No Brasil, foi registrada uma forte queda na taxa de natalidade no ano de 2016 (Castro *et al.*, 2018; Fiocruz, 2018).

O sumário dos artigos publicados no Brasil selecionados para esse trabalho com descrição de má formação neurológica e morte por infecção congênita por ZIKV pode ser visualizado no Quadro 2.

Para o enfrentamento da epidemia de SCZ, foi elaborado um guia com a descrição das alterações neurológicas determinadas pela infecção pelo ZIKV descritas pelo Ministério da Saúde, constante nas Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS (Brasil, 2017b).

Quadro 2 - Artigos publicados no Brasil no período de 2016 a 2018 selecionados para esse trabalho com descrição de má formação neurológica e morte por infecção congênita por ZIKV.

Autor/Ano/ Local do Estudo	Tipo de estudo/Critério de inclusão	Quantos avaliados / População do estudo *	Resultado Principal			Conclusão
			Micro cefalia	Outras Alterações neurológicas ^a	Morte	
Brasil et al., 2016; Rio de Janeiro, Brasil	Coorte prospectiva em mulheres com doença febril com menos de 5 dias e exantema súbito	117/345	4/117	49/117	9/117	Apesar dos sintomas clínicos leves, a infecção por ZIKV durante a gravidez parece estar associada com resultados graves, incluindo morte fetal, insuficiência placentária, restrição do crescimento fetal e lesão do SNC
Carvalho et al., 2016; Ceará, Brasil	Série de casos retrospectivos de microcefalia fetal associada à infecção pelo vírus Zika	19/19	19/19	17/19	4/19	Na presença de microcefalia fetal associada à infecção pelo zika vírus, as malformações do SNC são frequentemente detectado.
Sarno et al., 2016; Bahia; Brasil	Transversal com diagnosticados com microcefalia e suspeito de ZIKV	52/52	52/52	34/52	4/52	A maioria dos casos de síndrome congênita do ZIKV tem outros achados ultrassonográficos além da microcefalia, e apresentam principalmente como lesões progressivas do SNC e desaceleração da taxa de crescimento da cabeça do feto, e isso parece ser evidente apenas no final do segundo trimestre, mesmo quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre. Outros achados ultra-sonográficos, também são comuns na síndrome congênita, lesões de destruição da fossa posterior e a artrogripose são incomuns em outras infecções congênitas, sugerindo uma nova síndrome congênita grave associada ao ZIKV fetal.
Van Der Linden, et al., 2016, Pernambuco, Brasil	Série de casos retrospectivos de crianças com artrogripose ^b e ZIKV	7/7	6/7	7/7	N/A ^c	A síndrome congênita do zika deve ser adicionada ao diagnóstico diferencial de infecções congênitas e artrogripose. A artrogripose não estava relacionada às anormalidades das próprias articulações, mas possivelmente de origem neurogênica, com envolvimento crônico de neurônios motores centrais e periféricos, levando a deformidades em decorrência de posturas fixas intrauterinas. As observações neurofisiológicas, sugerem dois possíveis mecanismos: tropismo de neurônios, com envolvimento

						de neurônios motores periféricos e centrais, ou uma relação com distúrbios vasculares.
Van Der Linden, et al., 2016B, Ceará e Pernambuco, Brasil	Série de casos retrospectivos de crianças com tamanho normal da cabeça no nascimento e infecção congênita pelo ZIKV.	13/13	0/13	13/13	N/A ^c	O acompanhamento dessas crianças mostrou que, para a maioria, a desaceleração do crescimento da cabeça ocorre até o ponto da microcefalia após o nascimento, e sequelas neurológicas significativas são evidentes.
Aragão, et al. 2017; Pernambuco, Brasil	Transversal retrospectivo da topografia do cérebro de crianças com até 1 ano de idade	19/77	16/19	19/19	N/A	Na microcefalia ao nascimento, com exceção da polimicrogiria ^d , todos os pacientes apresentaram anormalidades descritas na literatura. Na microcefalia pós-natal, as únicas anormalidades não observadas foram um padrão girial simplificado e calcificações fora da junção cortico-subcortical. Os bebês com normocefalia apresentaram polimicrogiria frontal assimétrica, calcificações na junção cortico-subcortical, ventriculomegalia leve e mielinização retardada.
Melo, et al. 2016; Brasil	Série de casos prospectivos de crianças com infecção congênita pelo ZIKV.	11/11	9/11	11/11	3/11	Os achados combinados nos exames clínicos, laboratoriais, de imagem e patológicos forneceram um quadro mais completo dos graves danos e anomalias de desenvolvimento causado pela infecção pelo ZIKV do que o relatado anteriormente. O termo síndrome congênita do zika é preferível para se referir a esses casos, já que a microcefalia é apenas um dos sinais clínicos desse distúrbio de malformação congênita.
Petribu et al., 2017; Pernambuco, Brasil	Série de casos de casos de ZIKV congênita	37/37	35/37	37/37	N/A	A detecção de calcificações cerebrais não deve ser considerada um critério importante para o diagnóstico tardio da síndrome congênita do zika, nem a ausência de calcificações deve ser usada para excluir o diagnóstico.
Pires et al., 2018	Série de casos prospectivamente de fetos e recém-nascidos com microcefalia com	8/8	8/8	8/8	N/A	A microcefalia grave e as anormalidades do SNC podem estar associadas à síndrome congênita do ZIKV.

	síndrome ZIKV congênita					
Moreira-Soto et al., 2018	O estudo caso-controlado aninhado, crianças com alteração e sem alteração congênita de mães	32/32	26/32	32/32	1/32	Alta soroprevalência de patógenos TORCH sugere que diagnósticos exaustivos serão necessários após o surto de ZIKV e fornece dados de base para estudos longitudinais sobre a patogênese do ZIKV.

* Número total de investigados / total de casos de Zika avaliados; ^a Ventriculomegalia, hidrocefalia, calcificação intracranial, anomalias cerebelares e anomalia no corpo caloso; ^b Artrogripose - A artrogripose múltipla congênita é uma síndrome rara, que constitui um grupo heterogêneo de malformações congênitas de caráter estacionário e etiologia desconhecida, caracterizada principalmente por severas contraturas articulares (Akazawa *et al.*, 1998). ^d Polimicrogiria - Polimicrogiria é uma malformação da organização cortical que se caracteriza por múltiplos pequenos giros separados por espessos e rasos sulcos. ^cN/A – Não avaliado

2.8.1 Microcefalia

A microcefalia pode ser considerada como a principal alteração congênita causada pelo ZIKV. É uma condição clínica na qual o cérebro da criança não se desenvolve completamente. Com isso, o tamanho da cabeça é menor do que o esperado. A microcefalia pode estar presente no nascimento ou pode ser adquirida nos primeiros anos de vida. O diagnóstico de microcefalia é feito através da medida da circunferência cefálica da criança ou do feto. Considera-se como microcefalia quando essa medida corresponder a menos dois desvios padrão (-2DP) da tabela de referência para a idade e sexo correspondente. Se essa correspondência for -3DP será classificada como microcefalia severa ou grave. Entretanto, quando o tamanho da cabeça do bebê for pequeno, mas proporcional ao comprimento e ao peso pode representar que ela seja apenas pequena para idade gestacional (PIG) (Vargas *et al.*, 2016; Cabral *et al.*, 2017).

As microcefalias podem estar relacionadas a diversos fatores, tais como, fatores genéticos, exposições ambientais da mãe no período pré-natal ou perinatal, destacando-se o consumo de álcool, drogas ilícitas ou medicamentos teratogênicos, contato com substâncias químicas ou radiação ionizante, distúrbios metabólicos, e os processos infecciosos do grupo de doenças TORCH (Neu *et al.*, 2015; Vargas *et al.*, 2016; Brasil, 2017b).

Durante a epidemia da Zika a definição da medida do perímetro cefálico (PC) para ser considerada como microcefalia passou por três mudanças. Inicialmente, quando foi declarada a ESPIN o Ministério da Saúde (MS) do Brasil considerou como caso suspeito de microcefalia os RNs de ambos os sexos nascidos a termo cuja medida da circunferência cefálica (CC) fosse de 33 cm ou menos. Entretanto, essa padronização gerou um número exacerbado de notificações (Brasil, 2017b).

Em dezembro de 2015, o ponto de corte foi reduzido para 32 cm. A seguir, seguindo as orientações da OMS, em março de 2016, foram estabelecidos diferentes valores de corte para meninos e meninas nascidos com idade gestacional de 37 semanas ou mais, sendo de 31,9 cm e 31,5 cm, respectivamente. Para bebês prematuros foi adotada a tabela pela InterGrowth-21 st (do inglês, International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century), em substituição à tabela de Fenton que vinha sendo utilizada até então (Brasil, 2017b).

Finalmente, em 30 de agosto de 2016, foi adotada integralmente a tabela InterGrowth-21st como padrão de referência internacional. Essa tabela é o resultado de

um estudo internacional que avaliou o crescimento fetal e neonatal em 18 países diferentes nos cinco continentes. Ela fornece uma classificação mais precisa quanto ao sexo e idade gestacional, tanto ao nascimento como também na vida intrauterina. Por exemplo, para uma criança que nasceu com 37 semanas de gestação, a medida de referência será 30,24 cm para meninas e 30,54 cm para meninos (Brasil, 2017b).

2.8.2 Caso suspeito de Síndrome Congênita

São considerados como casos suspeitos para Síndrome Congênita, não exclusivamente pela infecção por ZIKV, as seguintes situações: a) Feto que a partir de oito semanas de idade gestacional apresente exame de imagem com presença de alterações ventriculares e/ou calcificações cerebrais, ou que ainda apresente duas ou mais outras alterações ultrassonográficas listadas no Quadro 3; b) RN com até 48 horas de vida que apresente microcefalia ou desproporção craniofacial ou artrogripose ou ultrassonografia com padrão alterado durante a gestação; c) RN ou criança após as primeiras 48 horas de vida que apresentar as mesmas alterações do caso anterior ou observação da persistência de duas ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas quando não houver outra causa conhecida independente do histórico materno; ou de duas ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas mesmo não persistente, de mãe com histórico de suspeita/ confirmação de TORCH+Zika durante a gestação; ou alteração do crescimento/desenvolvimento neuropsicomotor conforme escala de Denver, disponível na Caderneta da criança, sem causa definida, independentemente do histórico clínico de infecção na gestação (Brasil, 2017b).

2.8.3 Caso confirmado de Síndrome Congênita pelo vírus da Zika

São considerados como confirmados para síndrome congênita associada à infecção pelo vírus da Zika todos os casos suspeitos com sinais e sintomas em exames de imagens ou clínicos (Quadro 3) nas seguintes condições: A) Fetal: resultado reagente/positivo de gestante para o vírus da Zika no teste com melhor desempenho, se cumprida as exigências de qualidade para realização do teste (momento da coleta, tipo de material, processamento etc.) E resultado negativo ou inconclusivo em pelo menos uma TORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV ou HSV) em amostra da gestante E com exame de imagem apresentando duas ou mais alterações. B) RN: com resultado positivo ou reagente para o vírus da Zika no teste com melhor desempenho, em amostra do RN, se cumprida as exigências de qualidade para realização do teste (coleta até o 8º

dia de vida, tipo de material, processamento etc.) E resultado negativo ou inconclusivo em pelo menos uma TORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV ou HSV) em amostra do RN ou da mãe (durante a gestação) e dois ou mais dos sinais e sintomas em exame de imagem ou clínico. As alterações ultrassonográficas e/ou clínicas mais frequentes identificadas estão apresentadas no Quadro 3 (Brasil, 2017b).

2.8.4 Caso confirmado de infecção congênita sem identificação etiológica

Também serão considerados como casos confirmados, todos os casos suspeitos de RN, criança, feto ou natimorto que possuem exame de imagem com laudo descrevendo dois ou mais sinais e sintomas (em exame de imagem ou clínico) apresentados no quadro 3, com relato de exantema ou febre sem causa definida durante a gestação e sem resultado laboratorial para TORCH+Zika, por falta ou erro na coleta da amostra da mãe ou do RN; ou com resultado laboratorial negativo ou inconclusivo para TORCH+Zika, realizados em amostra da mãe ou do RN, de acordo com os protocolos específicos para cada doença e disponibilidade dos testes (Brasil, 2017b).

2.8.5 Caso provável de infecção congênita sem identificação etiológica

Serão ainda considerados como prováveis, todos os casos suspeitos de RN, crianças, fetos ou natimortos que possuem dois ou mais sinais e sintomas em exame de imagem ou clínico (Quadro 3), de mães sem relato de exantema ou febre sem causa definida durante a gestação E sem resultado laboratorial para TORCH+Zika, por falta ou erro na coleta da amostra da mãe ou do RN; ou com resultado laboratorial negativo ou inconclusivo para TORCH+Zika realizados, em amostra da mãe ou do RN, de acordo com os protocolos específicos para cada doença e disponibilidade dos testes (Brasil, 2017a).

Quadro 3 - Alterações ultrassonográficas e/ou clínicas mais frequentes identificadas em conceitos com Síndrome Congênita da Zika.

Alterações Neurológicas	Dismorfias Faciais	Músculo-articulares	Outras
Microcefalia Microencefalia Alterações da fossa posterior: dismorfismo de vermis cerebelar Ventriculomegalia (leve, moderada, grave) Hidrocefalia Calcificações cerebrais Sinéquias Disgenesia do corpo calos Esquizecefalia Afilamento do córtex Occipital proeminente	Desproporção craniofacial Face plana Microftalmia Retrognatia Hipotelorismo Redundância de pele e couro cabeludo	Posição viciosa das mãos e dos pés - artrogripose	Alteração do volume de líquido amniótico (polidrâmnio)

Fonte: adaptado de Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus da Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS (Brasil, 2017b).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Esse estudo se propõe a descrever as manifestações clínicas de infecção por ZIKV nas gestantes com diagnóstico suspeito ou confirmado que foram acompanhadas no ambulatório especializado multidisciplinar do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados.

3.2 Objetivos Específicos

Determinar a ocorrência de eventos adversos na gravidez dessas pacientes como presença de microcefalia, malformações fetais, abortos e outras possíveis complicações.

Correlacionar os eventos adversos que venham a acontecer no produto da gestação estabelecendo uma relação temporal quanto ao trimestre da gravidez em que ocorreu a infecção.

Realizar diagnóstico diferencial ao realizar exames laboratoriais para TORCH e arboviroses, tais como Dengue e Chikungunya.

4. REFERÊNCIAS

ADAMS WALDORF, K. M.; STENCEL-BAERENWALD, J. E.; KAPUR, R. P.; STUDHOLME, C. *et al.* Fetal brain lesions after subcutaneous inoculation of Zika virus in a pregnant nonhuman primate. **Nat Med**, 22, n. 11, p. 1256-1259, Nov 2016.

AKAZAWA, H. *et al.* Surgical management of hip dislocation in children with arthrogyriposis multiplex congenita. **J Bone Joint Surg Br**, v. 80, n. 4, p. 636-40, Jul 1998.

ALPERT, S. G.; FERGERSON, J.; NOEL, L. P. Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. **Am J Ophthalmol**, 136, n. 4, p. 733-735, Oct 2003.

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.

BARNARD, B. J.; VOGES, S. F. Flaviviruses in South Africa: pathogenicity for sheep. **Onderstepoort J Vet Res**, 53, n. 4, p. 235-238, Dec 1986.

BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-7, Apr 25 2013.

BRASIL. **Portaria nº 1.813, de 11 de novembro de 2015**. SAÚDE, M. D. 2015.

_____. Ministério da Saúde declara fim da Emergência Nacional para Zika e microcefalia. 2017a. Disponível em: < <http://portalms.saude.gov.br/noticias/svs/28348-ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika-e-microcefalia> >. Acesso em: 05 ago 2017.

_____. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: Procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. 2017b. Disponível em: < <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf> >.

_____. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 40 de 2018. 2018. ISSN 9352-7864. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/07/2018-053-Monitoramento-integrado-Semana-Epidemiologica-40-publicacao.pdf> >.

BRASIL, P. *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **N Engl J Med**, v. 375, n. 24, p. 2321-2334, Dec 15 2016.

BURNS, K. F. Congenital Japanese B encephalitis infection of swine. **Proc Soc Exp Biol Med**, 75, n. 2, p. 621-625, Nov 1950.

CABEZAS, C.; GARCÍA, P. Diagnóstico de la infección por el virus zika. **2017**, v. 78, n. 1, p. 5, 2017-05-16 2017. ISSN 1609-9419. Disponível em: < <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/13028> >.

CABRAL, C. M. et al. Clinical-epidemiological description of live births with microcephaly in the state of Sergipe, Brazil, 2015. **Epidemiol Serv Saude**, v. 26, n. 2, p. 245-254, Apr-Jun 2017.

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. 653-60, Jun 2016.

CAO-LORMEAU, V. M. et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. **Emerg Infect Dis**, v. 20, n. 6, p. 1085-6, Jun 2014.

CAROD-ARTAL, F. J. Epidemiology and neurological complications of infection by the Zika virus: a new emerging neurotropic virus. **Rev Neurol**, v. 62, n. 7, p. 317-28, Apr 1 2016.

CARVALHO, F. H. et al. Associated ultrasonographic findings in fetuses with microcephaly because of suspected Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy. **Prenat Diagn**, v. 36, n. 9, p. 882-7, Sep 2016.

CASTRO, M. C. et al. Implications of Zika virus and congenital Zika syndrome for the number of live births in Brazil. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 24, p. 6177-6182, 2018.

CHATURVEDI, U. C.; MATHUR, A.; CHANDRA, A.; DAS, S. K. *et al.* Transplacental infection with Japanese encephalitis virus. **J Infect Dis**, 141, n. 6, p. 712-715, Jun 1980.

CHEN, L. H.; WILSON, M. E. Dengue and chikungunya infections in travelers. **Curr Opin Infect Dis**, v. 23, n. 5, p. 438-44, Oct 2010.

COYNE, C. B.; LAZEAR, H. M. Zika virus - reigniting the TORCH. **Nat Rev Microbiol**, v. 14, n. 11, p. 707-715, Nov 2016.

DE OLIVEIRA, W. K.; DE FRANÇA, G. V. A.; CARMO, E. H.; DUNCAN, B. B. *et al.* Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. **The Lancet**, 390, n. 10097, p. 861-870, 2017.

EICKMANN, S. H. et al. [Zika virus congenital syndrome]. **Cad Saude Publica**, v. 32, n. 7, Jul 21 2016.

EICKMANN, S. H. et al. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, 2016.

FANTINATO, F. F. S. T. et al. Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 683-690, 2016.

FARIA, N. R. et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. **Science**, v. 352, n. 6283, p. 345-9, Apr 15 2016.

FAYE, O. et al. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. **Virology**, v. 10, p. 311, Oct 22 2013.

FIOCRUZ. Pesquisa mostra impactos sociais do vírus zika. 2018. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-mostra-impactos-sociais-do-virus-zika>>. Acesso em: 04/12/2018.

GULLAND, A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. **BMJ**, v. 352, p. i657, Feb 2 2016.

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

JULANDER, J. G.; WINGER, Q. A.; RICKORDS, L. F.; SHI, P. Y. *et al.* West Nile virus infection of the placenta. **Virology**, 347, n. 1, p. 175-182, Mar 30 2006.

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.

LOWE, R. et al. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications. **Int J Environ Res Public Health**, v. 15, n. 1, Jan 9 2018.

MARQUES, V. M. et al. Neurological Complications of Congenital Zika Virus Infection. **Pediatr Neurol**, v. 91, p. 3-10, Feb 2019.

MATHUR, A.; ARORA, K. L.; CHATURVEDI, U. C. Congenital infection of mice with Japanese encephalitis virus. **Infect Immun**, 34, n. 1, p. 26-29, Oct 1981.

MELO, A. S. et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. **JAMA Neurol**, v. 73, n. 12, p. 1407-1416, Dec 1 2016.

MINER, J. J.; CAO, B.; GOVERO, J.; SMITH, A. M. *et al.* Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. **Cell**, 165, n. 5, p. 1081-1091, May 19 2016.

MOREIRA-SOTO, A. et al. Exhaustive TORCH Pathogen Diagnostics Corroborate Zika Virus Etiology of Congenital Malformations in Northeastern Brazil. **mSphere**, v. 3, n. 4, Aug 8 2018.

MOREIRA, J. et al. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. **Clin Microbiol Infect**, v. 23, n. 5, p. 296-305, May 2017.

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.

MUSSO, D.; NILLES, E. J.; CAO-LORMEAU, V. M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. **Clin Microbiol Infect**, v. 20, n. 10, p. O595-6, Oct 2014.

NEU, N.; DUCHON, J.; ZACHARIAH, P. TORCH Infections. **Clinics in Perinatology**, v. 42, n. 1, p. 77-103, 2015.

PATHOLOGY, S. N. Chikungunya virus & Zika viruses. 2015. Disponível em: <<http://protocols.sonichealthcare.com/shared/IP625.pdf>>. Acesso em: 20/12/2015.

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.

PIRES, P. et al. Neuroimaging findings associated with congenital Zika virus syndrome: case series at the time of first epidemic outbreak in Pernambuco State, Brazil. **Childs Nerv Syst**, v. 34, n. 5, p. 957-963, May 2018.

PLATT, D. J.; MINER, J. J. Consequences of congenital Zika virus infection. **Curr Opin Virol**, v. 27, p. 1-7, Dec 2017.

RABE, I. B. et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 21, p. 543-6, Jun 3 2016.

ROBERT, S. L. et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Disease journal**, v. 14, n. 8, p. 1232, 2008.

ROUNDY, C. M. et al. Lack of evidence for Zika virus transmission by Culex mosquitoes. **Emerg Microbes Infect**, v. 6, n. 10, p. e90, Oct 18 2017.

SARNO, M. et al. Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 50, n. 6, p. 717-722, Dec 2017.

SIDDHARTHAN, V.; VAN WETTERE, A. J.; LI, R.; MIAO, J. et al. Zika virus infection of adult and fetal STAT2 knock-out hamsters. **Virology**, 507, p. 89-95, Jul 2017.

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

STEGMANN, B. J.; CAREY, J. C. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. **Curr Womens Health Rep**, v. 2, n. 4, p. 253-8, Aug 2002.

SULKIN, S. E.; SIMS, R.; ALLEN, R. Studies of Arthropod-Borne Virus Infections in Chiroptera. II. Experiments with Japanese B and St. Louis Encephalitis Viruses in the Gravid Bat. Evidence of Transplacental Transmission. **Am J Trop Med Hyg**, 13, p. 475-481, May 1964.

TRAVASSOS DA ROSA, A. et al. **Arbovirus research in the Brazilian Amazon**. 1989.

TRIUNFOL, M. A new mosquito-borne threat to pregnant women in Brazil. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 2, p. 156-7, Feb 2016.

VAN DER EIJK, A. A. et al. Miscarriage Associated with Zika Virus Infection. **N Engl J Med**, v. 375, n. 10, p. 1002-4, Sep 8 2016.

VAN DER LINDEN, V. et al. Congenital Zika syndrome with arthrogyriposis: retrospective case series study. **BMJ**, v. 354, p. i3899, Aug 9 2016.

VAN DER LINDEN, V. et al. **Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil**. 2016.

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.

VENTER, M.; HUMAN, S.; VAN NIEKERK, S.; WILLIAMS, J. *et al.* Fatal neurologic disease and abortion in mare infected with lineage 1 West Nile virus, South Africa. **Emerg Infect Dis**, 17, n. 8, p. 1534-1536, Aug 2011.

WHO. Arboviruses and human disease : report of a WHO scientific group. p. 84, 1967. Disponível em: < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40664> >. Acesso em: 29 jan 2019.

_____. Arthropod-borne and rodent-borne viral diseases : report of a WHO scientific group. 1983. Disponível em: < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39922> >.

_____. Situation report: Zika virus, microcephaly, Guillain-Barré syndrome. 2016a. Disponível em: < <http://www.who.int/iris/handle/10665/250724> >.

_____. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations., 2016b. Disponível em: < [https://www.who.int/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations) >.

YUN, S. I.; LEE, Y. M. Zika virus: An emerging flavivirus. **J Microbiol**, v. 55, n. 3, p. 204-219, Mar 2017.



A pedido do autor o Apêndice - Manuscrito foi retirado do pdf.

6. CONCLUSÕES

Ao descrever a clínica da Zika em gestantes foi possível observar que apesar dos sinais e sintomas clínicos serem brandos no adulto as consequências podem ser graves para o concepto, causando desde lesões congênitas e até mesmo a morte. O impacto da Síndrome Congênita da Zika é grande do ponto de vista social e econômico, podendo trazer mudanças até mesmo no comportamento reprodutivo, sendo mais um fator para os casais adiarem o planejamento da gestação. Em nosso estudo houve queda significativa de casos novos de gestantes com suspeita clínica de Zika no ano de 2017, semelhante ao que aconteceu em outras regiões do Brasil. Contudo, apesar da amostra ser relativamente menor do que a de outros estudos semelhantes foi representativa da realidade do estado de Mato Grosso do Sul e apresentou resultados semelhantes a de outras pesquisas no país. Foi possível acompanhar a sintomatologia na gestante e a dificuldade de diagnóstico, principalmente nos casos assintomáticos. A diversidade de sinais clínicos foi semelhante a outros agentes etiológicos de TORCH e outras arboviroses. O ZIKV compõe com DENV e CHIKV o grupo de doenças arbovirais endêmicas no Brasil causadoras de morbimortalidade. E, é necessário o acompanhamento longitudinal de gestantes e de crianças expostas ao ZIKV para determinar se há outras consequências da infecção durante a infância, sendo necessários mais estudos.

7. ANEXOS

7.1 ANEXO I – Parecer consubstanciado da CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência e fatores de riscos associados a alterações congênitas decorrentes da infecção pelo vírus da Zika em Gestantes do Estado do Mato Grosso do Sul

Pesquisador: JULIO HENRIQUE ROSA CRODA

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 3

CAAE: 56985716.3.0000.5160

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UFGD-MS

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
Stanford University

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.838.622

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO

Zika vírus (ZIKV) tem sido reconhecido como um flavivirus emergente, transmitido por mosquitos, desde que surtos foram descritos em 2007 e 2014. O vírus Zika recebeu a mesma denominação do local de origem de sua identificação em 1947, após detecção em macacos sentinelas para monitoramento da febre amarela, na floresta Zika, em Uganda. Este vírus, juntamente com os vírus da dengue (DENV) e do chikungunya (CHIKV), tem se tornado uma ameaça à saúde pública global. A infecção típica por ZIKV causa uma doença auto limitante similar a dengue, caracterizada por exantema, febre baixa, conjuntivite, artralgia e há evidências de que está relacionado com o aumento nas taxas de síndrome de Guillain-Barré. No Brasil, casos de doença exantemática aguda foram descritas em diferentes regiões desde o final de 2014 e, em abril de 2015, o ZIKV foi identificado como o agente etiológico. Em maio de 2015, o Ministério da Saúde reconheceu a circulação do ZIKV no Brasil, sendo confirmada por meio de exames laboratoriais, em 18 unidades da federação, distribuídas nas cinco regiões do país. Embora a primeira evidência de infecção humana pelo vírus Zika tenha ocorrido em 1952, a comunidade internacional somente passou a

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521

UF: DF **Município:** BRASILIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

reconhecer o potencial epidêmico do vírus Zika a partir de 2005 e principalmente após o surto de 2007 na Oceania. Estudos filogenéticos demonstraram uma similaridade da cepa que emergiu no Brasil das que foram isoladas de pacientes com a doença na Polinésia Francesa e que se espalhou entre as ilhas do Pacífico. A disseminação do ZIKV representa um desafio adicional para os sistemas de saúde pública, particularmente devido ao risco de transmissão concomitante da DENV e CHIKV pelos mesmos vetores, os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, os quais estão abundantemente espalhados em regiões de clima tropical e subtropical. O modo mais importante de transmissão do vírus Zika é por meio da picada do mosquito *Aedes aegypti*, o principal vetor urbano das três doenças. Em relação às demais vias de transmissão, a identificação do vírus em líquido amniótico é que tem a maior importância devido ao risco de dano ao embrião. A identificação do vírus na urina, leite materno, saliva e sêmen pode ter efeito prático apenas no diagnóstico da doença, embora existam relatos recentes de transmissão sexual do. Após a epidemia nas regiões do Pacífico, ficou clara a transmissão via transplacentária e perinatal, e associado a esta transmissão tem sido relatados casos graves de microcefalia, os quais vêm ganhando cada vez mais destaque, uma vez que evidências continuam sendo adicionadas nos diferentes estudos que vêm sendo publicados. Antes da atual epidemia, nenhum estudo havia observado esta relação, e agora um significativo número de mulheres grávidas e recém-nascidos estão sendo monitoradas no Brasil, Colômbia e outros países da América do Sul, para as anormalidades do sistema nervoso central dessas crianças. ZIKV vem sendo detectado nos recém-nascidos, placenta e cordão umbilical, bem como em mulheres grávidas por RT-PCR. Em 28 de novembro de 2015, com base nos resultados preliminares de investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais, foi divulgada a identificação do Zika vírus em líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba com histórico de doença exantemática durante a gestação e fetos com microcefalia, e também no tecido de um recém-nascido com microcefalia que evoluiu para óbito no estado do Ceará. Esse fato fez com que o Ministério da Saúde reconhecesse a relação entre o aumento na prevalência de microcefalias no Brasil com a infecção pelo vírus Zika durante a gestação, alterando a classificação desse evento para potencial Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). As microcefalias, como as demais anomalias congênitas, são definidas como alterações de estrutura ou função do corpo que estão presentes ao nascimento e são de origem pré-natal. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e literatura científica internacional, a microcefalia é uma anomalia em que o Perímetro Cefálico (PC) é menor que dois (2) ou mais desvios-padrão (DP) do que a referência para o sexo, à idade ou tempo de gestação. A medida do PC é um dado clínico fundamental no atendimento pediátrico, pois podem constituir-se

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

na base do diagnóstico de um grande número de doenças neurológicas e para isso os médicos e outros profissionais de saúde devem estar familiarizados com as doenças mais frequentes que produzem a microcefalia e devem conhecer os padrões de normalidade para o crescimento do crânio. Além da microcefalia, a infecção pelo ZIKV também está relacionada à síndrome neurológica de Guillain-barré. Estes recentes achados implicam na urgente necessidade de desenvolvimento de medidas preventivas e de controle da doença, principalmente no que diz respeito a mulheres gestantes, proporcionando estratégias para reduzir novas infecções deste arbovírus e também, esclarecimentos e compreensão sobre seu impacto real na saúde humana.

HIPÓTESE

Nossa hipótese é que as mulheres grávidas têm uma exacerbada resposta inflamatória para o ZIKV que contribuem para a patogênese fetal. Além disso, acreditamos que essa resposta poderia ser ampliada pela exposição anterior ao vírus da dengue altamente relacionado (DENV), que tem uma distribuição geográfica sobreposta no Brasil.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de coorte com gestantes que apresentem exantema cutâneo por menos de 7 dias, ou que tenham fetos com alterações no sistema nervoso central, diagnosticados por ultrassom, com suspeita clínica de infecção pelo ZIKV na região da Grande Dourados e encaminhadas ao Hospital Universitário de Dourados. Além disso, também iremos acompanhar os recém-nascidos até 1 ano para verificar alterações mínimas.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A População de estudo será composta de mulheres e gestantes, não indígenas e acima de 18 anos, com suspeita de infecção por Zika Vírus (ZIKV) encaminhadas para atendimento no Hospital Universitário da Grande Dourados (HUGD) no período de 30 de abril de 2016 a 30 de abril de 2019. Após triagem sorológica as pacientes serão divididas nos seguintes grupos: 1: mulheres não gestantes não infectadas pelo ZIKV2: mulheres não gestantes infectadas pelo ZIKV3: mulheres gestantes não infectadas pelo ZIKV4: mulheres gestantes infectadas pelo ZIKV.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Mulheres menores de 18 anos; Indígenas; Homens.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo principal é definir a resposta imune celular para o ZIKV e identificar vias inflamatórias que conduzam a patogênese do ZIKV durante a gravidez.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Determinar a incidência das alterações congênitas relacionadas a infecção pelo ZIKV;
2. Identificar os fatores de riscos associados a alterações congênitas;
3. Correlacionar a carga viral e a resposta imune do hospedeiro com as alterações congênitas;
4. Monitorar a situação epidemiológica das complicações envolvendo gestantes e recém-nascidos potencialmente associados à infecção pelo ZIKV na região da Grande Dourados;
5. Estabelecer protocolo para triagem de gestantes que apresentem sintomas característicos de infecção por ZIKV, bem como a coleta de amostras para o diagnóstico laboratorial;
6. Desenvolver uma rede de apoio ao diagnóstico laboratorial do ZIKV englobando o processamento, recebimento e envio de amostras;
7. Padronizar técnicas de diagnóstico laboratorial, molecular por RT-PCR e imunológico, do ZIKV;
8. Diagnosticar o ZIKV por RT-PCR no soro e urina de gestantes, bem como na placenta, e cordão umbilical de recém-nascidos com alterações no sistema nervoso central;
9. Determinar a carga do ZIKV por RT-PCR nas diferentes matrizes biológicas (urina, soro, placenta e cordão umbilical);
10. Comparar a sensibilidade e especificidade das técnicas moleculares e imunológicas nos diferentes estágios da infecção pelo ZIKV;
11. Avaliar a resposta imunológica desencadeada na infecção pelo o ZIKV avaliando células polimorfonucleares do sangue periférico de gestantes bem como perfil transcricional destas células.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

A participação poderá acarretar pequenos riscos à saúde, como pequeno desconforto ou hematomas na região da punção relacionada à colheita de sangue e risco psicológico decorrente da aplicação do questionário e do diagnóstico da infecção pelo Zika vírus. Todas as gestantes incluídas no estudo será acompanhada através de um atendimento psicossocial no mesmo dia do atendimento médico para minimizar o impacto psicológico do diagnóstico. A participação no

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

estudo não acarretará custos para o participante e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Os riscos serão minimizados através do treinamento adequado da equipe de coleta de sangue através das recomendações do CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) e normas de biossegurança, após a higienização das mãos e antissepsia do local da punção. Iremos arcar com possíveis ressarcimentos e indenizações decorrentes dessa pesquisa.

BENEFÍCIOS

O conhecimento gerado através da participação dos pacientes no estudo pode melhorar o tratamento e diagnóstico para pessoas com ZIKV no futuro. A participação oferecerá benefícios uma vez que serão realizados exames laboratoriais complementares confirmatórios para infecção pelo ZIKV, além de um acompanhamento mensal das pacientes e das crianças com alterações neurológicas, os quais serão disponibilizados ao paciente através dos serviços especializados do HU.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TRATA-SE DE ANÁLISE DE RESPOSTA AO PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP Nº 1.718.905.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

TRATA-SE DE ANÁLISE DE RESPOSTA AO PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP Nº 1.718.905:

1. Quanto ao Projeto Detalhado, "Projeto_ZIKA.doc":

i. No item 2, Justificativa, lê-se: "Para a realização deste projeto será utilizado o Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde sob a coordenação do Professor Dr. Julio Henrique Rosa Croda".

ii. No item 5.4, Diagnostico molecular, lê-se: "Utilizando a metodologia padronizada e aplicada no Laboratório de Virologia Molecular da Fiocruz Paraná, instituição parceira desse projeto".

iii. No item 5.4, Diagnostico imunológico, lê-se: "A análise da resposta imunológica celular pela combinação de técnicas de perfis transcricionais e citometria de massa (CyTOF), a serem realizadas em parceria com a Universidade de Stanford, Estados Unidos, pela professora Catherine

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

Blish".

Diante do exposto:

1.1. Solicita-se apresentar ou esclarecer o acordo firmado entre as instituições participantes, contemplando formas de operacionalização, compartilhamento e utilização do material biológico humano armazenado em Biorrepositório, inclusive a possibilidade de dissolução futura da parceria e a consequente partilha e destinação dos dados e materiais armazenados. Ressalta-se que é necessário explicitar o tipo e a quantidade dos materiais compartilhados, informando sua destinação após a utilização (Itens 13 e 13.I, Resolução CNS nº 441 de 2011).

RESPOSTA: Um documento foi redigido (Termo de acordo entre as instituições envolvidas no armazenamento e análise de amostras biológicas em biorrepositório), assinado por ambas as instituições envolvidas e anexado no sistema contemplando todos os pontos acima destacados.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.2. No caso de pesquisa envolvendo mais de uma instituição (sendo uma delas estrangeira) e caso as amostras sejam armazenadas fora do país, solicita-se apresentar documento garantindo ao pesquisador e à instituição brasileiros o direito ao acesso e utilização do material biológico humano armazenado no exterior (e não apenas das amostras depositadas pelo pesquisador), em atenção à normativa brasileira, em especial, ao item 14 da Resolução CNS nº 441 de 2011 e à Portaria MS nº 2.201 de 2011, capítulo IV, seção I, artigos 11 e 12. RESPOSTA: Um documento foi redigido (Termo de acordo entre as instituições envolvidas no armazenamento e análise de amostras biológicas em biorrepositório), assinado por ambas as instituições envolvidas e anexado no sistema contemplando todos os pontos acima destacados.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.3. Quanto ao orçamento do estudo:

i. No item Cronograma de custo do projeto lê-se: "Custo total: 2480,05".

ii. No documento Informações Básicas do Projeto, intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_678283.pdf" lê-se: Total em R\$ 373.000,00.

iii. No documento "orcamento.docx", não há referência ao custo total do projeto.

Diante do exposto:

1.3.1. Solicitam-se esclarecimentos quanto ao custo real do projeto, que seja apresentado

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

orçamento financeiro detalhado, que especifique TODOS os recursos, fontes e destinação, podendo-se citar: despesas referentes à infraestrutura, custo por procedimento e análise realizadas no estudo, despesas com material de escritório. Ainda que o pesquisador entenda que não será necessário obter ou disponibilizar recursos para a realização do estudo, deve-se informar o valor necessário que cada procedimento e etapa do estudo gerará (mesmo que de fato o pesquisador não arque com tais gastos), como por exemplo, gasto com profissionais da área, exames, gastos com material de escritório, previsão de ressarcimento dos participantes de pesquisa, entre outros (Item 3.3.e da Norma Operacional nº 001 de 2013).

1.3.1.1. Adicionalmente, solicita-se que seja feita correção nos documentos Informações Básicas do Projeto, Projeto Detalhado e Orçamento.

RESPOSTA: Realizado as correções recomendadas com as informações do orçamento financeiro detalhado em todos os documentos (Páginas 1, 16 e 18 do projeto detalhado).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de não gestante, intitulado "TCLE_Naogestantes.doc":

2.1. Solicita-se que seja realizada uma revisão ortográfica em todo o TCLE, conforme as normas gramaticais de português, tornando, desta forma, o texto mais claro, objetivo e de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa (Itens II.23 e IV.1.b, da Resolução CNS nº 466 de 2012). Além disso, solicita-se esclarecer os termos técnicos de difícil entendimento como: tromboflebite na veia puncionada, celulite local, punção acidental de outras estruturas anatômicas circunvizinhas como artéria e nervo, entre outros.

RESPOSTA: Realizado a revisão ortográfica conforme recomendado. Os termos técnicos citados não estão descritos no TCLE_Naogestantes, no entanto outros termos técnicos descritos foram esclarecidos nessa nova revisão: exantema (linha 29), micção (linha 44), hematomas e hiperemia (linha 97).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.2. Na página 01 de 03 lê-se: "Se você aceitar fazer parte do estudo, rubrique todas as paginas e assine ao final deste documento, que está impresso em duas vias, sendo que uma delas é sua e a outra pertence à PESQUISADORA (Destaque Nosso) responsável". Solicita-se substituir o termo "PESQUISADORA" por "PESQUISADOR" (Destaque Nosso).

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

RESPOSTA: Realizado a correção recomendada (linha 16).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.3. Solicita-se que os termos "paciente" e "sujeito" sejam substituídos pelo termo "participante da pesquisa" ao longo do texto do TCLE (com exceção do título do estudo), conforme definição disposta no item II.10 da Resolução CNS nº 466 de 2012.

RESPOSTA: Realizado as substituições recomendadas (linhas: 25,27,56 e 80).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.4. Solicita-se que conste em ambas as vias do TCLE o endereço da instituição responsável pela pesquisa, bem como o horário em que o participante poderá entrar em contato (da instituição e EMERGENCIAL) (Item IV.5.d da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: As informações requisitadas encontram-se no rodapé de todas as páginas e de ambas as vias do TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.5. Solicita-se a retirada do trecho da página 2 de 3 onde se lê: "O benefício da sua participação na referida pesquisa é a realização sem ônus para o SUS ou para o seu plano de saúde privado dos exames laboratórios descritos a seguir: hemograma, enzimas hepáticas e outros testes que serão disponibilizados para você/Sra. e para a equipe de saúde que faz o seu acompanhamento. Independente dos resultados dos exames, você/Sra. terá um acompanhamento multidisciplinar de médicos de diferentes especialidades, psicólogos e assistentes sociais durante o período de 1 ano para avaliar e sanar quaisquer eventuais danos que a infecção possa vir a causar em você.". Os procedimentos do estudo não podem ser apresentados como benefícios, solicita-se informar os reais benefícios da pesquisa para o participante.

RESPOSTA: Realizado a retirada do trecho e feita as devidas modificações segundo as recomendações (linha 88-95).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.6. Na página 2 de 3 lê-se: "Os dados gerados a partir de análises das amostras de urina e sangue (detecção do vírus e avaliação da resposta imune) serão associados apenas com um número de estudo e nenhuma informação de identificação adicional será fornecida no intuito de preservar o sigilo individual dos pacientes". Solicita-se assegurar que os dados e documentos

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

serão anonimizados antes de serem encaminhados pela equipe médica responsável pelos cuidados do participante do estudo para qualquer outra instância, SEJA PARA O PATROCINADOR OU OUTROS PESQUISADORES (Itens III.2.i e IV.3.e da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Todo o parágrafo foi reformulado deixando claro a não identificação da participante da pesquisa para os demais membros da equipe de pesquisadores (linha 76-87).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da gestante, intitulado "TCLE_Gestantes.doc":

3.1. Solicita-se que seja realizada uma revisão ortográfica em todo o TCLE, conforme as normas gramaticais de português, tornando, desta forma, o texto mais claro, objetivo e de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa (Itens II.23 e IV.1.b da Resolução CNS nº 466 de 2012). Além disso, solicita-se esclarecer termos de difícil entendimento.

RESPOSTA: Realizado a revisão ortográfica conforme recomendado. Os termos técnicos citados não estão descritos no TCLE_Gestantes, no entanto outros termos técnicos descritos foram esclarecidos nessa nova revisão: exantema (linha 29), micção (linha 42), hematomas e hiperemia (linha 105).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3.2. Na página 01 de 03 lê-se: "Se você aceitar fazer parte do estudo, rubrique todas as paginas e assine ao final deste documento, que está impresso em duas vias, sendo que uma delas é sua e a outra pertence à PESQUISADORA (Destaque Nosso) responsável". Solicita-se substituir o termo "PESQUISADORA" por "PESQUISADOR" (Destaque Nosso).

RESPOSTA: Realizado a correção recomendadas (linha 16).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3.3. Solicita-se que os termos "paciente" e "sujeito" sejam substituídos pelo termo "participante da pesquisa" ao longo do texto do TCLE (com exceção do título do estudo), conforme definição disposta no item II.10 da Resolução CNS nº 466 de 2012.

RESPOSTA: Realizado as substituições recomendadas (linhas: 25,27,68 e 88).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

3.4. Solicita-se que conste em ambas as vias do TCLE o endereço da instituição responsável pela pesquisa, bem como o horário em que o participante poderá entrar em contato (da instituição e EMERGENCIAL) (Item IV.5.d da Resolução CNS nº 466 de 2012). RESPOSTA: As informações requisitadas encontram-se no rodapé de todas as páginas e de ambas as vias do TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3.5. Solicita-se a retirada do trecho da página 2 de 3 onde se lê: "O benefício da sua participação na referida pesquisa é a realização sem ônus para o SUS ou para o seu plano de saúde privado dos exames laboratórios descritos a seguir: hemograma, enzimas hepáticas e outros testes que serão disponibilizados para você/Sra. e para a equipe de saúde que faz o seu acompanhamento. Independente dos resultados dos exames, você/Sra. e o seu bebê terão um acompanhamento multidisciplinar de médicos de diferentes especialidades, psicólogos e assistentes sociais durante o período de 1 ano para avaliar e sanar quaisquer eventuais danos que a infecção possa vir a causar em você e no seu recém nascido.". Os procedimentos do estudo não devem ser apresentados como benefícios, solicita-se informar os reais benefícios da pesquisa para o participante.

RESPOSTA: Realizado a retirada do trecho e feita as devidas modificações segundo as recomendações (linha 94-103).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3.6. Na página 1 de 3 lê-se: "Nos casos das gestantes, independente de apresentarem o exame de biologia molecular positivo ou negativo para o Zika vírus, no momento do parto e/ou cesárea serão coletados, pela equipe médica responsável pelo procedimento, 2 fragmentos de placenta, 2 fragmentos de cordão umbilical (de 1 cm2 cada) e o sangue do cordão umbilical, os quais serão encaminhados para análise histológica e molecular. Essa etapa é fundamental para verificar se houve a infecção do recém-nascido pelo Zika durante a gestação.".

Assim:

3.6.1. Solicitam-se esclarecimentos quanto ao destino das amostras coletadas do cordão umbilical, placenta e sangue do cordão umbilical ao final das análises (exames) realizadas no estudo, isto é, deve-se esclarecer se as amostras serão ou não destruídas (Resolução CNS nº 441 de 2011 e Portaria MS nº 2.201 de 2011). RESPOSTA: As informações foram esclarecidas e adicionadas no parágrafo (linha 57-61).

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3.6.2. Deve ser assegurado no TCLE o acompanhamento e a assistência: (a) das participantes que engravidarem, (b) das parceiras grávidas dos participantes, quando for o caso e (c) do concepto, se for o caso, durante o tempo que for necessário. Solicita-se adequação (itens III.2.r e V.6 da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Consta no TCLE o acompanhamento do concepto dessas gestantes participantes da pesquisa (linha 96-103).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4. Quanto à formação de biorrepositório:

4.1. Uma vez que haverá envio de amostra biológica para o exterior, ESSA ETAPA do estudo enquadra-se como um biorrepositório (independente de sua destruição logo após a análise), pois haverá COLETA E ARMAZENAMENTO de amostras biológicas para análise em laboratório central no EXTERIOR. Sendo assim, solicita-se incluir nos TCLE o pedido de consentimento para coleta, depósito, armazenamento e utilização do material biológico humano no exterior. Adicionalmente, solicita-se a adequação, à Resolução CNS nº 441 de 2011, em todos os documentos que possuem a informações de armazenamento de amostra biológica no projeto (Itens 1.II e 2.II, da Resolução CNS nº 441 de 2011). RESPOSTA: Realizado as inclusões nos TCLE : TCLE_Naogestantes (linhas 48-52); TCLE_Gestantes (linhas 46-48).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4.2. Solicita-se que conste nos TCLE que o participante da pesquisa será informado sobre perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do Biobanco ou do Biorrepositório, quando for o caso (Item 8 da Resolução CNS nº 441 de 2011).

RESPOSTA: Realizado as inclusões nos TCLE : TCLE_Naogestantes (linhas 48-52); TCLE_Gestantes (linhas 46-48).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4.3. Solicita-se que seja inserido na Plataforma Brasil o compromisso da instituição destinatária no exterior quanto à vedação do patenteamento e da utilização comercial do material biológico humano armazenado em Biorrepositório (Item 16 da Resolução CNS nº 441 de 2011; Item 3,

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

tópico DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO HUMANO EM BIORREPOSITÓRIO (ATRELADO A UM PROJETO DE PESQUISA ESPECÍFICO), Anexo II, da Norma Operacional CNS nº 001 de 2013).

RESPOSTA: Um documento foi redigido (Termo de acordo entre as instituições envolvidas no armazenamento e análise de amostras biológicas em biorrepositório), assinado por ambas as instituições envolvidas e anexado no sistema contemplando todos os pontos acima destacados.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4.4. Solicita-se apresentar declaração garantindo que a transferência do material biológico humano armazenado entre Biobancos ou Biorrepositórios, da própria ou de outra instituição, será comunicada ao participante da pesquisa, sempre que possível ou, na impossibilidade, será apresentada justificativa ao Sistema CEP/CONEP (Item 7 da Resolução CNS nº 441 de 2011).

RESPOSTA: A declaração foi redigida (anexada na plataforma) e será assinada pela participante da pesquisa antes da transferência de seu material biológico (DECLARAÇÃO DE COMUNICAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE MATERIAL BIOLÓGICO).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4.5. O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos. Solicita-se explicitar no projeto de pesquisa e no cronograma por quanto tempo as amostras biológicas serão armazenadas (Item 12 da Resolução CNS nº 441 de 2011).

RESPOSTA: As amostras serão armazenadas por um período de 5 anos após o término das análises, esta informação foi adicionada no projeto (linhas 237-239) e no cronograma.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_678283.pdf	21/11/2016 10:53:09		Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_de_acordo_biorrepositorio_portugues.pdf	21/11/2016 10:50:40	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_de_acordo_biorrepositorio_ingles.pdf	21/11/2016 10:50:18	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Outros	Resposta_CONEP.docx	21/11/2016 10:42:16	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Orçamento	orcamento_CONEP.docx	21/11/2016 10:40:49	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Naogestantes_CONEP.doc	21/11/2016 10:40:27	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Gestantes_CONEP.doc	21/11/2016 10:40:01	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_ZIKA_CONEP.doc	21/11/2016 10:37:45	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_final.pdf	29/07/2016 14:22:06	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
Outros	Acordo_Stanford_portugues_word.doc	29/07/2016 13:47:13	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
Outros	Acordo_Stanford_word.docx	28/07/2016 20:12:47	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
Outros	Resolucao_aprovacao_do_projeto_FCS_UFGD_word.doc	28/07/2016 20:06:53	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
Outros	Aprovacao_comite_de_pesquisa_HU_word.doc	28/07/2016 20:06:13	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso_HU_word.docx	28/07/2016 20:05:39	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
Outros	Autorizacao_laboratorio_HU_word.doc	28/07/2016 20:05:07	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
Outros	Autorizacao_PAGO_word.doc	28/07/2016 20:04:30	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
Cronograma	cronograma_Zika.docx	13/06/2016	JULIO HENRIQUE	Aceito

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.838.622

Cronograma	cronograma_Zika.docx	18:41:33	ROSA CRODA	Aceito
Outros	Questionario.pdf	08/06/2016 00:45:46	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Outros	Acordo_Stanford.pdf	08/06/2016 00:37:38	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Resolucao_aprovacao_do_projeto_FCS_UFGD.pdf	08/06/2016 00:35:37	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aprovacao_comite_de_Pesquisa_HU.pdf	08/06/2016 00:34:48	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Compromissos_Resultados_da_Pesquisa.pdf	08/06/2016 00:32:58	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_PAGO.pdf	08/06/2016 00:28:43	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_laboratorio_HU.pdf	08/06/2016 00:28:06	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_compromisso_HU.pdf	08/06/2016 00:22:20	Silvana Beutinger Marchioro	Aceito

Situação do Parecer:

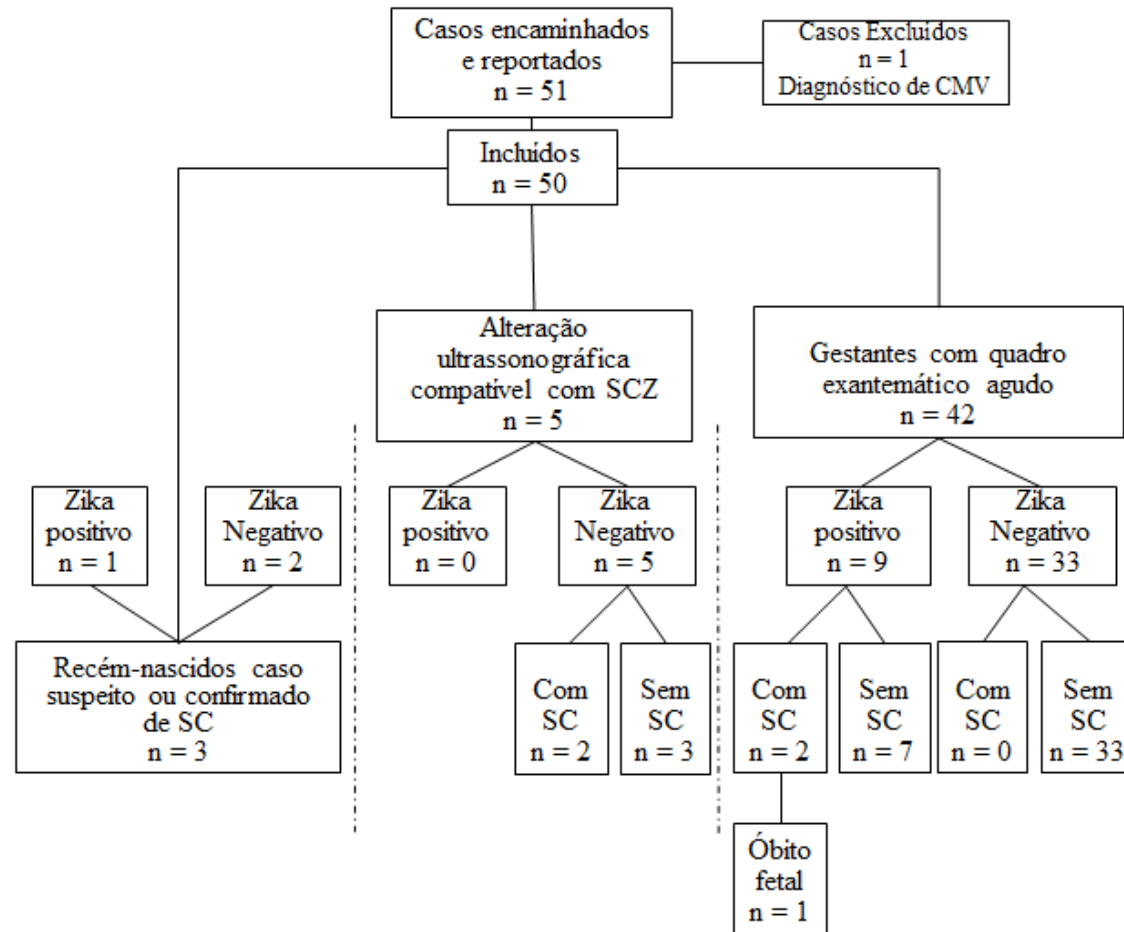
Aprovado

BRASILIA, 28 de Novembro de 2016

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

7.2 ANEXO II - Fluxograma dos atendimentos realizados no Ambulatório Especializado para o Enfrentamento da Epidemia de Zika (GestaZika).



7.3 ANEXO III - Demonstrativo sociodemográfico das 50 gestantes atendidas no Serviço Especializado de Atendimento a Gestantes com Suspeita de Zika.

Grupo Etário (na data da entrevista)	N=50	%	p
de 15 a 19 Anos	1	2,0	
de 20 a 24 Anos	16	32,0	
de 25 a 29 Anos	13	26,0	0,4860
de 30 a 34 Anos	17	34,0	
de 35 a 39 Anos	3	6,0	
Cor e Raça			
Branca	26	52,0	
Indígena	3	6,0	
Parda	20	40,0	0,3886
Preta	1	2,0	
Escolaridade			
Analfabeto	1	2,0	
Ensino Fundamental Incompleto (Anos Iniciais)	2	4,0	
Ensino Fundamental Incompleto (Anos Finais)	7	14,0	
Ensino Fundamental	4	8,0	
Ensino Médio Incompleto	6	12,0	0,9401
Ensino Médio	19	38,0	
Ensino Superior Incompleto	3	6,0	
Ensino Superior	6	12,0	
Pós-Graduação	2	4,0	
Município de Residência			
Caarapó	2	4,0	
Deodópolis	1	2,0	
Dourados	44	88,0	
Itaporã	1	2,0	<0,0001
Nova Alvorada do Sul	1	2,0	
Nova Andradina	1	2,0	
Quantas pessoas residem			
Uma pessoa	1	2,0	
Duas pessoas	15	30,0	
Três pessoas	19	38,0	0,0036
Quatro pessoas	8	16,0	

Mais de quatro pessoas	7	14,0	
Renda Familiar Mensal			
Até 2 Salários Mínimos	13	26,0	
De 2 a 4 Salários Mínimos	26	52,0	<0,0001
De 4 a 10 Salários Mínimos	9	18,0	
De 10 a 20 Salários Mínimos	2	4,0	
Grau de parentesco com o companheiro			
Não	50	100,0	1
Sim	0	0,0	
Malformação Congênita			
Não	50	100,0	1
Sim	0	0,0	
Alguém da família com Microcefalia			
Não	49	98,0	1
Sim	1	2,0	
Medicamento de uso contínuo			
Não	40	80,0	0,9999
Sim	10	20,0	
Fuma			
Não	43	86,0	1
Sim	7	14,0	
Drogas ilícitas			
Não	50	100,0	
Sim	0	0,0	1
Sim	0	0,0	
Comorbidades*			
Pressão alta	2	4,0	1
Obesidade	5	10,0	0,9999
Outras doenças metabólicas	1	2,0	1
Cardiopatia crônica	1	2,0	1
Trimestre da gestação			
1º Trimestre	8	16,0	
2º Trimestre	14	28,0	0,5562
3º Trimestre	25	50,0	
Primeira gestação			
Não	30	60,0	0,2031

Sim	20	40,0	
Número de gestações			
Uma	1	3,3	
Duas	15	50,0	
Três	6	20,0	0,4276
Quatro	4	13,3	
Cinco ou mais	4	13,3	
Número de nascidos vivos			
Um	12	41,4	
Dois	9	31,0	
Três	3	10,3	0,8193
Quatro	2	6,9	
Cinco ou mais	3	10,3	
Número de nascidos mortos			
Um	7	23,3	0,9969
Abortos			
Não	22	73,3	
Sim	8	26,7	0,9912
Malformação congênita			
Não	28	93,3	
Sim	2	6,7	0,9999
Realizou Pré-natal			
Não	2	4,0	
Sim	48	96,0	<0,0001
Febre			
Temperatura aferida: de 37,0 a 37,9	2	22,2	
Temperatura aferida: de 38,0 a 38,9	4	44,4	
Temperatura aferida: de 39,0 a 39,9	2	22,2	0,5908
Temperatura aferida: de 41,0 a 41,9	1	11,1	
Cefaleia	20	40,0	0,9214
Mialgias	17	34,0	0,9924
Dor retro-ocular	13	26,0	0,9998
Linfadenopatia/gânglio cervical posterior	2	4,0	1
Conjuntivite/hiperemia conjuntival	11	22,0	0,9999
Exantema	44	88,0	<0,0001

Cabeça/pescoço	3	9,1	
Tronco	18	40,9	
MMSS	15	34,1	0,8544
MMII	5	11,4	
Difuso pelo corpo	3	6,8	
Exantema espalhou	32	72,7	0,0018
Cabeça/pescoço	3	9,4	
Tronco	10	31,3	
MMSS	8	25,0	0,5
MMII	5	15,6	
Difuso pelo corpo	6	18,8	
Prurido	29	58,0	0,1612
Petéquias	1	2,0	1
Náuseas	9	18,0	0,9999
Vômitos	8	16,0	0,9999
Diarreia	2	4,0	1
Dor abdominal	5	10,0	1
Prostração	14	28,0	0,9996
Calafrios	4	8,0	1
Dor de garganta	7	14,0	0,9999
Fadiga	12	24,0	0,9999
Manifestações neurológicas	1	2,0	1
Dor na articulação	10	20,0	0,9999
Acometimento das pequenas articulações	4	40,0	0,3770
Sinovite	2	4,0	1
Edema	8	16,0	0,9999
Vermelhidão	7	14,0	0,9999
Calor	6	12,0	1
Rigidez matinal (+30 min de duração)	2	4,0	1
Dor inflamatória	8	16,0	0,9999
Artrite	3	6,0	1
Medicação (em casa)	23	46,0	0,7600
Melhorou com a medicação	16	32,0	0,9967
Houve descompensação da comorbidade	1	2,0	1

* Outras doenças investigadas diabetes, doença renal crônica, pneumopatias crônicas, hemoglobinopatia, câncer, doença autoimune e doença neuroléptica.