

**MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS: ANTES E APÓS
EPIDEMIA PELO VÍRUS ZIKA**

**SÃO LUÍS, MA
FEVEREIRO – 2018**

ANA PATRICIA BARROS CÂMARA

**MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS: ANTES E APÓS EPIDEMIA PELO
VÍRUS ZIKA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do título de mestre em saúde coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco

Coorientadora: Profa. Dra. Alcione Miranda dos Santos

SÃO LUÍS, MA
FEVEREIRO – 2018

Câmara, Ana Patricia Barros

Microcefalia em recém - nascidos: antes e após epidemia pelo vírus Zika. /Ana Patricia Barros Câmara. – São Luís, 2018.

113f.

Orientadora: Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco

Dissertação (Mestrado em Saúde Pública), Universidade Federal do Maranhão, 2018.

1. Microcefalia. 2. Vírus da Zika. 3. Anomalia Congênita. 4. Recém-nascido.
I. Branco, Maria dos Remédios Freitas Carvalho. II . Título.

**MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS: ANTES E APÓS EPIDEMIA PELO
VÍRUS ZIKA**

ANA PATRICIA BARROS CÂMARA

Dissertação aprovada em _____ de _____ de _____ pela banca examinadora
constituída dos seguintes membros:

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco
Orientadora
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Alcione Miranda dos Santos
Coorientadora
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcos Antônio Barbosa Pacheco
Examinador Externo
Universidade CEUMA

Profa. Dra. Vanda Maria Ferreira Simões
Examinadora Interna
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Fernando Lamy Filho
Suplente
Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

A Deus nosso Senhor, toda a honra e toda a glória. A conquista vem sempre Dele e só é possível se esse for o seu propósito para nossas vidas.

Aos meus pais Patrício e Socorro, por toda dedicação, incentivo, apoio, amor e carinho. Por terem dedicado suas vidas para minha formação pessoal e profissional, e por serem meus maiores incentivadores a buscar novas conquistas. Vocês são a razão da minha vida!

Ao meu esposo Felipe, por todo amor, carinho, atenção, dedicação e companheirismo a mim dispensados na reta final dessa minha caminhada.

Às amigas Poliana Soares e Thais Furtado pela amizade, carinho e apoio, desde quando o mestrado era apenas um sonho, durante todo o percurso até a conclusão! Muito Obrigada!

À minha turma 2016/2018, pelo convívio e aprendizagem. Um agradecimento todo especial às queridas Silmery, Elisa Miranda, Francisca Laura, Francelena e Andressa, pela importante parceria ao longo desses dois anos de mestrado.

À minha querida orientadora, professora Maria dos Remédios, pelo acolhimento, confiança, apoio, incentivo, ensinamentos e cuidados na condução desta orientação. Sempre tão disponível, comprometida, dedicada e competente. Agradeço imensamente por esses dois anos de caminhada e convívio.

À minha coorientadora, professora Alcione Miranda por toda a atenção, apoio e todos os ensinamentos dispensados a mim. Muito obrigada!

Às amigas Carolina Carvalho e Raquel Lessa, por toda a disposição em compartilhar ensinamentos, incentivo e pela incansável paciência com as intercorrências que surgiram ao longo da nossa pesquisa.

A todos os participantes do grupo de pesquisa, coordenado pelo Professor Antônio Augusto e ao grupo de pesquisa coordenado pela Professora Maria dos Remédios, pelas importantes contribuições neste trabalho.

Ao projeto de pesquisa BRISA, que inspira muitos de nossos trabalhos de Conclusão de Curso e a todos que fizeram e ainda fazem parte de sua construção. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento do estudo.

Aos professores e colaboradores do PGSC, pela disposição em compartilhar experiências e ensinamentos. Pela competência e dedicação a este programa e aos alunos.

LISTA DE FIGURA E TABELAS

Figura 1	Fluxogramas amostrais das perdas nas amostras em Ribeirão Preto e São Luís, 2010 e 2016.	58
Tabela 1	Caracterização da amostra dos recém-nascidos em Ribeirão Preto e São Luís, 2010 e 2016.	59
Tabela 2	Distribuição de microcefalia e de microcefalia grave segundo os critérios da INTERGROWTH 21 th e Ministério da Saúde em Ribeirão Preto e São Luís, 2010 e 2016.	59
Tabela 3	Distribuição de microcefalia proporcional e desproporcional em relação ao comprimento e ao peso em Ribeirão Preto e São Luís, 2010 e 2016.	59
Tabela 4	Casos de microcefalia e de microcefalia grave esperados e ocorridos, segundo os critérios da INTERGROWTH 21 th , em Ribeirão Preto e São Luís, 2010 e 2016.	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CHIKV	Vírus Chikungunya
COES	Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública
DENV	Vírus da dengue
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças
ECLAM	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Mal Formação Congênita
EOAE	Exame de Emissões Otoacústicas Evocadas
EP	Estimulação precoce
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
IEC	Instituto Evandro Chagas
IG	Idade gestacional
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PC	Perímetro cefálico
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PNAB	Política Nacional de Atenção Básica
PNAISC	Política Nacional de Atenção Integral
PNPD	Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência
RAS	Rede de Atenção à Saúde
RESP	Registro de Eventos em Saúde Pública

RN	Recém-nascido
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa
SCVZ	Síndrome Congênita pelo vírus Zika
STORCH	Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informação Nacional sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema Nervoso Central
TAN	Triagem auditiva neonatal
TBN	Triagem biológica neonatal
TCC	Tomografia computadorizada de crânio
TON	Triagem ocular neonatal
TRV	Teste do reflexo vermelho
USG	Ultrassonografia
US-TF	Ultrassonografia Transfontanela
ZIKV	Vírus Zika

CAMARA, Ana Patricia Barros, **Microcefalia em recém-nascidos: antes e após epidemia pelo vírus Zika**, 2018, Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 113p.

RESUMO

As microcefalias constituem um achado clínico caracterizado por um perímetro cefálico (PC) inferior ao esperado para idade e sexo (PC menor que -2 desvio padrão abaixo da média). Podem ser identificadas no nascimento (microcefalia congênita) ou após o parto (microcefalia secundária). Quando na microcefalia o crescimento do cérebro não acompanha o crescimento do resto do corpo do recém-nascido (crescimento somático) é então denominada de microcefalia desproporcional e quando o PC for menor que -3 desvio padrão para a idade gestacional e o sexo é caracterizada como uma microcefalia grave. As causas de microcefalia são múltiplas, porém as infecções intrauterinas são mais frequentes, como por exemplo: sífilis, rubéola, citomegalovírus, vírus herpes simples e mais recentemente o vírus Zika (ZIKV). No final de 2015 houve um aumento inesperado no número de microcefalia em recém-nascidos no Brasil, e como principal suspeita a transmissão vertical do ZIKV. Mediante essa situação tivemos como objetivo geral analisar a prevalência de microcefalia, microcefalia grave e microcefalia desproporcional em relação ao peso e comprimento em recém-nascidos em Ribeirão Preto/SP e em São Luís/MA, antes (2010) e após (2016) a epidemia pelo vírus Zika. E como objetivos específicos: estimar a prevalência de microcefalia e de microcefalia grave ao nascer em Ribeirão Preto e em São Luís; comparar a prevalência de microcefalia e de microcefalia grave, de acordo com a proporcionalidade em relação ao comprimento e ao peso do recém-nascido em Ribeirão Preto e em São Luís; e comparar o número de casos de microcefalia e de microcefalia grave esperados com os ocorridos em Ribeirão Preto e em São Luís. Para isso foi realizado um estudo transversal, com dados coletados em maternidades no ano de 2010 (Estudo de Coortes Brasileiras em Ribeirão Preto e São Luís) e em 2016. Para a amostra do estudo em 2010 foram incluídos os recém-nascidos de parto hospitalar de cinco maternidades em Ribeirão Preto e quatro em São Luís, de mães residentes nos municípios em estudo, de janeiro a dezembro. Em 2016 foram coletados os dados nas mesmas maternidades utilizadas no primeiro ano da pesquisa. Foram incluídos todos os nascidos vivos com mais de 500g ou 20 semanas de idade gestacional. As variáveis utilizadas foram sexo, perímetro cefálico, peso, comprimento dos recém-nascidos e a idade gestacional ao nascimento. As variáveis quantitativas categóricas foram apresentadas por

frequências e porcentagens e a normalidade das variáveis numéricas foi verificada pelo teste Shapiro Wilk, análise de Boxplot e histograma; como todas apresentaram distribuição normal foram apresentadas em média e desvio padrão. A medida de proporcionalidade entre o perímetro cefálico e o z-score do comprimento ou peso foi calculada para descobrir se o crescimento da cabeça não acompanhou o crescimento somático. Para o cálculo das estimativas do número de casos esperados de microcefalia e microcefalia grave, utilizou-se a seguinte fórmula: prevalência do número de casos vezes o número de nascidos vivos nos respectivos anos (notificados pelo SINASC) dividido por 100. Nas análises estatísticas comparou-se as prevalências com o teste Qui-quadrado para amostras independentes; para todas as análises foi considerado nível de significância de 5%. Os dados foram analisados no programa STATA®¹⁴. Utilizando os critérios do Ministério da Saúde, em Ribeirão Preto a prevalência de recém-nascidos com microcefalia ao nascimento foi de 3,15% em 2010 e 1,67% em 2016; a prevalência de microcefalia grave foi de 0,75% em 2010 e 0,43% em 2016. Na cidade de São Luís, em 2010, 4,12% nasceram com microcefalia e 0,78% com microcefalia grave; em 2016 a prevalência de microcefalia diminuiu para 1,65% e a de microcefalia grave para 0,32%. Pelo critério da INTERGROWTH ^{21th} a prevalência de microcefalia grave foi maior em 2010 quando comparada com 2016, nas duas cidades em estudo e a queda da prevalência de microcefalia foi mais expressiva em São Luís. Quanto aos recém-nascidos com microcefalia em 2010, 1,57% apresentavam microcefalia desproporcional em relação ao comprimento e 1,80% em relação ao peso na cidade de Ribeirão Preto; em São Luís os valores foram mais elevados, 2,73% em relação ao comprimento e 2,94% em relação ao peso. Observamos que nas duas cidades em estudo o número esperado de casos de microcefalia ao nascimento foi maior que o número total de casos ocorridos. Concluimos que a prevalência de microcefalia e de microcefalia grave foi maior antes da epidemia pelo vírus Zika (2010), comparado com 2016; dentre esses recém-nascidos a maior prevalência foi da microcefalia desproporcional em relação ao crescimento somático nas duas cidades nos períodos estudados e o número de casos que ocorreram em ambas as cidades foi menor que o número de casos esperados.

Palavras-chave: Microcefalia, Zika vírus, Anomalias Congênitas, Recém-nascido.

CAMARA, Ana Patricia Barros, **Microcefalia em recém-nascidos: antes e após epidemia pelo vírus Zika**, 2018, Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 113p.

ABSTRACT

Microcephaly is a clinical finding characterized by a cephalic perimeter (PC) lower than that expected for age and gender (PC less than -2 standard deviation below the mean). They can be identified at birth (congenital microcephaly) or after delivery (secondary microcephaly). When in microcephaly the growth of the brain does not follow the growth of the rest of the body of the newborn (somatic growth) is then denominated disproportional microcephaly and when the PC is less than -3 standard deviation for the gestational age and the sex is characterized like severe microcephaly. The causes of microcephaly are multiple, but intrauterine infections are more frequent, for example: syphilis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus and more recently Zika virus (ZIKV). At the end of 2015 there was an unexpected increase in the number of microcephaly in newborns in Brazil, and as the main suspect the vertical transmission of ZIKV. The objective of this study was to analyze the prevalence of microcephaly, severe microcephaly and disproportionate microcephaly in relation to weight and length in newborns in Ribeirão Preto / SP and in São Luís / MA, before (2010) and after (2016) a epidemic by the Zika virus. And as specific objectives: to estimate the prevalence of microcephaly and severe microcephaly at birth in Ribeirão Preto and São Luís; to compare the prevalence of microcephaly and severe microcephaly according to proportionality in relation to the length and weight of the newborn in Ribeirão Preto and São Luís; and to compare the number of cases of microcephaly and severe microcephaly expected with those occurring in Ribeirão Preto and São Luís. A cross-sectional study was conducted with data collected in maternity hospitals in 2010 (Study of Brazilian Cohorts in Ribeirão Preto and São Luís) and in 2016. For the sample of the study in 2010, the newborns of hospital delivery from five maternity hospitals in Ribeirão Preto and four in São Luís, from mothers residing in the municipalities under study, from January to December were included. In 2016, the data were collected in the same maternities used in the first year of the study. All live births over 500 g or 20 weeks of gestational age were included. The variables used were sex, cephalic perimeter, weight, length of newborns and gestational age at birth. The categorical quantitative variables were presented by frequencies and percentages and the normality of the numerical variables was verified by the Shapiro Wilk test, Boxplot analysis and histogram; as all presented normal distribution were presented in mean and standard

deviation. The measure of proportionality between head circumference and z-score of length or weight was calculated to find out if head growth did not follow somatic growth. In order to calculate the estimated number of expected cases of microcephaly and severe microcephaly, the following formula was used: prevalence of number of cases times the number of live births in the respective years (reported by SINASC) divided by 100. In the statistical analyzes, the prevalences with the Chi-square test for independent samples; for all analyzes a significance level of 5% was considered. The data were analyzed in the program STATA®14. Using the criteria of the Ministry of Health, in Ribeirão Preto the prevalence of newborns with microcephaly at birth was 3.15% in 2010 and 1.67% in 2016; the prevalence of severe microcephaly was 0.75% in 2010 and 0.43% in 2016. In the city of São Luís, in 2010, 4.12% were born with microcephaly and 0.78% with severe microcephaly; in 2016 the prevalence of microcephaly decreased to 1.65% and that of severe microcephaly to 0.32%. According to INTERGROWTH 21st, the prevalence of severe microcephaly was higher in 2010 than in 2016 in the two cities under study and the drop in microcephaly prevalence was more significant in São Luís. As for newborns with microcephaly in 2010, 1, 57% presented disproportionate microcephaly in relation to the length and 1.80% in relation to the weight in the city of Ribeirão Preto; in São Luís the values were higher, 2.73% in relation to the length and 2.94% in relation to the weight. We observed that in the two cities under study the expected number of cases of microcephaly at birth was greater than the total number of cases occurred. We concluded that the prevalence of microcephaly and severe microcephaly was higher before the epidemic by the Zika virus (2010) compared to 2016; among these newborns the highest prevalence was of disproportionate microcephaly in relation to somatic growth in the two cities in the periods studied and the number of cases that occurred in both cities was smaller than the number of expected cases.

Key words: Microcephaly, Zika virus, Congenital abnormalities, Newborn.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	17
2.1	Geral	17
2.2	Específicos	17
3	REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1	Microcefalia.....	18
3.2	O vírus Zika.....	23
3.3	Síndrome congênita pelo vírus Zika.....	29
4	ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	37
4.1	Delineamento de estudo	37
4.2	Populações e amostra de estudo	37
4.3	Procedimentos de coleta de dados.....	38
4.4	Instrumentos de coleta de dados	38
4.5	Variáveis utilizadas	39
4.6	Análise estatística e processamento de dados	39
4.7	Aspectos éticos	40
5	RESULTADOS	41
5.1	Artigo a ser submetido.....	41
6	CONCLUSÃO.....	61
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	75
	ANEXO B – QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO – RN	79
	ANEXO C – QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO – MÃE	81
	ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA - 2010.....	96
	ANEXO E - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA - 2016.....	97
	ANEXO F - FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS DO LIVRO DA SALA DE PARTO.....	98
	ANEXO G - FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS DE PRONTUÁRIOS.....	99
	ANEXO H – NORMAS DA REVISTA “CIÊNCIAS E SAÚDE COLETIVA”...	100

1 INTRODUÇÃO

A microcefalia é um sinal clínico e é identificada nas crianças quando a medida do perímetro cefálico (PC) é menor, quando comparada com a de outras crianças do mesmo sexo e idade (WHO, 2016e). A microcefalia é considerada grave quando o PC é menor que -3 desvios padrão (DP) abaixo da média segundo os critérios do INTERGROWTH 21th (VILLAR et al., 2014).

A microcefalia possui etiologia complexa e multifatorial, podendo ocorrer em decorrência de processos infecciosos durante a gestação, como exemplo as infecções por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples. Estas infecções possuem transmissão materno-fetal, cruzando a membrana placentária e penetrando na circulação sanguínea embrionária e fetal (MOORE et al., 2013).

Os recém-nascidos (RN) com microcefalia podem apresentar atraso no desenvolvimento e incapacidade intelectual, bem como desenvolver convulsões e incapacidades físicas, incluindo dificuldades auditivas e visuais (WHO, 2016e).

No Brasil a partir de agosto de 2015, ocorreu um aumento inesperado do número de casos de microcefalia ao nascimento. Em outubro daquele ano, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco notificou ao Ministério da Saúde (MS) e solicitou apoio para investigação de 26 casos de microcefalia ao nascimento (BRASIL, 2016c).

Esse aumento do número de casos de microcefalia foi relacionado à inserção e rápida distribuição do vírus Zika (ZIKV) no Brasil (REIS, 2015). A suspeita de transmissão materno-fetal estava relacionada ao surto do ZIKV ser um elemento novo e ter tido correspondência espaço-temporal com os casos de microcefalia ao nascimento (TEIXEIRA et al., 2016). Esta transmissão foi reforçada quando detectado este vírus, no líquido amniótico de duas mulheres grávidas de bebês com microcefalia e no tecido de um RN com microcefalia que morreu após o nascimento no estado da Paraíba (CALVET et al., 2016).

O ZIKV é um arbovírus neurotrópico, cujo principal vetor de transmissão é o *Aedes aegypti*. A rápida distribuição desse vírus no Brasil, tem sido explicada por alguns fatores tais como: a falta de imunidade da população brasileira, ausência de vacinas, de tratamentos específicos e de testes diagnósticos rápidos, bem como a ampla distribuição geográfica, no país do *Aedes Aegypti* (HENRIQUES et al., 2016). Este vetor pode ser encontrado em todas as unidades federativas brasileiras e sua proliferação está bem adaptada à estrutura social e urbana vigente na sociedade moderna (SANTOS; CARVALHO, 2000).

Devido às altas taxas de prevalência do ZIKV no Brasil, fica evidenciado que há dificuldades para controlar a dispersão desta infecção e de suas complicações no país (BRASIL, 2016b). É provável que o ZIKV circula no Brasil desde o ano de 2013 (FARIA et al., 2016), porém somente em 2015 foram confirmados casos autóctones (CAMPOS et al., 2015; ZANLUCA et al., 2015), com epidemia no Nordeste do país (BRASIL, 2015a). A demora na identificação desse novo vírus pode estar associada à sua similaridade de sinais e sintomas com outras arboviroses preexistentes e bem adaptadas no Brasil, como dengue e chikungunya (AVELINO-SILVA, RAMOS, 2017).

Além da microcefalia, já se sabe que a infecção pelo ZIKV em gestantes também pode ocasionar outras malformações congênitas, com alterações na visão, coração e outras condições neurológicas (SCHULER-FACCINI et al., 2015). Estudo realizado em São Luís, Maranhão, descreveu 48 crianças com microcefalia e/ou alterações congênitas do SNC, atendidas em serviço especializado: 73,9% das mães apresentaram sinais clínicos de doença aguda pelo ZIKV, principalmente durante o primeiro trimestre de gestação; 64,5% nasceram com microcefalia; 95,8% tinham alterações do SNC; seis crianças não nasceram com microcefalia, mas apresentavam outras alterações do SNC, reforçando que a microcefalia é apenas mais uma das manifestações da Síndrome Congênita pelo vírus Zika (SILVA et al., 2016).

Mediante esta situação foram desenvolvidas ações pelo MS, em parceria com estados e municípios, com a mobilização de equipes da vigilância e assistenciais à saúde, como a criação de um mecanismo de gestão que reuniu gestores, setores técnicos e especialistas, para responder a essa emergência, o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalia /COES-Microcefalia (BRASIL, 2017a).

Em 11 de novembro de 2015 o Ministério da Saúde declarou este aumento súbito do número de microcefalia como Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional - ESPIN (BRASIL, 2016e). Logo após, em 19 de novembro de 2015, foi desenvolvido um instrumento eletrônico denominado Registro de Eventos em Saúde Pública – RESP para realizar o monitoramento, investigação, classificação e encerramento desses novos casos de microcefalia (DE OLIVEIRA et al., 2016).

Segundo o informe epidemiológico do MS, até 2 de janeiro de 2016, foi notificado ao MS um total de 3.174 casos suspeitos de microcefalia, identificados em 684 municípios distribuídos em 21 Unidades da Federação. Com maior frequência em Pernambuco (1.185 casos), Paraíba (504 casos), Bahia (312) e Rio Grande do Norte (169 casos). Entre o total de casos, foram notificados 38 óbitos suspeitos (BRASIL, 2015g). Após

esse alarmante e persistente aumento das notificações dos casos de microcefalia, foi declarada em fevereiro de 2016, pelo Comitê de Emergência de Saúde Pública da Organização Mundial de Saúde (OMS), essa situação como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional - ESPII (WHO, 2016a).

Até julho de 2017, foram notificados 14.258 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionado à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas. Desses, 3.063 (29,3%) casos permaneciam em investigação e 2.869 foram confirmados, 170 foram classificados como prováveis para relação com infecção congênita durante a gestação e 6.248 descartados (BRASIL, 2017a). Registro muito superior à média dos casos de microcefalia notificados de 2000 a 2014, quando foram registrados 164 casos por ano (MARINHO et al., 2016).

De acordo com o Sistema de Informação Nacional sobre Nascidos Vivos (SINASC) a prevalência de microcefalia grave aumentou de 0,57 em 2010 para 5,5 por 10.000 nascidos vivos em 2015 (MARINHO et al., 2016).

O presente estudo analisou como a prevalência de microcefalia em recém-nascidos se comportou antes e após o pico da epidemia pelo ZIKV em duas cidades de realidades socioeconômicas discrepantes.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar a prevalência de microcefalia em recém-nascidos em Ribeirão Preto/SP e em São Luís/MA, antes e após o pico da epidemia pelo vírus Zika.

2.2 Específicos

- Estimar a prevalência de microcefalia e de microcefalia grave ao nascer em Ribeirão Preto e em São Luís, em 2010 e em 2016;
- Comparar a prevalência de microcefalia e de microcefalia grave, de acordo com a proporcionalidade em relação ao comprimento e ao peso do recém-nascido em Ribeirão Preto e em São Luís, em 2010 e em 2016;
- Comparar o número de casos de microcefalia e de microcefalia grave esperados com os ocorridos em Ribeirão Preto e em São Luís, em 2010 e em 2016.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Microcefalia

A microcefalia é definida como uma malformação congênita em que o cérebro não se desenvolve adequadamente, de modo que o PC é inferior ao esperado para a idade e sexo e, dependendo de sua etiologia, pode ser associada a malformações estruturais do cérebro ou estar associada a outras causas (BRASIL, 2015c). É considerada um sinal clínico e não uma doença (WHO, 2016c).

A OMS recomenda que seja considerada microcefalia quando o PC for igual ou inferior a 30,54 cm para meninos e igual ou inferior a 30,24 cm para meninas nascidos a termo, segundo os parâmetros de INTERGROWTH^{21th} (WHO, 2016c).

Segundo a OMS, informações sobre a prevalência de microcefalia congênita são limitadas. Em todo o mundo, os registros de defeitos congênitos apresentam taxas de microcefalia congênita variando de 0,5 por 10.000 nascimentos a 10-20 por 10.000 nascimentos (WHO, 2016b).

Segundo o ECLAMC, a prevalência de microcefalia congênita no Brasil é estimada em 1,98 por 10.000 nascimentos. No entanto, essa taxa de 1,98 por 10.000 nascimentos pode estar subestimada para o Nordeste, onde a prevalência de microcefalia sempre foi maior quando comparada a outras regiões do Brasil (BRASIL, 2017c).

Desta forma, a microcefalia é considerada um evento raro no mundo e também no Brasil. Porém, no ano de 2015, observou-se no Brasil, um coeficiente de prevalência de microcefalia ao nascer de 5,46 casos para cada 10.000 nascidos vivos (CABRAL et al., 2017). A incidência desses casos no Brasil aumentou consideravelmente no segundo semestre de 2015, chegando a 907 casos confirmados e 4.293 em investigação (EICKMANN et al., 2016)

Os registros do período de janeiro a setembro de 2015 do SINASC caracterizaram uma mudança no padrão de ocorrência dessa malformação, com aumento da quantidade de casos em comparação aos anos anteriores e concentração destes nos meses de agosto e setembro de 2015 (BRASIL, 2016c).

Diante dessa alteração do padrão de ocorrência, o MS declarou ESPIN e com base nos resultados de investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais dos casos no Nordeste, o MS reconheceu a relação entre o aumento de microcefalias no Brasil e a infecção pelo vírus Zika durante a gestação, ainda em novembro de 2015 (BRASIL, 2016c). Em 28 de

janeiro de 2016, a OMS classificou este evento, no âmbito do Regulamento Sanitário Internacional, para uma ESPII (WHO, 2016a).

Quanto à identificação da microcefalia, esta pode ser classificada como microcefalia congênita que está presente ao nascimento e às vezes chamada de "microcefalia primária"; microcefalia pós-natal que se refere a um déficit no crescimento do PC após o nascimento, também chamada de "microcefalia secundária"(BRASIL, 2015c).

Quanto à etiologia, as microcefalias podem ser genéticas ou adquiridas. Nas microcefalias congênitas adquiridas os fatores agressivos atuam durante o desenvolvimento intrauterino do cérebro e incluem as infecções maternas (toxoplasmose, citomegalovírus, herpes vírus, sífilis, rubéola, HIV e o vírus Zika), a exposição a substâncias tóxicas, irradiação, fatores disruptivos que interrompem o desenvolvimento normal do cérebro, tais como: hemorragia, isquemia, síndrome hipóxico-isquêmica, trauma crânio-encefálico e carência nutricional (NUNES et al., 2016).

As microcefalias congênitas genéticas podem estar associadas a cromossomopatias ou a determinados genes, como na microcefalia autossômica recessiva, na qual pelo menos 12 genes foram identificados. Em geral na microcefalia genética a estrutura do cérebro está mantida, não há outras malformações ou alterações dos padrões de desenvolvimento do mesmo (SELTZER et al., 2014).

As microcefalias pós-natais são aquelas em que a criança nasce com PC normal, há uma desaceleração do crescimento craniano com o tempo e atinge níveis de microcefalia (NUNES et al., 2016). As microcefalias de início pós-natal estão associadas a causas genéticas ou a fatores ambientais. Como exemplo de microcefalias pós-natais adquiridas incluímos aquelas decorrentes de traumatismo crânio-encefálico, a isquemia/hemorragia cerebral, a encefalite e a desnutrição grave, entre outras. Várias microcefalias pós-natais são determinadas por mutações que interferem na regulação da expressão de genes durante o desenvolvimento do encéfalo (ASHWAL et al., 2009).

Entre as microcefalias pós-natais genéticas, todas associadas a mutações, encontram-se as decorrentes de erros inatos do metabolismo, doenças neurodegenerativas e várias síndromes, como, por exemplo, as de Angelman, de Pitt-Hopkins, de Rubinstein-Taybi, de Christianson e a síndrome de Rett (PASSEMARD et al., 2013).

Logo, conclui-se que as causas da microcefalia são múltiplas, porém as mais frequentes são infecções intrauterinas como por toxoplasmose, rubéola, herpes, sífilis, citomegalovírus, HIV e mais recentemente o ZIKV; exposição a produtos químicos tóxicos

como radiação e a metais pesados como mercúrio e arsênio; consumo de bebida alcoólica e tabagismo; anomalias genéticas e desnutrição grave durante a vida fetal (WHO, 2016c).

Desta forma, o MS compôs o acrônimo STORCH, para determinar os patógenos mais frequentemente relacionados às infecções intrauterinas, ficando assim organizado: o S para a bactéria *Treponema pallidum* que causa a sífilis, o TO para o protozoário *Toxoplasma gondii* que causa a toxoplasmose, o R para o vírus da rubéola, o C para o citomegalovírus e o H para o vírus herpes simples. A partir da epidemia de vírus Zika, ampliou-se o acrônimo STORCH com adição do vírus Zika (Z) – STORCH+ZIKA (BRASIL, 2017c).

Logo, o ZIKV foi identificado como o agente etiológico de doença exantemática aguda no Brasil causador de uma epidemia de microcefalia com alterações radiológicas peculiares como calcificações corticais, subcorticais, malformações corticais, padrão simplificado de giro, alterações migratórias, hipoplasia do tronco cerebral, cerebelo e ventriculomegalia (EICKMANN et al., 2016).

O sistema nervoso inicia sua diferenciação precocemente, mas o risco de algum comprometimento continua até o término da gravidez. Se as alterações disruptivas ocorrem com frequência menor nos trimestres finais da gravidez, pouco se conhece a respeito das alterações funcionais. Como se sabe, os processos de mielinização continuam após o nascimento. Estudos em animais e cultivos celulares tem demonstrado o potencial do ZIKV em invadir e destruir células nervosas em modelos experimentais que podem explicar o papel deste vírus na gênese da microcefalia (NUNES et al., 2016).

Adicionalmente, para Oliveira et al. (2016) a microcefalia associada ao ZIKV seria apenas a ponta do iceberg; evoluindo o conhecimento sobre o tema foi possível confirmar uma série de agravos adicionais à saúde perinatal destas crianças, a exemplo do acometimento ocular grave, lesões difusas no SNC e artrogripose.

A maioria dos casos de microcefalia é acompanhada de alterações motoras e cognitivas que variam de acordo com o grau de acometimento cerebral. Na maioria dos casos, as crianças apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor com acometimento motor, cognitivo e também das funções sensitivas. Entretanto, somente a ocorrência de microcefalia, não garante obrigatoriamente a ocorrência de alterações motoras e/ou cognitivas. Crianças com o diagnóstico confirmado de microcefalia podem ser cognitivamente normais, sobretudo se a microcefalia for de origem familiar (BRASIL, 2015c).

As sequelas da microcefalia dependem de sua etiologia, gravidade da infecção e idade gestacional em que ocorreu a infecção na mãe, sendo que, quanto mais precoce ocorreu

o evento, durante o período gestacional, e quanto mais grave foi a infecção na mãe, mais graves serão as anomalias do SNC (NUNES et al., 2016).

A microcefalia pode causar diversas alterações, sendo as mais frequentes a deficiência intelectual, paralisia cerebral, epilepsia, dificuldade de deglutição, anomalias dos sistemas visual e auditivo, além de distúrbio do comportamento (TDAH e autismo). (EICKMANN et al., 2016)

No Brasil, desde o início da ESPIN, declarada em 11 de novembro de 2015, o MS adotou definições operacionais com base na medida do PC, visando identificar o maior número de recém-nascidos para investigação. Inicialmente, em 17 de novembro de 2015, foi adotada a medida mais sensível de 33 cm para ambos os sexos, considerando como referência as crianças a termo. Posteriormente, reduziu-se a medida de referência do PC para 32 cm para crianças a termo de ambos os sexos. Finalmente, em março de 2016, uma definição padrão internacional para microcefalia foi adotada, alinhada às orientações da OMS, sendo adotadas para crianças a termo as medidas de 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos (BRASIL, 2016c). Em 30 de agosto de 2016, a OMS recomendou aos países que adotassem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de INTERGROWTH^{21th} para ambos os sexos. Nessa nova tabela de referência, para uma criança que nasceu com 37 semanas de gestação, a medida de referência é 30,24 cm para meninas e 30,54 cm para meninos. A medição do PC deve ocorrer em até 48 horas após o nascimento, preferencialmente nas primeiras 24 horas, tanto para os recém-nascidos pré-termo ou a termo, utilizando como referência a tabela INTERGROWTH^{21th} (WHO, 2016c).

Os valores do PC devem ser registrados em gráficos de crescimento craniano, que permitem a construção da curva de cada criança. Para a realização deste procedimento, deve-se utilizar uma fita métrica inelástica, que deve ser posicionada sobre o ponto mais proeminente da parte posterior do crânio (occipital) e sobre as sobrancelhas. Se houver alguma proeminência frontal e for assimétrica, a fita métrica deve ficar sobre a região mais proeminente. A comparação dos valores registrados é importante nos primeiros dois anos de vida (DUNCAN et al., 2014).

Algumas situações devem ser consideradas quando se utiliza a medida do PC para diagnóstico de microcefalia, como casos em que a microcefalia é proporcional, que acontece quando o peso e o comprimento também estão abaixo do esperado para idade e sexo, indicando uma criança pequena para idade gestacional (PIG). Caso apresente qualquer desaceleração do PC que o coloque abaixo de -2 desvios-padrão para idade e sexo, pela curva

da OMS ou INTERGROWTH^{21th}, deve-se levantar a suspeita de microcefalia (BRASIL, 2017c).

No exame físico do RN, é importante atentar também para casos em que a criança apresenta PC normal ao crescimento, mas tem desproporção craniofacial, seja macro ou micronia, pois este sinal indica uma diminuição do crescimento cerebral, sendo necessária uma investigação mais aprofundada e acompanhamento (BRASIL, 2017c).

Os exames de imagem são importantes para confirmação diagnóstica. Esses resultados poderão ajudar a determinar a causa subjacente da microcefalia e outras alterações do SNC (BRASIL, 2017c).

Conforme as diretrizes da Academia Americana de Neurologia (2016), sobre microcefalia, os estudos de neuroimagem são úteis na identificação de lesões estruturais, na avaliação da criança com microcefalia, na investigação de etiologias genéticas, sendo a ressonância magnética o melhor método para identificação de padrões específicos que podem auxiliar o diagnóstico (ASHWAL et al, 2009).

Com relação às infecções congênitas, o mecanismo da infecção e o dano cerebral dependem do agente etiológico envolvido, que determina as manifestações neurorradiológicas e patológicas com padrões distintos. Os agentes virais, por exemplo, tendem a produzir uma necrose seletiva de tipos específicos de células, enquanto que as bactérias e os fungos são menos seletivos. Além disso, diferentes padrões de calcificações visualizadas nos exames de imagem e nos estudos anatomopatológicos são típicos das infecções STORCH (NUNES et al., 2016).

A investigação por imagem de uma possível infecção intrauterina pelo ZIKV tem como objetivo principal a detecção de complicações neurológicas relacionadas à infecção transplacentária, tais como a microcefalia, calcificações cerebrais, distúrbios da migração neuronal, perda de tecido encefálico e dilatação do sistema ventricular (NUNES et al., 2016).

A ultrassonografia (USG) obstétrica é recomendada para identificação de fetos com microcefalia e outras anomalias congênitas durante a gestação. É indicada para gestantes no primeiro trimestre da gestação como rotina do pré-natal. E, para ampliar o diagnóstico de possíveis alterações congênitas associadas à infecção pelas STORCH+Zika, recomenda-se uma segunda USG em torno da 30ª semana gestacional (BRASIL, 2017c).

A recomendação para a segunda USG obstétrica deverá ser feita considerando o contexto epidemiológico de exposição das gestantes a agentes infecciosos atendendo aos critérios: teste laboratorial reagente ou positivo para STORCH+Zika; contato com fluídos corporais de pessoas infectadas pelo ZIKV; receptoras de sangue ou hemoderivados durante a

gestação; e caso alguma USG do feto estiver com alteração no seu padrão, apresentando especialmente calcificações cerebrais (BRASIL, 2017c).

Os seguintes exames são indicados para recém-nascidos e crianças com microcefalia e outras anomalias congênitas: Ultrassonografia Transfontanela (US-TF) que é indicada para crianças com fontanela aberta, o que se verifica geralmente até os seis meses de idade. A US-TF é a primeira opção de exame de imagem, uma vez que a TCC envolve alta carga de radiação e que sua realização em RN com frequência exige sedação; TCC, sem contraste, para RN cujo tamanho da fontanela impossibilite a US-TF e para aqueles em que, após a US-TF, ainda persista dúvida diagnóstica (BRASIL, 2017c).

Os exames de imagem são fundamentais para a confirmação diagnóstica. Os serviços que não dispõem destes exames deverão organizar uma rotina de agendamento de alta do RN e o encaminhamento por meio da regulação assistencial (BRASIL, 2017c).

As crianças acompanhadas na puericultura que necessitem de confirmação diagnóstica por exames de imagem, devem ser encaminhadas para os serviços especializados de referência (BRASIL, 2017c).

De forma geral, o prognóstico neurológico da criança portadora de microcefalia confirma o óbvio, quanto mais grave e acentuada a microcefalia, mais comprometido será o prognóstico. No entanto, para as microcefalias leves é muito difícil prever o prognóstico (FEBRASGO, 2016).

Não há tratamento específico para a microcefalia. É importante que as crianças afetadas sejam seguidas por uma equipe multidisciplinar. As primeiras intervenções que devem ser com estimulação e programas divertidos podem ter um impacto positivo no desenvolvimento. Aconselhamento familiar e apoio aos pais também são importantes. De forma geral existe uma série de cuidados integrais à saúde destas crianças e de seus familiares, que envolvem políticas públicas e diversificados serviços de saúde (WHO, 2016d).

3.2 O vírus Zika

O ZIKV é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* e foi isolado pela primeira vez em 1947, em Uganda numa floresta denominada Zika, tendo sido isolado no sangue de um macaco do gênero *Rhesus* (DICK et al., 1953). Após análise filogenética do genoma viral, percebeu-se que provavelmente esse vírus surgiu nesta localidade em torno de 1920, e após duas fases de migração para o Oeste Africano deu início às duas linhagens

africanas. De Uganda, o vírus migrou, na década de 1940, para a Ásia originando a linhagem asiática (HADDOW et al., 2012; FAYE, et al., 2014).

Este vírus possui um ácido ribonucleico (RNA) no seu material genético com uma molécula de cadeia simples (KUNO, CHANG, 2007; LUZ et al., 2015). A infecção em humanos só foi evidenciada pela primeira vez em 1952 em Uganda e Tanzânia, a seguir três casos foram descritos na Nigéria em 1954 (MACNAMARA, 1954).

A primeira evidência da circulação do vírus fora do continente africano deu-se em 1977 e 1978, quando casos de doença febril aguda foram internados em um hospital na Indonésia, sendo encontrados anticorpos contra o ZIKV no soro de 30 doentes (OLSON et al., 1981). Além desses países citados o ZIKV continuou dispersando-se de forma esporádica para outras regiões, sendo evidenciados alguns surtos em diferentes Ilhas do Pacífico (HAYES et al., 2009).

Embora a primeira evidência da infecção humana pelo ZIKV tenha ocorrido mais de cinquenta anos antes da sua identificação, seu potencial epidêmico somente foi reconhecido após o primeiro grande surto registrado em 2007 que ocorreu nas ilhas Yap na Micronésia, com mais de 70% da população infectada (DUFFY et al., 2009). Desde então, observaram-se epidemias na Nova Caledônia, Vanuatu, Ilhas Cook, Ilha Páscoa em fevereiro de 2014 e na Polinésia Francesa onde aproximadamente dois terços da população foi afetada de 2013 a 2014 (MUSSO et al., 2014).

Apesar da infecção pelo ZIKV ser predominantemente leve ou assintomática, neste surto ocorrido na Polinésia Francesa houve aumento considerável dos casos de síndrome de *Guillain-Barré* associados ao ZIKV (OEHLER et al., 2014), bem como de outras condições neurológicas, como, por exemplo, um aumento incomum de pelo menos 17 casos de mal-formações congênitas do sistema nervoso central (SNC) em fetos e recém-nascidos (BESNARD et al., 2014).

No final de 2014, uma nova doença febril exantemática foi registrada em algumas cidades do nordeste brasileiro (ZANLUCA et al., 2015). E as suas manifestações clínicas não preenchiam os critérios para uma doença exantemática clássica, como o sarampo, rubéola, escarlatina, exantema súbito ou dengue. Embora a região nordeste seja conhecida por ser uma área endêmica para o vírus da dengue (DENV), as avaliações sorológicas para este vírus foram negativas. Como alguns pacientes apresentaram edema articular, a infecção pelo vírus chikungunya (CHIKV) também foi investigada e descartada pelos resultados sorológicos específicos (LUZ et al., 2015).

Os casos da doença febril até então desconhecida, estavam presentes, principalmente, no Rio Grande do Norte e Pernambuco (LUZ et al., 2015; ZANLUCA et al., 2015). Porém somente no início de 2015 a infecção pelo ZIKV foi confirmada no Brasil, nos estados da Bahia (CAMPOS et al., 2015) e Rio Grande do Norte (ZANLUCA et al., 2015).

Foi realizado um estudo de análise filogenética, que foram divididos sete genomas brasileiros do ZIKV, retirados de quatro amostras diferentes (um doador de sangue, dois pacientes adultos que vieram a óbito pelo ZIKV e um RN com microcefalia e malformações congênita, filho de gestante que contraiu o vírus). Todas as análises filogenéticas e moleculares mostraram uma única introdução do ZIKV no Brasil, entre maio e dezembro de 2013, mais de 12 meses antes da sua detecção. Essa data coincidiu com um aumento nos passageiros aéreos para o Brasil vindos de áreas de surtos endêmicos deste vírus, nas Ilhas do Pacífico (FARIA et al., 2016).

Somente em maio de 2015, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) emitiu um comunicado a respeito do risco de transmissão do ZIKV no nordeste brasileiro, alertando para o potencial de disseminação global do vírus, de maneira semelhante à DENV e CHIKV (MUSSO et al., 2015b; OPAS, 2015).

O ZIKV, em agosto de 2015, além da Bahia e Rio Grande do Norte já estava presente nos estados de São Paulo, Alagoas, Pará, Roraima, Rio de Janeiro, Maranhão, Pernambuco, Ceará, Paraíba, Paraná, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Sergipe, Goiás, Pará e Piauí (BRASIL, 2015d; VASCONCELOS, 2015).

De acordo com dados obtidos no informe epidemiológico da semana epidemiológica (SE) 51 de 2016, 22 unidades federativas confirmaram laboratorialmente autoctonia da doença e em relação às gestantes, foram registrados 16.923 casos prováveis, sendo 10.820 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial. Além disso, também foram confirmados laboratorialmente seis óbitos por ZIKV no país: quatro no Rio de Janeiro, dois no Espírito Santo (BRASIL, 2016b).

Em relação à distribuição, por Unidade Federada, até a SE 52/2016, dos casos notificados e confirmados de microcefalia e/ou alteração do SNC sugestiva de infecção congênita, o estado da Bahia registrou o maior número de casos confirmados (433), seguido por Pernambuco (408), Paraíba (191), Rio de Janeiro (179), Maranhão (160), Ceará (152), Rio Grande do Norte (142), Sergipe (128), Piauí (100), Alagoas (90), São Paulo (64), Mato Grosso (57), Goiás (47), Espírito Santo (36) e Tocantins (20) (BRASIL, 2016a).

No Brasil o ZIKV encontrou hospedeiros susceptíveis e seu principal vetor, a fêmea do *Aedes aegypti*, em ótimo ambiente, ganhando assim força reprodutiva (BRASIL,

2015c). A transmissão do ZIKV também ocorre por outras espécies de mosquitos do gênero *Aedes* tais como: *A. albopictus* e *A. africanus*, no ciclo hospedeiro infectado - mosquito *Aedes* - hospedeiro susceptível, sendo esta a forma mais frequente de transmissão (FARIA et al., 2016).

O *Aedes Aegypti* é mais ativo durante o dia e não faz praticamente nenhum som audível antes de picar. A fêmea do mosquito ao picar uma pessoa infectada mantém o vírus na saliva e assim o retransmite através da picada. Após a ingestão de sangue infectado, o mosquito torna-se apto a transmitir o vírus e assim permanece durante toda a sua vida (BARBOSA et al., 2012). O período de incubação no mosquito é cerca de dez dias e no homem de três a seis dias (HAYES et al., 2009; DUFFY et al., 2009). A fêmea do *Aedes aegypti* pode viver cerca de 30 a 45 dias, sendo capaz de contaminar até 300 pessoas. Suas larvas necessitam de água parada, limpa ou suja, preferivelmente em locais sombreados e no peridomicílio para se desenvolverem, sendo seus ovos extremamente resistentes, podendo sobreviver vários meses de seca, até que a chegada de água propicia a eclosão (BRAGA et al., 2007).

O Brasil possui um *habitat* facilitador para a dinâmica de proliferação do *Aedes Aegypti*. Como este é o principal vetor da transmissão do ZIKV pode-se inferir à proliferação vetorial o aumento da prevalência dessa infecção (LUZ et al., 2015).

A dinâmica de transmissão do ZIKV é modulada por fatores microdeterminantes que são relativos ao próprio hospedeiro - idade, grau de imunidade, ocupação, susceptibilidade inata à infecção, exposição a criadouros do vetor, entre outros; e por fatores macrodeterminantes: fatores ambientais - latitude, temperatura e umidade relativa e fatores sociais - densidade populacional, saneamento básico e atitudes da população frente ao problema (BARBOSA et al., 2012).

Existe a possibilidade da transmissão do ZIKV ocorrer por vias alternativas à transmissão vetorial, tratando-se de um fato incomum para flavivírus, de uma forma geral (VALLE et al., 2016). Como por exemplo, a transmissão por transfusão sanguínea. Foi identificado o ZIKV, no Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, e confirmado pelo Instituto Evandro Chagas (IEC), em um paciente que recebeu a transfusão de um doador que estava em período de incubação do ZIKV. A possibilidade de ser transmitido por sangue e hemoderivados levanta a questão da inclusão desta arbovirose na triagem de doadores de sangue (VASCONCELOS, 2015).

Musso et al. (2015b) isolaram o vírus no sêmen de um homem infectado pelo ZIKV, que também apresentava hematospermia (presença de sangue no esperma), sugerindo

replicação viral no trato genital e a consequente possibilidade de transmissão pela via sexual. Em estudo mais recente, pode-se confirmar a transmissão por via sexual, quando uma paciente que morava em Paris contraiu a infecção pelo ZIKV através de contato sexual com homem que esteve no Brasil no período da epidemia (D'ORTENZIO et al., 2016). Este tipo de transmissão apresenta um maior risco de contaminação comparado com outras possibilidades como o sangue, comprovado por estudo com paciente que evidenciou a carga viral no sêmen maior, aproximadamente 100.000 vezes, quando comparada a do sangue e urina (MANSUY et al., 2016).

Um estudo na Polinésia, no período do surto de ZIKV, diagnosticou duas gestantes com ZIKV através da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), e os pesquisadores identificaram, em amostras de leite materno carga de RNA do ZIKV, mas não foi identificada a sua replicação, assim não há evidências de transmissão do ZIKV pelo leite materno (BESNARD et al., 2014).

A hipótese de transmissão vertical foi levantada, a partir de outubro de 2015, após o aumento inesperado do número de notificações dos casos de microcefalia, inicialmente em Pernambuco e posteriormente em outros estados do nordeste brasileiro (BRASIL, 2015b; NUNES et al., 2016).

Essa transmissão foi reforçada quando detectado o ZIKV, no líquido amniótico de duas mulheres grávidas de bebês com microcefalia e no tecido de um RN com microcefalia que morreu após o nascimento no estado da Paraíba (CALVET et al., 2016). Em novembro de 2015, a transmissão vertical do ZIKV foi confirmada, a partir da identificação do ZIKV em amostras de sangue e tecidos de um RN no Ceará que apresentava microcefalia e outras malformações congênitas dentre outras evidências clínicas (BRASIL, 2015a).

A infecção pelo ZIKV afeta todos os grupos etários e ambos os sexos. Quando infectado o hospedeiro pode permanecer assintomático (80%), mas quando sintomático apresenta manifestações que duram de três a seis dias, dentre eles os mais comuns são: febre baixa (entre 37,8°C e 38,5°C), conjuntivite não purulenta, cefaleia, artralgia normalmente em extremidades dos membros superiores e inferiores, em alguns casos com inflamações das articulações, astenia ou mialgia, exantema maculopapular e, com menos frequência, dor periorbital, anorexia, vômitos, diarreia, dor abdominal e aftas (DUFFY et al., 2009; HENNESSEY et al., 2016). Sabe-se que o período de incubação varia de três a doze dias após a picada do mosquito infetado, semelhantemente ao descrito para outras arboviroses (GRARD et al., 2014; IOOS et al., 2014).

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo ZIKV pode ser feito através da (RT-PCR) a partir do RNA diretamente extraído do soro do doente (FAYE et al., 2008; OEHLER et al., 2014). É a técnica de referência para detecção do ZIKV, tanto na fase de incubação quanto na fase de latência do vírus, preferencialmente colhido do quarto até o sexto dia da doença (BRASIL, 2015c). No entanto, no caso da epidemia na ilha Yap, o vírus chegou a ser identificado, através da amplificação de genoma viral, no 11º dia após o início dos sintomas (DUFFY et al., 2009; FAYE et al., 2008).

Os testes de ELISA ou de imunofluorescência também são utilizados para a confirmação do ZIKV. No entanto, devido à baixa concentração de IgM e o IgG na fase de incubação, se torna mais difícil a identificação do vírus. Os anticorpos IgM podem ser encontrados a partir do terceiro dia da doença e os anticorpos IgG devem ser pesquisados no soro agudo e convalescente (LANCIOTTI et al., 2008).

O ZIKV também pode ser detectado por meio de técnicas moleculares aplicadas em outros fluidos corporais como a saliva e a urina (MUSSO et al., 2015c; GOURINAT et al., 2015). Em amostra de urina simples o RNA do ZIKV é mais facilmente detectável e é encontrado em uma maior carga e com duração superior ao soro; apresenta mais vantagens, em comparação a coletas de sangue, por ser uma coleta mais fácil e amostragem não invasiva (GOURINAT et al., 2015).

Na maioria dos casos de febre pelo ZIKV, há melhora clínica e bom prognóstico, dificilmente necessitando de internação, sendo inicialmente considerados como uma doença benigna e sem complicações graves (FAUCI et al., 2016). Porém, foram relatados casos de pacientes, na Polinésia Francesa, que tiveram infecção pelo ZIKV e após apresentaram complicações neurológicas como a Síndrome de *Guillain-Barré*, doença autoimune desmielinizante que causa paralisia flácida aguda ou subaguda (OEHLER et al., 2014). Alguns deles desenvolveram outras complicações neurológicas (encefalite, meningoencefalite, paraestesia, paralisia facial e mielite); e ainda: trombocitopenia púrpura, danos oftalmológicos e cardíacos (CAO-LORMEAU et al., 2014).

Não existem vacinas, nem medicamentos antivirais específicos, sendo indicado uma abordagem sintomática para o tratamento, além de repouso e hidratação (LUZ et al., 2015). A utilização de analgésicos e antipiréticos deve ser criteriosa para se evitar a indução de efeitos adversos, como hepatopatia, alergia e nefropatia (PINTO JUNIOR et al., 2015).

3.3 Síndrome congênita pelo vírus Zika

As infecções virais, fármacos, drogas entre outros agentes podem causar alterações no desenvolvimento dos embriões, que são conhecidas como anomalias congênitas, embora os embriões humanos estejam bem protegidos dentro do útero, muitos agentes ambientais podem causar alterações no desenvolvimento após a exposição materna a eles (MOORE et al., 2013).

As causas de anomalias congênitas são frequentemente divididas em fatores genéticos (anormalidades cromossômicas), multifatoriais (fatores genéticos e ambientais agindo juntos) e fatores ambientais (tais como fármacos/drogas e vírus). As alterações no desenvolvimento dos embriões dependem diretamente do momento da ação do teratôgeno, pois o desenvolvimento do embrião é mais facilmente perturbado quando os tecidos e os órgãos estão em formação (período organogenético), podendo assim acontecer grandes defeitos congênitos (MOORE et al 2013).

Algumas infecções virais intrauterinas podem causar anomalias congênitas do SNC, entre outros agravos como abortamentos (SIROIS et al., 2014). A infecção perinatal pelo DENV, apesar de rara (SINHABAHU et al., 2014), pode causar sofrimento fetal, prematuridade e morte intraútero (MAROUN et al., 2008; KARIYAWASAM, SENANAYAKE, 2010). A infecção pelo DENV no primeiro trimestre de gestação pode aumentar o risco de hemorragia pós-parto e parto prematuro, além do risco de anormalidades congênitas, tanto funcionais quanto anatômicas resultantes do dano causado à placenta.

Outro vírus que possui transmissão vertical é o CHIKV. Essa transmissão do CHIKV é rara antes da 22 semana e quando ocorre, evolui com abortamento. E após esse período, a transmissão intrauterina ocorre mais em mães que estão com viremia durante o parto (FRITEL et al., 2010). Corroborando com o relato de três casos de gestantes que tiveram a confirmação de transmissão vertical do CHIKV entre a 12ª e a 15ª semanas gestacionais, os fetos não apresentaram malformações congênitas, mas evoluíram com abortamento (TOURET et al., 2006). Logo, a transmissão do CHIKV no período gestacional existe, mas não está relacionada a efeitos teratogênicos, podem causar raramente desfechos indesejáveis como o abortamento espontâneo (BRASIL, 2015e).

Entre os flavivírus que causam sequelas neurológicas em fetos, apenas alguns foram relatados, como o vírus da encefalite do Oeste do Nilo (SIROIS et al., 2014) e o ZIKV que possui evidências na literatura da transmissão vertical (BESNARD et al., 2014).

No Brasil a possível relação entre infecção intrauterina pelo ZIKV e microcefalia foi inicialmente proposta em 2015, baseada na detecção de um súbito aumento na prevalência de microcefalia, após a confirmação da circulação deste vírus no país (SCHULER-FACCINI et al., 2015; BUTLER et al., 2016).

O ZIKV é neurotrópico e a sua entrada no SNC, quebrando a proteção da barreira hematoencefálica, foi previamente demonstrada em experimentos com animais (DICK et al., 1953; BELL et al., 1971). Este vírus foi detectado no tecido placentário e no cérebro de recém-nascidos que vieram a óbito no Rio Grande do Norte (MARTINES et al., 2016). Vários estudos foram realizados, para investigar a transmissão vertical do ZIKV e analisar os desfechos fetais indesejáveis.

No Rio de Janeiro um estudo com 88 gestantes, diagnosticou 72 destas com a infecção pelo ZIKV (82%). Ao realizarem ultrassonografia em 42 das gestantes infectadas (58%), foi registrado em 12 gestantes (29%) casos de óbito fetal, insuficiência placentária, restrição do crescimento fetal, lesões do SNC e microcefalia. Porém nas gestantes sem a infecção não foram encontradas alterações no feto (BRASIL et al., 2016).

Mlakar et al. (2016) descreveram a autópsia do feto de 32 semanas de idade gestacional (IG) de uma gestante europeia, que contraiu a infecção pelo ZIKV, com 13 semanas de IG, no período em que residiu em Natal/RN. Constataram partículas consistentes do ZIKV, visualizadas à microscopia eletrônica e uma grande quantidade de RNA genômico viral foi encontrado no córtex cerebral, mas não em outros órgãos ou tecidos. Nenhum outro patógeno capaz de levar a infecção congênita foi encontrado no feto e na gestante. O feto apresentava microcefalia, dilatação grave dos ventrículos cerebrais laterais, calcificações cerebrais disseminadas, ausência completa dos giros cerebrais e outras evidências de acometimento intenso do córtex cerebral.

Outro estudo, realizado na Paraíba, evidenciou desfechos fetais indesejáveis; foram analisadas ultrassonografias fetais e identificada a presença de calcificações cerebrais, em dois casos diagnosticados com microcefalia fetal e as mães apresentaram sintomas do ZIKV durante a gestação, porém com exames de sangue negativos. Após investigação por amniocentese, foi comprovada a positividade para o ZIKV, sendo provável que este achado represente o primeiro diagnóstico intrauterino de transmissão do ZIKV (OLIVEIRA et al., 2016).

Ventura et al. (2016) evidenciaram alterações oculares após exames específicos em dez lactentes diagnosticados com microcefalia, nascidos em Recife/PE, no período pós eclosão do ZIKV, cujo diagnóstico clínico comprovou infecção vertical. A sorologia de todos

os lactentes foi negativa para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e HIV. Sete das mães relataram sintomas - mal-estar, artralgia, e *rash* cutâneo - durante a gestação, sendo seis no primeiro trimestre gestacional. Todos os lactentes tinham o segmento ocular anterior e comprimento axial normais. No entanto, quatro apresentaram miopia, sendo a hipermetropia mais comum nesse período. Nove lactentes apresentaram hipoplasia do nervo óptico e palidez, além de calcificações cerebrais detectadas por TCC.

Em Salvador/BA, foram realizados exames oftalmológicos em 29 crianças com microcefalia, 79,3% das mães relataram sinais e sintomas da infecção pelo ZIKV, 18 delas no primeiro trimestre, quatro no segundo trimestre e uma no terceiro trimestre. Foram constatadas anormalidades e lesões oculares em 17 olhos de dez crianças, dentre essas foram encontradas alterações bilaterais em sete crianças. As mais encontradas foram anormalidades no nervo optico (47,1%) e atrofia na retina (64,7%) (DE PAULA FREITAS et al., 2016).

O contato da gestante com o ZIKV também está relacionada com surdez congênita. Além da TCC ter evidenciado microcefalia, ventriculomegalias, mal formações do desenvolvimento cortical, múltiplas calcificações cerebrais; o exame oftalmológico ter constatado um alto índice de miopia, exame do fundo do olho apresentando coloboma macular bilateral e glaucoma bilateral; foram realizadas avaliações detalhadas com exames específicos, concluindo que a infecção congênita pelo ZIKV, também deve ser incluído entre os fatores de risco para perda de audição em recém-nascidos, devendo ser incluída nos protocolos de avaliação auditiva dos neonatos (LEAL et al., 2016).

Em outro estudo, após avaliação clínica, com investigação radiológica e eletrográfica, foram descritas sete crianças que apresentavam características da infecção congênita pelo ZIKV (IgM reagente para Zika testado no líquido cefalorraquidiano de duas delas). Evidenciaram artrogripose nas pernas e braços de 86% das crianças, deslocamento de quadril em 100%, subluxação do joelho associado a genuvalgo em 43%, bilateral em 23%. Não houve anormalidades nas articulações na USG, porém na TCC e na ressonância magnética todas apresentaram malformações do desenvolvimento cortical, calcificações predominantemente no córtex e substância branca, redução do volume cerebral, ventriculomegalia e hipoplasia do tronco encefálico e cerebelo. A artrogripose está relacionada com anormalidades das próprias articulações, como é mais comum, mas nesses casos se apresentavam diferentes, com possível origem neurogênica e comprometimento crônico de neurônios motores centrais e periféricos, resultando em deformidade e postura fixa. Por meio de observação neurofisiológica, foi sugerido como causa desse achado a ocorrência por dois

mecanismos: o tropismo dos neurônios, com envolvimento de neurônios motores periféricos e centrais ou uma relação com distúrbios vasculares (VAN DER LINDEN, 2016b).

No Estado de Sergipe foram descritas as características clínicas de recém-nascidos com microcefalia, de mães com relato de sinais e sintomas compatíveis com a infecção pelo ZIKV na gestação (93%), sendo 53,5% no primeiro trimestre da gestação com prurido, artralgia e cefaléia. Na US transfontanela foi observado agenesia de corpo caloso (60,4%), lisencefalia (27,9%), ausência de linha média (23,3%) e ventriculomegalia (18,6%) (CABRAL; et al; 2017)

Em Pernambuco, um estudo descreveu as características de 104 crianças nascidas com microcefalia e outras anormalidades do SNC, compatível com infecção intrauterina. Após excluirmos causas infecciosas conhecidas (dengue, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, vírus herpes simples, sífilis), os autores investigaram as mães e identificaram que mais da metade relataram erupções cutâneas durante a gestação, porém o teste para o ZIKV não estava disponível no momento do estudo. Das crianças que realizaram TCC e/ou ressonância magnética (58), todas apresentaram anormalidades, incluindo calcificações (93%) principalmente na junção cortical/subcortical, mas também em região periventricular, gânglios basais, tálamo, mesencéfalo e cerebelo; malformações no desenvolvimento cortical (69%), ventriculomegalia (66%) e atrofia cerebral (24%) (GROUP; 2016).

O ZIKV não provoca somente microcefalia, mas também várias alterações congênitas do SNC a depender do período da gravidez em que ocorreu a infecção (ZORZETTO; ANDRADE, 2016).

Em São Luís/MA, SILVA et al., 2016 analisaram os dados de 48 crianças, atendidas em serviço especializado: 73,9% das mães apresentaram sinais clínicos de doença exantemática aguda, principalmente durante o primeiro trimestre de gestação; 64,5% nasceram com microcefalia; 95,8% tinham alterações do SNC; seis crianças não nasceram com microcefalia, mas apresentavam outras alterações do SNC. Nessa mesma pesquisa, foram evidenciadas outras alterações como a irritabilidade (85,4%), que foi o sintoma mais descrito dentre as crianças, seguido de síndrome piramidal/extrapiramidal (56,3%), convulsões epiléticas (50%), disfagia (14,6%), pé torto (10,4%) e um RN (2,1%) apresentava fenda labial/fenda palatina. De forma geral, os bebês foram difíceis de se acalmar, mesmo quando alimentados. Dos 27 bebês submetidos à eletroencefalografia, 48,1% tinham atividade cerebral anormal sem descargas epileptiformes, 29,6% tinham descargas focais e 22,2% apresentaram descargas epileptiformes multifocais. Todos os bebês apresentaram alterações

na TCC, sendo as mais comuns: calcificações cerebrais (91,7%), malformações corticais (87,5%) e ventriculomegalia secundária (77,1%).

Um estudo da Rede Zika na Universidade de São Paulo, por meio de experimentos em camundongos, mostrou que o ZIKV é capaz de atravessar a barreira placentária, infectar e matar as células que dariam origem ao cérebro dos animais em gestação, comprovando assim a relação causal entre o ZIKV com a microcefalia e outras alterações congênicas do SNC (TOLEDO et al., 2016).

Porém, é inquestionável que a microcefalia congênita é o achado mais evidente após o nascimento para o reconhecimento da SCVZ, porque na maioria das vezes os outros achados, como os de imagem, são descobertos posteriormente ao nascimento. Os achados por neuroimagem incluem calcificações corticais, subcorticais, padrão simplificado de giro, malformações corticais, alterações migratórias, hipoplasia do tronco cerebral, cerebelo e ventriculomegalia (RASMUSSEN et al.;2016; MIRANDA-FILHO et al., 2016).

Ainda não existe um padrão radiológico definitivo, todavia algumas características são predominantes nesses recém-nascidos de mães que contraíram o ZIKV durante a gestação no início da gravidez. Após a análise de 13 recém-nascidos com microcefalia nascidos de mães que contraíram esta virose durante a gestação pode-se observar que todos apresentavam diminuição do volume do parênquima cerebral associado à lissencefalia, ventriculomegalia secundária à falta de tecido cerebral, calcificações grosseiras, desproporção craniofacial com microcefalia (crânio com sobreposição dos ossos principalmente nas regiões frontal e occipital) e diminuição da substância branca juntamente com a hipoplasia do corpo caloso (CAVALHEIRO et al., 2016).

Algumas alterações nas crianças com a SCVZ, são percebidas somente na primeira consulta com o pediatra, com investigação a clínica e de imagem, após o nascimento, como por exemplo: hidrocefalia, mal formação no desenvolvimento cortical, calcificações, volume cerebral reduzido, ventriculomegalias, postura anormal, atraso no desenvolvimento neurológico, epilepsia e disfagia. Estes achados só foram constatados após minuciosas avaliações neurológicas, ortopédicas, fonoaudiológicas e através de exames - TCC sem contraste, ressonância magnética sem contraste, radiografia e eletroencefalograma (VAN DER LINDEN, 2016a).

Percebe-se que as características clínicas dos recém-nascidos dessa síndrome são diferentes daqueles que nasceram com microcefalia devido a outras infecções, como por exemplo, a toxoplasmose, sífilis, varicela-zóster, parvovírus B19, rubéola, citomegalovírus e

herpes. As características, além de distintas, são mais graves (ARAGÃO et al., 2016; HAZIN; et al., 2016).

No final do ano de 2015, foi publicada a “Avaliação Rápida de Risco da Microcefalia no Brasil potencialmente relacionada à epidemia do vírus Zika”, realizada pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças - ECDC (BRASIL, 2016c). E em 2016 foi implantado pelo MS o Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central/ Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional - ESPII (BRASIL, 2016c)

Devido à diversidade de achados nesses recém-nascidos, o MS para melhor compreender o comportamento desta síndrome, elaborou critérios diagnósticos para auxiliar na identificação, notificação e investigação dos casos. Deverão ser notificados, quando identificada condição no pré-natal de feto com suspeita da síndrome congênita, todos os casos suspeitos da síndrome congênita (recém-nascidos com até 48h de vida, recém-nascidos ou criança após as primeiras 48h de vida), óbito suspeito de síndrome congênita (aborto espontâneo até a 22ª semana de gestação; óbito fetal; natimorto; e óbito neonatal precoce); e os fetos em risco de apresentar essa síndrome (gestante com exames laboratoriais positivos ou reagentes para STORCH+Zika) (BRASIL, 2017c). Durante o pré-natal de feto com suspeita de síndrome congênita, deve ser notificado o feto a partir da 8ª semana de gestação, que apresente alteração nos exames de imagem (calcificações cerebrais e alterações ventriculares), exames laboratoriais (fetos submetidos a cirurgia fetal para correções de malformações congênitas com resultado laboratorial positivo ou reagente para STORCH+Zika) e/ou positividade na avaliação clínica (BRASIL, 2017c).

O recém-nascido com até 48h de vida, para ser notificado tem que apresentar um ou mais desses critérios: perímetro cefálico (PC) menor que -2 desvios-padrão para idade gestacional ao nascer e sexo, como critério antropométrico; na avaliação clínica apresentar desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face) e malformação articular dos membros (artrogripose); ou quando a gestante tiver alguma alteração no exame de USG (BRASIL, 2017c).

Em RN ou criança após as primeiras 48h de vida, também deverá ser avaliado com base em critérios antropométricos e clínicos. Dentre os critérios antropométricos: pré-termo (idade gestacional menor que 37 semanas) com PC menor que -2 desvios-padrão, segundo critérios da INTERGROWTH^{21th}, de acordo com idade e sexo; RN a termo ou pós-termo (idade gestacional igual ou maior que 37 semanas) com PC menor que -2 desvios-padrão, segundo a tabela da OMS, de acordo com a idade e sexo. Nos critérios clínicos

quando observado: desproporção craniofacial, artrogripose, observação da persistência de duas ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas, quando não houver outra causa conhecida, independente do histórico materno; e quando não persistente são incluídas quando as mães durante a gestação, tiverem o histórico de suspeita ou confirmação de STORCH+Zika; e alteração do desenvolvimento/crescimento, sem causa definida, independente do histórico clínico de infecção na gestação (BRASIL, 2017c).

Também é obrigatória a notificação dos RN que evoluíram a óbito com suspeita da síndrome congênita. Quando o aborto for espontâneo até 22ª semana de gestação, e a gestante apresentou um ou mais dessas alterações: exantema e/ou febre sem causa definida, STORCH+Zika positivo durante a gestação (ou até 48h após o abortamento), ou com US apresentando alterações prévias (BRASIL, 2017c).

O óbito fetal (atestado o óbito antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe) ou natimorto (óbito atestado após separação da mãe) devem ser notificados, baseados em critérios antropométrico (PC menor ou igual a -2 desvios-padrão para idade gestacional e sexo baseado nos critérios da INTERGROWTH^{21th}, mensurado logo após o parto ou obtido durante a gestação); critério clínico (apresentando desproporção craniofacial, artrogripose, exantema e/ou febre sem causa definida durante a gestação); e critério laboratorial (gestante ou dentro das primeiras 48h após o parto, com positividade para STORCH+Zika). Quando ocorrer o óbito neonatal precoce (ocorrido até o 7º dia de vida), deve ser notificado quando há relato de exantema e/ou febre sem causa definida durante a gestação ou gestante (ou até 48h após o parto) reagente para STORCH+Zika (BRASIL, 2017c).

As notificações são para controle do quantitativo de crianças acometidas e principalmente monitoramento. Por isso que este deve ser iniciado ainda durante a gestação, posterior à confirmação da infecção pelo ZIKV na gestante e a continuação até, no mínimo, três anos de vida. Nesse período caso o feto, RN ou criança apresente alguma alteração que se enquadre nas definições de caso vigente, ele deverá ser notificado novamente, passando a ser considerado como caso suspeito de síndrome congênita.

Existem várias ferramentas em que deve ser realizada a notificação dependendo do período em que foi identificado. O RESP (pré-natal, ao nascer e na puericultura), SINASC (ao nascer), Sistema de Informações sobre mortalidade - SIM (ao nascer - natimorto e óbito e na puericultura - óbito) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN (Pré-natal, ao nascer e na puericultura) (BRASIL, 2017c).

Não há cura para essa SCVZ e não é possível estabelecer prognóstico único, uma vez que as disfunções são dependentes da gravidade da lesão, dos sinais clínicos presentes e dos sistemas comprometidos (CUNHA et al., 2016).

Elas deverão se comportar como crianças com paralisia cerebral e precisam ser assistidas por equipe multidisciplinar, que terão como principal papel: auxiliar a criança em seu desenvolvimento e fornecer a atenção necessária para detecção de possíveis alterações precoces no desenvolvimento neuropsicomotor (BRASIL, 2016c). Pela gravidade dos casos essas crianças acometidas pela SCVZ, devem ser assistidas por equipe multidisciplinar (pediatra, neuropediatra, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo) para a estimulação precoce. Conforme a evolução, é primordial avaliações pediátricas mensais e neurológicas trimestrais, sendo essencial reavaliações oftalmológicas e auditivas semestrais. Diante do impacto familiar é importante o acompanhamento com o psicólogo e assistente social para os responsáveis (EICKMANN, et al; 2016).

4 ASPECTOS METODOLÓGICOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, baseado em dados de nascimento da coorte BRISA (Estudos de Coortes Brasileiras em Ribeirão Preto e São Luís) em 2010 e coleta de dados em 2016. Foram utilizados dados das mesmas maternidades nos dois momentos da pesquisa.

A metodologia da coorte de nascimento BRISA está descrita em publicação específica (SILVA, et al, 2018).

Em Ribeirão Preto a coleta foi de agosto a dezembro de 2016, foram selecionados para o nosso estudo as mesmas maternidades do BRISA. Em São Luís foram coletados dados de nascimentos de maio a setembro, no município de São Luís em quatro maternidades, que possuem maior volume de nascimentos por ano e que equivalem a 79,13% do total dos nascimentos.

4.2 População e amostra do estudo

Na amostra do estudo da coorte de nascimentos BRISA, foram incluídos todos os recém-nascidos de parto hospitalar, de mães residentes nos municípios de Ribeirão Preto e São Luís, no período de janeiro a dezembro de 2010. Os nascidos domiciliares representaram menos de 2% de todos os partos para as duas cidades. Em Ribeirão Preto, foram incluídos todos os partos hospitalares (98% dos partos), totalizando a amostra inicial de 7.117 recém-nascidos. As perdas por recusa ou alta precoce somaram 3,8% (SILVA et al., 2015). Após as exclusões (Figura 1), foi obtida uma amostra de 6.725 casos para a análise. Em São Luís, a amostra foi aleatória, sistemática, com um em cada três partos hospitalares, e estratificada, proporcional para cada hospital. A amostra inicial incluiu 3.131 nascimentos hospitalares. As perdas por recusa ou alta precoce totalizaram 4,6% (SILVA et al., 2015). Após as exclusões (Figura 1), foi obtida uma amostra de 2.571 casos para a análise.

Em 2016 na cidade de Ribeirão Preto, foram incluídos na amostra inicial todos os nascidos vivos, com mais de 500 g ou 20 semanas de idade gestacional, totalizando 4.392. Depois das exclusões, foi obtida uma amostra de 2.698 casos para a análise. Neste mesmo ano em São Luís, foram incluídos na amostra inicial todos os nascidos vivos, nas quatro

maternidades, com mais de 500 g ou 20 semanas de idade gestacional, totalizando 4.510. Foram feitas as exclusões necessárias (Figura 1), obtendo ao final uma amostra de 4.125 casos para a análise.

Foi necessária a exclusão dos recém-nascidos cuja a idade gestacional foi menor que 24 semanas e maior ou igual a 43 semanas, porque não estava disponível critérios específicos para estas idades gestacionais pela INTERGROWTH^{21th} (VILLAR et al., 2014). As exclusões estão ilustradas por um fluxograma na Figura 1.

4.3 Procedimentos de coleta de dados

A coleta de dados das coortes de nascimento BRISA, em ambas cidades, foi realizada de janeiro a dezembro de 2010, por equipe treinada e padronizada. Diariamente foram realizadas entrevistas com as puérperas nas primeiras 48h após o nascimento e os dados foram complementados com informações do prontuário da mãe e da criança. O cadastramento dos nascimentos foi feito por ordem de ocorrência (SILVA et al., 2015).

Em 2016 nas duas cidades, os dados foram coletados a partir do livro de registro de nascimentos das salas de parto das maternidades, por equipe devidamente treinada. Os hospitais tinham equipe de pediatras e a equipe de enfermagem nas salas de parto que realizaram e anotaram as medidas antropométricas.

O livro de registro foi preenchido pelo (a) pediatra da sala de parto e as medidas antropométricas, foram aferidas pelo (a) técnico (a) de enfermagem. Não houve interferência da equipe de pesquisa nas práticas de rotina das maternidades.

4.4 Instrumentos de coleta de dados

Na coorte BRISA em São Luís e Ribeirão Preto, foram aplicados dois questionários padronizados no momento do nascimento: questionário do nascimento para o RN (ANEXO B) e questionário do nascimento para mãe (ANEXO C), ambos divididos em blocos de perguntas e respondidos pela mãe. Para este estudo utilizaram-se dados dos blocos de identificação e antropometria do questionário do nascimento para o RN e a idade gestacional do questionário do nascimento para a mãe.

Para a coleta de dados em 2016, nas duas cidades, foi utilizada uma ficha de extração de dados do livro da sala de parto com as variáveis de interesse (ANEXO F). A coleta nas maternidades foi realizada diariamente e estas informações da ficha repassadas para

uma planilha no Excel e para posterior análise estatística. Nos casos de dados faltantes foi realizada uma segunda visita as maternidades para confirmar os dados em prontuário. Em Ribeirão Preto, nos casos de dados não preenchidos, as informações foram buscadas em outra fonte como no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) ou dados do prontuário da puérpera através da ficha de extração de dados do prontuário (ANEXO G).

4.5 Variáveis utilizadas

As variáveis incluídas no estudo em 2010 e 2016 foram: idade gestacional em semanas calculada pela data da última menstruação (DUM) ou pela USG, sexo do RN, peso, comprimento e PC ao nascimento.

4.6 Análise estatística e processamento dos dados

Os dados foram analisados no programa STATA®14. As variáveis quantitativas categóricas foram apresentadas por frequências e porcentagens. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada pelo teste Shapiro Wilk, análise de Boxplot e histogramas. Como todas as variáveis tiveram distribuição normal, foram apresentadas em média e desvio padrão (média±DP). Para comparar as prevalências de microcefalia no ano de 2010 e 2016 foi utilizado o teste Qui-quadrado para amostras independentes.

A microcefalia foi classificada de acordo com dois critérios: nos padrões da INTERGROWTH 21th (VILLAR et al., 2014) e do MS (BRASIL, 2016c). Microcefalia foi definida de acordo com o PC menor que -2 DP abaixo da média da idade gestacional (entre 24 e 43 semanas) e baseado no sexo. A microcefalia grave foi definida como PC menor que -3DP abaixo da média segundo critérios do INTERGROWTH 21th.

De acordo com os critérios do MS a microcefalia para pré-termos foi definida levando em consideração os padrões da INTERGROWTH 21th. Para crianças a termo, a microcefalia foi considerada menor ou igual a 31,5 cm para o sexo feminino e menor ou igual a 31,9 cm para o sexo masculino (BRASIL, 2016c), valores que correspondem a menor que -2DP por sexo nos padrões de crescimento da OMS (WHO, 2007). Para microcefalia grave foi adotado para crianças a termo o valor menor ou igual a 30,3 cm para o sexo feminino e menor ou igual a 30,7 cm para o sexo masculino, valores que correspondem a menor que -3DP para cada sexo para os padrões da OMS (WHO, 2007).

A medida de proporcionalidade entre o PC e o z-score do comprimento ou peso foi calculada para avaliar se o crescimento da cabeça não acompanhou o crescimento somático. A microcefalia foi considerada desproporcional se o PC fosse menor que -2DP da média para a idade gestacional e sexo, mas o comprimento ou o peso ao nascimento não eram menor que -2DP da média; ou proporcional se o PC, comprimento e peso ao nascer eram todos menores que - 2DP da média para a idade gestacional e sexo (LEVITON et al., 2002).

Para o cálculo das estimativas do número de casos esperados de microcefalia e microcefalia grave, utilizou-se a seguinte fórmula: prevalência do número de casos vezes o número de nascidos vivos nos respectivos anos (notificados pelo SINASC)/100. O número de nascidos vivos em 2010 foi de 8.141 em Ribeirão Preto e 17.295 em São Luís; em 2016 foram 11.913 nascidos em Ribeirão Preto e 15.924 em São Luís.

Para comparar as prevalências de microcefalia proporcional e desproporcional entre o ano de 2010 e 2016 foi utilizado o teste Qui-quadrado para amostras independentes. Para todas as análises foi considerado nível de significância de 5%.

4.7 Aspectos éticos

Esta pesquisa trabalhou com bancos de dados provenientes de duas pesquisas. O primeiro banco do BRISA (Estudos de Coorte Brasileiras em Ribeirão Preto e São Luís) que obedeceu à Resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil e suas normas complementares. As mães que concordaram em participar do estudo BRISA assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A). O projeto e o formulário de consentimento informado foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário UFMA (nº 4.771/2008-30) (ANEXO D), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (nº 4.116/2008).

O segundo banco de dados foi proveniente da pesquisa intitulada “Síndrome congênita pelo vírus Zika, soroprevalência e análise espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no Maranhão”, que atendeu aos critérios da Resolução número 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, e também foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFMA (nº 2111.125) (ANEXO E).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo a ser submetido

**MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS: ANTES E APÓS EPIDEMIA
PELO VÍRUS ZIKA**

(Ciências e Saúde Coletiva)

MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS: ANTES E APÓS EPIDEMIA PELO VÍRUS ZIKA

Ana Patricia Barros Câmara – Mestre - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva.
Universidade Federal do Maranhão.

Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco – Doutora - Departamento de Patologia.
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Maranhão.

Alcione Miranda dos Santos - Doutora - Departamento de Saúde Pública. Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Maranhão.

Ana Patricia Barros Câmara

Rua Retiro Natal, Condomínio Quintas do Sol II, Casa 7, Bairro Recanto Fialho

São Luís – MA. CEP: 65073-720

Fontes de financiamento:

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq)

Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico do Maranhão (FAPEMA)

MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS: ANTES E APÓS EPIDEMIA PELO VÍRUS ZIKA

RESUMO

Introdução: Em 2015, no Brasil, houve um súbito aumento dos casos de microcefalia, acompanhada de graves alterações neurológicas, motoras e cognitivas, os quais foram relacionados à infecção pelo vírus Zika em gestantes. **Objetivo:** Analisar como a prevalência de microcefalia, microcefalia grave e microcefalia desproporcional, em relação ao comprimento e peso, se comportou antes e após o pico da epidemia pelo vírus Zika. **Métodologia:** foram realizados dois estudos transversais, com dados coletados em 2010 e 2016 em maternidades dos municípios de Ribeirão Preto/SP e em São Luís/MA. As variáveis utilizadas foram: sexo, perímetro cefálico, peso, comprimento dos recém-nascidos e a idade gestacional ao nascimento. Na análise estatística utilizou-se o programa STATA®14; comparou-se as proporções com o teste Qui-quadrado para amostras independentes. **Resultados:** nas duas cidades o número esperado de casos de microcefalia ao nascimento foi maior que o número total de casos ocorridos. A prevalência de microcefalia e de microcefalia grave foi maior antes da epidemia (2010), comparado com 2016 e dentre esses recém-nascidos a maior prevalência foi da microcefalia desproporcional em relação ao crescimento somático, nas duas cidades nos períodos estudados. **Palavras-chave:** Microcefalia, Zika vírus, Anomalias Congênitas, Recém-nascido.

ABSTRACT

Introduction: In 2015, in Brazil, there was a sudden increase in cases of microcephaly, accompanied by severe neurological, motor and cognitive alterations, which were related to Zika virus infection in pregnant women. **Objective:** To analyze how the prevalence of microcephaly, severe microcephaly and disproportionate microcephaly, in relation to length and weight, behaved before and after the peak of the Zika virus epidemic. **Methods:** Two cross - sectional studies were carried out, with data collected in 2010 and 2016 in maternity hospitals of Ribeirão Preto / SP and São Luís / MA. The variables used were: gender, cephalic perimeter, weight, newborn length and gestational age at birth. Statistical analysis was performed using the STATA®14 program; The proportions were compared with the Chi-square test for independent samples. **Results:** in both cities the expected number of cases of microcephaly at birth was greater than the total number of cases occurred. The prevalence of microcephaly and severe microcephaly was higher before the epidemic (2010), compared to 2016, and among those newborns, the highest prevalence was of disproportionate microcephaly in relation to somatic growth in the two cities in the studied periods. **Key words:** Microcephaly, Zika virus, Congenital abnormalities, Newborn.

INTRODUÇÃO

A microcefalia é um achado clínico em que o cérebro não se desenvolve adequadamente em relação a idade e sexo, estando associada a malformações estruturais do cérebro ou a outras causas¹. O Ministério da Saúde (MS), atualmente, define microcefalia como um perímetro cefálico igual ou inferior a 30,54 cm para o sexo masculino e 30,24 cm para o feminino, conforme os parâmetros do INTERGROWTH^{21th} ².

A média anual de casos de microcefalia ao nascimento apresentou uma estabilidade, de 2000 a 2014, com 164 casos no Brasil. Entretanto, a partir de outubro de 2015, observou-se um aumento inesperado de casos, com 1.608 casos registrados de microcefalia (54,6 casos por 100 mil nascidos vivos) e destes, 71% eram filhos de mães residentes na região Nordeste do país ³. Em novembro de 2015 o MS declarou este aumento súbito como uma Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional – ESPIN ⁴.

Este aumento foi atribuído à exposição intrauterina ao vírus Zika ^{5,6}. É provável que este vírus circula desde de dezembro de 2013, no Brasil ⁷, porém, sendo confundido, pela sua similaridade de sinais e sintomas, com outras arboviroses aqui preexistentes e bem adaptadas como: dengue e chikungunya; dificultando assim a identificação desse novo vírus circulante ⁸.

Após o persistente aumento das notificações dos casos de microcefalia, em fevereiro de 2016, foi declarado pelo Comitê de Emergência de Saúde Pública da Organização Mundial de Saúde (OMS), essa situação como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII ⁹. Nesse mesmo ano foi confirmada a existência da relação causal entre a exposição intrauterina deste vírus com a microcefalia ao nascer ¹⁰.

Esses recém-nascidos com microcefalia possuem uma série de alterações congênitas, como por exemplo: desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões,

irritabilidade, disfunção do tronco encefálico, anormalidades auditivas e oculares, problemas de deglutição, contraturas de membros e anomalias cerebrais detectadas por neuroimagem^{11,12,13,14}.

Desde novembro 2015 até julho de 2017, foram notificados no Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP - microcefalia), 14.258 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionado à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, desses casos 3.063 (21,5%) permaneciam em investigação, 2.869 (20,1%) foram confirmados e 170 (1,2%) foram classificados como prováveis para infecção congênita durante a gestação. Entre os casos confirmados, 1.541 (61,6%) receberam cuidados na puericultura, 978 (39,1%) permanecem com estimulação precoce e 1.593 (63,7/5) sendo atendido em serviços de atenção especializada (BRASIL, 2017a). Diante desse contexto, com uma nova epidemia, que ocasionou mudanças significativas, na incidência e prevalência de microcefalia, analisou-se como a prevalência de microcefalia e de microcefalia grave em recém-nascidos se comportou antes e após a epidemia pelo vírus Zika em São Luís e Ribeirão Preto. Analisou-se ainda dentre essas crianças com microcefalia quantas possuíam microcefalia desproporcional em relação ao crescimento somático e comparou-se o número de casos de microcefalia e microcefalia grave esperados com os ocorridos.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, baseado em dados de nascimento da coorte BRISA (Estudos de Coortes Brasileiras em Ribeirão Preto e São Luís) em 2010 e coleta de

dados em 2016. Foram utilizados dados das mesmas maternidades nos dois momentos da pesquisa.

A metodologia da coorte de nascimento BRISA está descrita em publicação específica (SILVA, et al, 2018).

Em Ribeirão Preto a coleta foi de agosto a dezembro de 2016, foram selecionados para o nosso estudo as mesmas maternidades do BRISA. Em São Luís foram coletados dados de nascimentos de maio a setembro, no município de São Luís em quatro maternidades, que possuem maior volume de nascimentos por ano e que equivalem a 79,13% do total dos nascimentos.

População e amostra do estudo

Na amostra do estudo da coorte de nascimentos BRISA, foram incluídos todos os recém-nascidos de parto hospitalar, de mães residentes nos municípios de Ribeirão Preto e São Luís, no período de janeiro a dezembro de 2010. Em Ribeirão Preto, foram incluídos todos os partos hospitalares (98% dos partos), totalizando a amostra inicial de 7.798 recém-nascidos. As perdas por recusa ou alta precoce somaram 3,8% ¹⁵. Após as exclusões, foi obtida uma amostra de 7.376 casos para a análise (Figura 1). Em São Luís, a amostra foi aleatória, sistemática, com um em cada três partos hospitalares, e estratificada, proporcional para cada hospital. A amostra inicial incluiu 5.236 nascimentos hospitalares. As perdas por recusa ou alta precoce totalizaram 4,6% ¹⁵. Após as exclusões, foi obtida uma amostra de 4.220 casos para a análise (Figura 1).

Em 2016 na cidade de Ribeirão Preto, foram incluídos na amostra inicial todos os nascidos vivos, com mais de 500 g ou 20 semanas de idade gestacional, totalizando 5.236. Depois das exclusões, foi obtida uma amostra de 4.220 casos para a análise (Figura 1). Neste

mesmo ano em São Luís, foram incluídos na amostra inicial todos os nascidos vivos, com mais de 500 g ou 20 semanas de idade gestacional, totalizando 4.510. Após as exclusões necessárias, obteve-se uma amostra final de 4.125 casos para a análise. Foi necessária a exclusão dos recém-nascidos cuja a idade gestacional foi menor que 24 semanas e maior ou igual a 43 semanas, porque não estava disponível critérios específicos para estas idades gestacionais pela INTERGROWTH^{21th} ¹⁶.

Procedimentos de coleta de dados

A coleta de dados das coortes de nascimento BRISA, em ambas as cidades, foi realizada, de janeiro a dezembro de 2010, conforme descrito anteriormente¹⁵.

Em 2016 nas duas cidades, os dados foram coletados a partir do livro de registro de nascimentos das salas de parto das maternidades, por equipes devidamente treinadas. Os hospitais tinham equipe de pediatras e a equipes de enfermagem nas salas de parto que realizaram e anotaram as medidas antropométricas.

O livro de registro foi preenchido pelo (a) pediatra da sala de parto e as medidas antropométricas, foram aferidas pelo (a) técnico (a) de enfermagem. Não houve interferência da equipe de pesquisa nas práticas de rotina das maternidades.

Instrumentos de coleta de dados

Na coorte BRISA em Ribeirão Preto e em São Luís, foi utilizado dados dos blocos de identificação e antropometria do questionário do nascimento para o RN e a idade gestacional do questionário do nascimento para a mãe ¹⁵.

Para a coleta de dados em 2016, nas duas cidades, foi utilizada uma ficha de extração de dados do livro da sala de parto com as variáveis de interesse. Nos casos de dados faltantes foi realizada uma segunda visita as maternidades para confirmar os dados em prontuário. Em Ribeirão Preto, nos casos de dados não preenchidos, as informações foram buscadas em outra fonte como no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) ou dados do prontuário da puérpera através da ficha de extração de dados do prontuário.

Variáveis utilizadas

As variáveis coletadas para o estudo em 2010 e 2016 foram: idade gestacional em semanas calculada pela data da última menstruação (DUM) ou pela USG, sexo do recém-nascido, peso, comprimento e PC ao nascimento.

A microcefalia foi classificada segundo o INTERGROWTH 21th ¹⁶. Microcefalia foi definida de acordo com o PC menor que -2 desvios padrão (DP) abaixo da média da idade gestacional (de 24 a 43 semanas) e baseado no sexo. A microcefalia grave foi definida como PC menor que -3DP abaixo da média segundo critérios do INTERGROWTH 21th ¹⁵. De acordo com os critérios do MS a microcefalia para pré-termos infantis foi definida levando em consideração os padrões da INTERGROWTH 21th.

A medida de proporcionalidade entre o PC e o z-score do comprimento ou peso foi calculada para descobrir se o crescimento da cabeça não acompanhou o crescimento somático. A microcefalia foi considerada desproporcional se o PC fosse menor que -2DP da média para a idade gestacional e sexo, mas o comprimento ou o peso ao nascimento não eram menor que -2DP da média; ou proporcional se o PC, comprimento e peso ao nascer eram todos menores que - 2DP da média para a idade gestacional e sexo ¹⁷.

Análise estatística e processamento dos dados

Os dados foram analisados no programa STATA® 14. As variáveis categóricas foram apresentadas por frequências e porcentagens. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada pelo teste Shapiro Wilk, análise de Boxplot e histogramas. Como todas as variáveis tiveram distribuição normal, foram apresentadas em média e desvio padrão (média $\pm$ DP). Para comparar as prevalências de microcefalia no ano de 2010 e 2016 foi utilizado o teste Qui-quadrado para amostras independentes.

Para o cálculo das estimativas do número de casos esperados de microcefalia e microcefalia grave, utilizou-se a seguinte fórmula: prevalência do número de casos vezes o número de nascidos vivos nos respectivos anos (notificados pelo SINASC)/100. O número de nascidos vivos em 2010 foi de 8.141 em Ribeirão Preto e 17.295 em São Luis, em 2016 foram 11.913 nascidos em Ribeirão Preto e 15.924 em São Luís.

Para comparar as prevalências de microcefalia proporcional e desproporcional entre o ano de 2010 e 2016 foi utilizado o teste Qui-quadrado para amostras independentes. Para todas as análises foi considerado nível de significância de 5%.

Aspectos éticos

Esta pesquisa trabalha com bancos de dados provenientes de duas pesquisas. O primeiro banco do BRISA (Estudos de Coorte Brasileiras em Ribeirão Preto e São Luís) que obedeceu à Resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil e suas normas complementares. As mães que concordaram em participar do estudo BRISA assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O projeto e o formulário de consentimento informado foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital

Universitário UFMA (nº 4771 / 2008-30), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (parecer nº 4116 / 2008).

O segundo banco de dados foi proveniente da pesquisa intitulada “Síndrome Congênita pelo vírus Zika, soroprevalência e análise espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no Maranhão”, que atendeu aos critérios da Resolução número 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, e também foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (parecer nº 2111.125).

RESULTADOS

O total de recém-nascidos no primeiro ano da pesquisa (2010) em Ribeirão Preto foi de 7.376 e em São Luís 4.220. Em 2016, foi de 3.225 e 4.125 recém-nascidos em Ribeirão Preto e São Luís, respectivamente (Figura 1).

A distribuição dos recém-nascidos por sexo e por peso, assim como a média $\pm$ DP do comprimento e da IG em ambas as cidades são apresentados na Tabela 1.

Utilizando-se os critérios do Ministério da Saúde, em Ribeirão Preto a prevalência de recém-nascidos com microcefalia ao nascimento foi de 3,15% em 2010 e 1,67% em 2016; a prevalência de microcefalia grave foi 0,75% em 2010 e 0,43% em 2016. Enquanto na cidade de São Luís, em 2010, 4,12% nasceram com microcefalia e 0,78% com microcefalia grave; em 2016 a prevalência de microcefalia caiu para 1,65% e a de microcefalia grave para 0,32% (Tabela 2).

Utilizando-se os critérios da INTERGROWTH-21th a prevalência de microcefalia e de microcefalia grave foi maior em 2010 do que em 2016, tanto em Ribeirão Preto quanto em São Luís. A queda da prevalência de microcefalia foi mais expressiva em São Luís (Tabela 2).

Quando comparamos os dois critérios utilizados para classificar a microcefalia e microcefalia grave observamos que pelo critério do Ministério da Saúde foi identificado um maior número de casos, nos dois momentos da pesquisa e nas duas cidades (Tabela 2).

Quanto aos recém-nascidos com microcefalia, no ano de 2010, 1,57% apresentaram microcefalia desproporcional em relação ao comprimento e 1,80% em relação ao peso na cidade de Ribeirão Preto. No mesmo ano, em São Luís, esses valores foram mais elevados, 2,73% nasceram com microcefalia desproporcional em relação ao comprimento e 2,94% em relação ao peso. Nas duas cidades em 2016, houve uma diminuição do número dos recém-nascidos com microcefalia desproporcional em relação ao comprimento e ao peso (Tabela 3).

O número de casos esperados de microcefalia e microcefalia grave, segundo os critérios do INTERGROWTH^{21th} foi maior que o número de casos ocorridos em ambas as cidades e nos dois momentos da pesquisa (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O número de nascimentos em 2010 foi maior em Ribeirão Preto, cidade mais desenvolvida e localizada na região Sudeste; o inverso ocorreu em 2016 quando houve mais nascimentos em São Luís, cidade menos desenvolvida e localizada na região Nordeste. A prevalência de microcefalia em recém-nascidos, segundo critérios do INTERGROWTH^{21th} e do MS, foi maior em São Luís em 2010, diferença estatisticamente significativa (p-valor <0,001). Em 2010 as regiões Nordeste e Sudeste apresentaram maior frequência absoluta de microcefalia em nascidos vivos ³. Naquele ano, um estudo sobre a microcefalia ao nascimento foi descrito nestas duas cidades como endêmica. Esses casos foram associados a variáveis intimamente relacionadas à pobreza (baixa escolaridade materna, vivendo em união

consensual ou sem companheiro, tabagismo materno durante a gravidez, primiparidade, parto vaginal e aumento de peso durante a gravidez) ou outras infecções congênitas não diagnosticadas, já que o vírus Zika não circulava no país ¹⁵.

A prevalência de microcefalia diminuiu em 2016 comparada a 2010 (Figura 2), esperava-se que esta aumentasse após a epidemia pelo vírus Zika, devido à relação causal comprovada da infecção pelo ZIKV em gestantes e microcefalia em recém-nascidos¹⁰. Entretanto, em 2016, a prevalência de microcefalia em recém-nascidos diminuiu para 0,93% em Ribeirão Preto e para 1,09% em São Luís, essas diferenças são estatisticamente significantes (p-valor <0.001).

Isso pode estar relacionado ao fato do surto de microcefalia ao nascimento ter sido em 2015¹⁸, com aumento súbito de notificações no mês de novembro, mas ocorreu posterior redução até o mês de abril de 2016, tendo uma estabilização no número mensal de notificações até o mês de agosto e em seguida um decréscimo significativo das notificações ¹⁹, mês do início da nossa coleta de dados nas duas cidades. Mesmo com a diminuição da incidência a região Nordeste continua com o maior número absoluto de casos, comparado com as demais ⁶.

Outra possível justificativa para essa diminuição do número de casos é que em outubro de 2015 foi decretada Situação de Emergência em Saúde Pública Nacional (ESPIN) pelo MS, pelo número exorbitante de casos de microcefalia notificados. Pode ter havido uma tendência a priorizar a digitação de casos de microcefalia no SINASC em detrimento dos nascidos vivos com PC normal ³.

Mesmo com o aumento do número de notificações em 2015, pela sensibilização dos profissionais da saúde e da vigilância epidemiológica (NASCIMENTO et al., 2016), o Estudo Latino Americano de Malformações Congênitas, estimou que 66% dos casos de microcefalia grave no nascimento no Brasil são subestimados ²⁰.

Podemos também, inferir essa diminuição pelo aumento da imunidade da população ao vírus. A “imunidade de rebanho” trata-se da redução dos susceptíveis, o sistema imunológico gera anticorpos para matar o vírus após a primeira infecção, não podendo ser afetada outra vez pelo mesmo vírus. Logo a epidemia atinge um estágio em que há poucas pessoas que ainda podem ser infectadas e o número de casos passa a cair drasticamente ²¹.

Outra possível justificativa é que em São Luís, segundo dados do SINASC, houve uma diminuição do número de nascidos vivos em 2016 (15.924) comparado ao ano de 2010 (17.295). Este fato pode estar relacionado com a diminuição do número de recém-nascidos com microcefalia. Porém na cidade de Ribeirão Preto o número de nascidos vivos aumentou em 2016 (11.913), comparado a 2010 (8.141).

Observa-se nesse estudo que a queda da prevalência de microcefalia e microcefalia grave, de 2010 para 2016, foi mais expressiva em São Luís, comparado a Ribeirão Preto. Esse resultado pode ter sido influenciado pelo direcionamento das campanhas do Ministério da Saúde, para a região Nordeste no final do ano de 2015. Pois em outubro de 2015 (54,6 casos por 100 mil nascidos vivos), 71% das crianças com microcefalia eram filhas de mães residentes na região Nordeste do país e de acordo com dados do SINASC ³.

Essas campanhas e ações do Ministério da Saúde foram voltadas para os profissionais de todos os níveis de atenção (primária, secundária e terciária), disponibilizando cursos gratuitos para atualização profissional sobre a infecção pelo vírus Zika e protocolos específicos que orientaram o planejamento das ações de saúde, melhorando assim a conscientização destes para trabalhar a prevenção da infecção em gestantes, orientação sexual para os casais, estimular à contracepção no período de epidemia, esclarecer sobre a importância de se iniciar o pré-natal tão logo a pessoa suspeite de uma possível gravidez e a melhoria do acesso ao teste rápido para diagnóstico de gravidez ²².

Analizamos dois critérios para classificar a microcefalia e a microcefalia grave, o INTERGROWTH^{21th} e o do MS e percebemos que nos dois anos da pesquisa nas duas cidades o segundo critério adota medidas maiores do perímetro cefálico, identificando um maior número de recém-nascidos com microcefalia e microcefalia grave comparado ao critério do INTERGROWTH^{21th}. Porém no final de 2016 a OMS recomendou que os países adotassem como referência para recém-nascidos, nas primeiras 24 a 48 horas de vida, os parâmetros do INTERGROWTH^{21TH} para ambos os sexos ²³.

Tanto em Ribeirão Preto quanto em São Luís o número esperado de casos de microcefalia ao nascimento foi maior que o número total de casos ocorridos, segundo critérios do INTERGROWTH^{21th}. Mas é interessante ressaltar que a microcefalia desproporcional em relação ao comprimento e ao peso foi mais prevalente, indicando que é uma microcefalia com perímetro cefálico ao nascimento inferior ao crescimento somático. Como a maioria dos recém-nascidos com o crescimento inferior do cérebro em relação ao crescimento somático, não consegue preservar o crescimento cerebral, as consequências futuras bem como a expectativa de vida tornam-se desconhecidas, sendo necessário acompanhamento especializado, gerando maiores custos para o tratamento ²⁴.

E mesmo que a epidemia do vírus Zika, já tenha atingido o seu pico, esta ainda deve seguir se propagando por pelo menos mais dois a três anos no Brasil e, conseqüentemente, deve haver novos casos de microcefalia ²⁵. Há estimativas da diminuição do número de casos de infecções pelo vírus Zika no Nordeste e aumento em outras regiões brasileiras, onde boa parte da população ainda não está imunizada ²⁶.

Como pontos fortes do estudo destacamos que foi realizado em duas cidades localizadas em regiões brasileiras com realidades socioeconômicas contrastantes, que foram vastamente acometidas pela epidemia do vírus Zika e apresentaram números relevantes e preocupantes de registros do aumento de casos de crianças com microcefalia. Utilizamos nos

dois momentos do estudo, critérios padronizados para identificar a microcefalia com base no MS do Brasil e no estudo INTERGROWTH^{21th}, podendo ser analisado o real comportamento da microcefalia, antes e após a epidemia pelo vírus Zika. Dentre as limitações ressalta-se que houve muitas exclusões por dados faltantes nos prontuários, amenizada pela procura em outras fontes de informações como o SINASC; e quantidade reduzida de variáveis relacionadas com a microcefalia, como ausência de variáveis sociodemográficas da mãe.

REFERÊNCIAS

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central (SNC). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis; 2016.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. 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 a infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2017.
- 3 Marinho F, Araújo VEM, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR, Oliveira H, Poncioni IPA, Maranhão MHN, Mendes YMMB, Fernandes RM, Lima RB, Neto DLR. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016; 25(4): 701-712.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria número 1.813, de 11 de novembro de 2015 - Declara Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. *Diário Oficial da União: Seção 1*, no 216 Brasília, Brasil. 2016.
- 5 Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJR, Neri JI, Neto JMP, Wanderley HYV, Cernach M, El-Husny AS, Pone MVS, Sero ALA, Sanseverino MTV. Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force (2016). Possible Association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016; 65 (3): 59-62.
- 6 de Oliveira WK, Cortez-Escalante J, de Oliveira WTGH, Crmo GMI, Henriques CMP, Coelho GE, França GVA. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika Virus transmission during the first trimester of pregnancy: Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(9): 242-7.
- 7 Faria NR, Azevedo RSS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC *et al*. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016; 352(6283): 345–9.

- 8 Avelino-Silva, VI, Ramos JF. Arboviroses e políticas públicas no Brasil. *Revista ciências em saúde*. 2017; 7 (3): 1-2.
- 9 World Health Organization, to convene an International Health Regulations. Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Geneva: WHO 2016.
- 10 Toledo K. Estudo da Rede Zika comprova relação causal entre vírus e microcefalia, 2016.
- 11 Faluyi U, Obadare O, Sangem A, Onuegbu CA, Medavarapu S. Complications Associated with Zika Virus Infection: A Systematic Review Study. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)*. 2016; 24(1):151-161.
- 12 Mo Y, Salada BMA, Tambyah PA. Zika virus - a review for clinicians. *British medical bulletin*. 2016; 119(1): 25-36.
- 13 Kapogiannis BG, Chakhtoura N, Hazra R, Spong Y. Bridging knowledge gaps to understand how Zika virus exposure and infection affect child development. *Jama pediatrics*. 2017; 171(5): 478-485.
- 14 da Silva AAM, Ganz JSS, Sousa PS, Doriqui MJR, Ribeiro MRC, Branco MRFC, *et al*. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. *Emerging Infectious Diseases*, 2016. 22(11): 1953.
- 15 Silva, AAM, Barbiere MA, Alves MT, Carvalho CA, Batista RF, Ribeiro MR, *et al*. Baseline prevalence and risk factors for microcephaly at birth in two Brazilian cities in 2010. *Pediatrics*, p. e20170589, 2018.
- 16 Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, *et al*. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014; 384(9946): 857-68.
- 17 Leviton A, Holmes LB, Allred EM, Vargas J. Methodologic issues in epidemiologic studies of congenital microcephaly. *Early Human Development* 2002; 69(1-2): 91-105.
- 18 Nascimento LS, Trivilin L, Marques CM, Moraes LM, Kappel PR, Bodini VL. Incidência e prevalência dos casos de zika vírus e microcefalia no Brasil. *Anais do Salão de Ensino e de Extensão*. 2016; 97.
- 19 Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas. Informe Epidemiológico 45/2015 até a Semana Epidemiológica 02/2017. 2017.
- 20 Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. ECLAM final document regarding the reported increase in microcephaly cases in Northeastern Brazil in 2015.

- 21 Neto FC, Barbosa AAC, Cesarino MB, Favaro EA, Mondini A, Ferraz AA, *et al.* Controle do dengue em uma área urbana do Brasil: avaliação do impacto do Programa Saúde da Família com relação ao programa tradicional de controle. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006; 22(5): 987-997.
- 22 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- 23 World Health Organization. Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika: orientações provisórias. 30/08/2016. 2016.
- 24 Cohen E, Baerts W, van Bel F. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology*. 2015; 108(4): 269-76.
- 25 Ferguson NM, Cucunubá ZM, Dorigatti I, Nedjati-Gilani GL, Donnelly CA, Basáñez MG, *et al.* Countering the Zika epidemic in Latin America. *Science*. 2016; 353(6297): 353-354.
- 26 Cunha RV, Geniole LAI, Brito CAA, França NS, Santos Neto OG, Nascimento DDG, *et al.* Zika: abordagem clínica na atenção básica [curso completo]. 2016.

ILUSTRAÇÕES

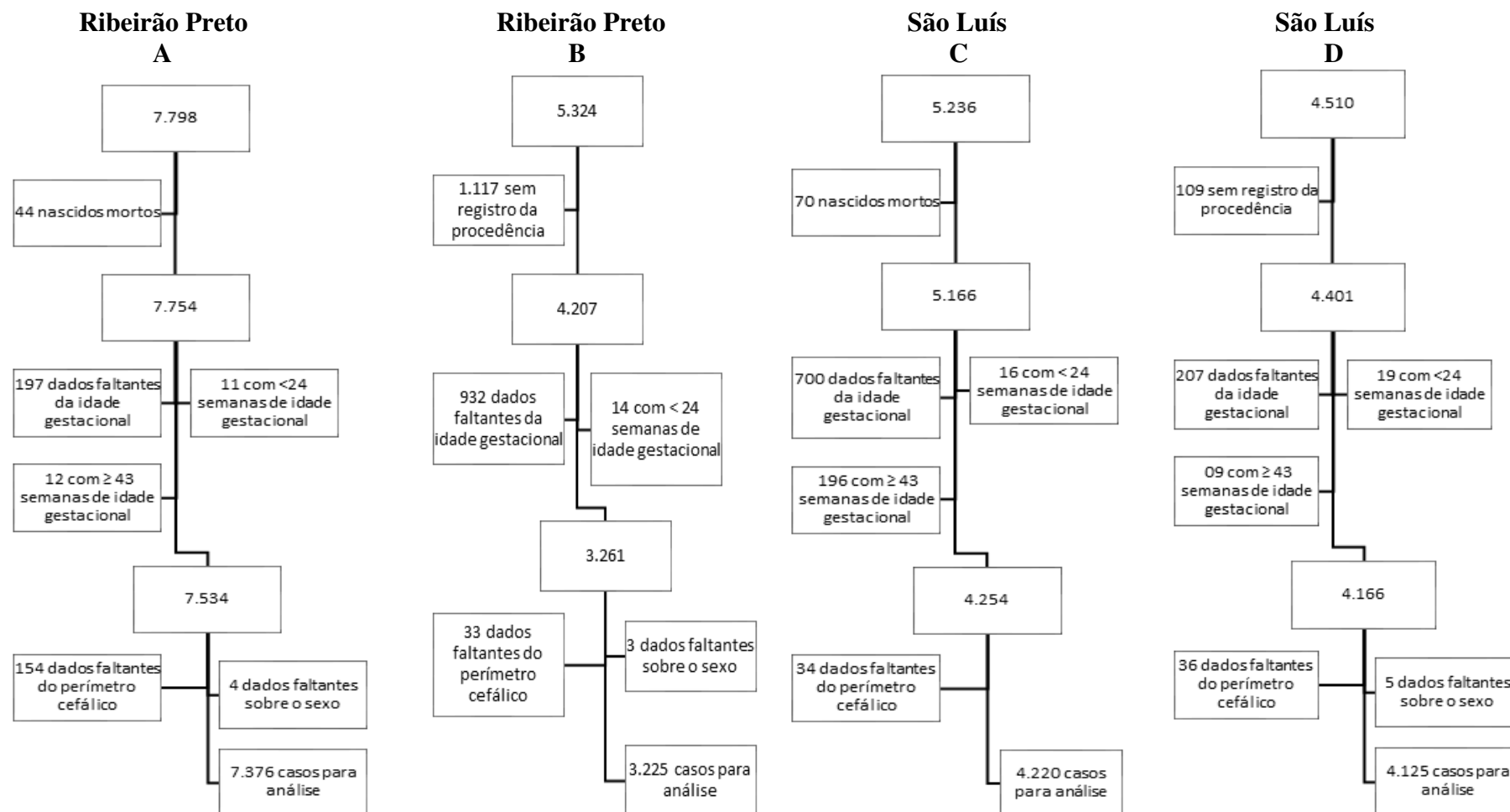


Figura 1: Fluxogramas amostrais das perdas nas amostras em Ribeirão Preto e São Luís, 2010 e 2016. A: Exclusões em Ribeirão Preto/2010; B: Exclusões em Ribeirão Preto/2016; C: Exclusões em São Luís/2010; D: Exclusões em São Luís/2016.

Tabela 1. Caracterização da amostra dos recém-nascidos em Ribeirão Preto e São Luís, 2010 e 2016.

Variáveis	Ribeirão Preto				São Luís			
	2010*		2016		2010*		2016	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Número de nascimentos	7.376	69,58	3.225	30,42	4.220	50,57	4.125	49,43
Sexo								
Feminino	3.722	50,46	1.627	50,45	2.072	49,10	2.042	49,50
Masculino	3.654	49,54	1.598	49,55	2.148	50,90	2.083	50,50
Peso								
Peso Normal (≥ 2500)	6.739	91,36	2.948	91,41	3.871	91,73	3.693	89,53
Baixo Peso (< 2500)	637	8,64	277	8,59	349	8,27	432	10,47
	média	DP	média	DP	média	DP	média	DP
Comprimento	48.33	2.55	48.29	3.53	48.64	2.76	48.16	3.01
Idade gestacional	38.63	2.24	38.89	1.92	38.43	2.43	38.61	2.32

n: frequência absoluta. %: frequência relativa; média; DP: desvio padrão

*Fonte: Silva, et al, 2018

Tabela 2: Distribuição de microcefalia e microcefalia grave segundo os critérios da INTERGROWTH 21th e Ministério da Saúde em Ribeirão Preto e São Luís, 2010 e 2016.

Variáveis	Ribeirão Preto					São Luís				
	2010*		2016		p-valor*	2010*		2016		p-valor*
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Microcefalia										
Intergrowth	187	2,54	30	0,93	<0,001	148	3,51	45	1,09	<0,001
MS	232	3,15	54	1,67	<0,001	174	4,12	68	1,65	<0,001
Microcefalia grave										
Intergrowth	37	0,50	9	0,28	0,109	28	0,66	8	0,19	<0,001
MS	55	0,75	14	0,43	0,066	33	0,78	13	0,32	0,004

*Teste de Qui-quadrado; MS: Ministério da Saúde; p-valor significante menor 5%.

*Fonte: Silva, et al, 2018

Tabela 3: Distribuição de microcefalia proporcional e desproporcional em relação ao comprimento e ao peso em Ribeirão Preto e São Luís, 2010 e 2016.

Variáveis	Ribeirão Preto					São Luís				
	2010 ^{a*}		2016 ^b		p-valor*	2010 ^{c*}		2016 ^d		p-valor**
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Microcefalia proporcionalidade – comprimento					<0,001					<0,001
Sem microcefalia	7.155	97,51	3.194	99,13		4.063	96,51	4.045	98,90	
Microcefalia proporcional	68	0,93	11	0,34		32	0,76	19	0,46	
Microcefalia desproporcional	115	1,57	17	0,53		115	2,73	26	0,64	
Microcefalia proporcionalidade – peso					<0,001					<0,001
Sem microcefalia	7.189	97,46	3.195	99,07		4.072	96,49	4.079	98,91	
Microcefalia proporcional	54	0,73	10	0,31		24	0,57	14	0,34	
Microcefalia desproporcional	133	1,80	20	0,62		124	2,94	31	0,75	

**Teste de Qui quadrado

*Fonte: Silva, et al, 2018

^a 38 recém-nascidos foram excluídos porque não foi mensurado o comprimento^b 3 recém-nascidos foram excluídos porque não foi mensurado o comprimento^c 10 recém-nascidos foram excluídos porque não foi mensurado o comprimento^d 35 recém-nascidos foram excluídos porque não foi mensurado o comprimento e 1 por não ter sido mensurado o peso

Tabela 4: Casos de microcefalia e microcefalia grave esperados e ocorridos, segundo os critérios da INTERGROWTH 21th, Ribeirão Preto e em São Luís - 2010 e 2016.

Variáveis	Ribeirão Preto				São Luís			
	2010*		2016		2010*		2016	
	esperado ^a	ocorrido	esperado ^b	ocorrido	esperado ^c	ocorrido	esperado ^d	ocorrido
Microcefalia								
Intergrowth	207	187	111	30	607	148	173	43
Microcefalia grave								
Intergrowth	41	37	33	9	114	28	30	8

^a Foram 8141 nascidos vivos em Ribeirão Preto, de acordo com o SINASC.

^b Foram 11913 nascidos vivos em Ribeirão Preto, de acordo com o SINASC.

^c Foram 17295 nascidos vivos em São Luís, de acordo com o SINASC

^d Foram 15924 nascidos vivos em São Luís, de acordo com o SINASC

*Fonte: Silva, et al, 2018

6 CONCLUSÃO

A prevalência de microcefalia e microcefalia grave ao nascer, segundo critérios do INTERGROWTH^{21th}, em Ribeirão Preto e em São Luís, foi maior no primeiro ano da pesquisa (2010), comparado a 2016. Dentre os recém-nascidos com microcefalia, a prevalência de microcefalia desproporcional em relação ao peso e comprimento foi maior em 2010 em relação a 2016, em Ribeirão Preto e em São Luís. A prevalência do número de casos ocorridos foi menor que a prevalência do número de casos esperados nas duas cidades do estudo e nos dois momentos.

REFERÊNCIAS

- ARAGAO, M. F. V. et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **bmj**, v. 353, p. i1901, 2016. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/353/bmj.i1901>. Acesso em: 5 ago. 2017.
- ASHWAL, S. et al. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 73, n. 11, p. 887-897, 2009. Disponível em: <http://www.neurology.org/content/73/11/887.short>. Acesso em 2 nov. 2017.
- AVELINO-SILVA, V. I.; RAMOS, J. F.. Arboviroses e políticas públicas no Brasil/Arboviruses and public policies in Brazil. **Revista Ciências em Saúde**, v. 7, n. 3, p. 1-2, 2017. Disponível em: http://200.216.240.50:8484/rcsfmit/ojs-2.3.3-3/index.php/rcsfmit_zero/article/view/675. Acesso em: 4 out. 2017.
- BARBOSA, G. L. et al. Indicadores de infestação larvária e influência do porte populacional na transmissão de dengue no estado de São Paulo, Brasil: um estudo ecológico no período de 2007-2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 2, p. 195-204, 2012. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000200002. Acesso em: 4 mai. 2016.
- BELL, T. M.; FIELD, E. J.; NARANG, H. K. Zika virus infection of the central nervous system of mice. **Archiv für die Gesamte Virusforschung**, v. 35, n. 2-3, p. 183-193, 1971. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF01249709>. Acesso em: 14 ago. 2016.
- BESNARD, M. et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 13, p. 207-51, 2014. Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V19N13/art20751.pdf>. Acesso em: 6 jun. 2016.
- BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 2, p. 113-118, 2007. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742007000200006&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 4 abr. 2016.
- BRASIL, P. et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. **New England Journal of Medicine**, v. 71, n. 6, p. 331-333, 2016. Disponível em: http://journals.lww.com/obgynsurvey/Abstract/2016/06000/Zika_Virus_Infection_in_Pregnant_Women_in_Rio_de.6.aspx. Acesso em 15 out. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia**. Brasília: Ministério da Saúde; 2015a. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014ministerio-da-saudeconfirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>. Acesso em: 27 abr. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota informativa nº1, de 17 de novembro de 2015. **Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil.** 2015b. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/18/microcefalia-nota-informativa-17nov2015-c.pdf>. Acesso em: 15 mai. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika.** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2015c. Disponível em: <http://combateades.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>. Acesso em: 2 mai. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Febre pelo vírus zika: uma revisão narrativa sobre a saúde.** Boletim Epidemiológico, n. 26, 2015d. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/26/2015-020-publica----o.pdf>. Acesso em: 29 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Febre de chikungunya: manejo clínico.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015e. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/19/febre-de-chikungunya-manejo-clinico.pdf>. Acesso em: 12 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015f. 55p. Disponível em: www.saude.gov.br/svs. Acesso em: 10 julho 2016.

BRASIL; Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico; **Informe epidemiológico nº 07 – semana epidemiológica 52/2015 (27/12/2015 a 02/01/2016) dos monitoramentos dos casos de microcefalias no brasil;** 2015g. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/05/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico-07---SE-52---04jan2016.pdf>. Acesso em: 14 out. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde; SVS/MS. Nota Informativa no 01 - 17/11/2015 - Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil. Ministério da Saúde Brasil; 2015h. Disponível em: Acesso em: 15 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde; **Protocolo de sobrevivência e resposta as ocorrências de microcefalia relacionadas a infecção pelo vírus Zika.** 2015i. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia--Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1---09dez2015-8h.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalia. **Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil até a Semana Epidemiológica 52/2016 (25 a 31/12/2016).** Boletim Epidemiológico, n. 44, p. 1-4, 2016a. 2016. Disponível em:

http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52_2016-09jan2017.pdf. Acesso em: 2 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 51**, 2016b. Boletim Epidemiológico, v. 47, n. 20, 2016b. Brasil 2016b. 2016b. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/12/2017_001%20-%20Dengue%20SE51_publicacao.pdf. Acesso 16 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016c. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>. Acesso em: 19 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)**. Brasília: Ministério da Saúde; 2016d. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>. Acesso em: 5 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 1.813, de 11 de novembro de 2015 - Declara Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. Diário Oficial da União: Seção 1, no 216 Brasília, Brasil; 2016e. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=51&data=12/11/2015>. Acesso em: 15 out. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias; informe epidemiológico nº 57 – semana epidemiológica (se) 52/2016 (25 a 31/12/2016) monitoramento dos casos de microcefalia no brasil; 2016f. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/12/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52_2016-09jan2017.pdf. Acesso em: 11 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia** - Versão 1.2 - 09/12/2015. Secretaria de Vigilância em Saúde, 55 p; 2016g. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/ghl/resource/en/lil-773183>. Acesso em: 11 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O cuidado às Crianças em Desenvolvimento: orientações para as famílias e Cuidadores**. 2016i. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/Desenvolvimento%20da%20crianca.pdf>. Acesso em: 29 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia sobre a Estimulação Precoce na Atenção Básica**. 2016j. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/18/Guia%20sobre%20-%20A%20estimulao%20precoce%20na%20Ateno%20Bsica.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. **Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas**, da Semana Epidemiológica 28/2017. 2017a. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/16/BE-2017_024-Monitoramento-integrado-de-alteracoes-no-crescimento-e-desenvolvimento-relacionadas-a-infeccao-pelo-virus-Zika.pdf. Acesso em :13 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS**. Secretaria de Vigilância em Saúde- Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.136p.Disponível em:http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf. acesso em: 19 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **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 a infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Ministério da Saúde, 2017c.160p.2017c. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>. Acesso em: 28 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Apoio Psicossocial a mulheres gestantes, famílias e cuidadores de crianças com síndrome congênita por vírus Zika e outras deficiências: Guia de práticas para profissionais e equipes de saúde**. 2017d. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/20/2017-0117-livretoCGMAD.pdf>>. Acesso em 2 nov. 2017.

BUTLER, D. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report. **Nature**, v. 530, n. 7588, p. 13-14, 2016. Disponível em: <http://www.nature.com/news/zika-virus-brazil-s-surge-in-small-headed-babies-questioned-by-report-1.19259>. Acesso em: 16 set. 2016.

CABRAL, C. M. et al. Clinical-epidemiological description of live births with microcephaly in the state of Sergipe, Brazil, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 2, p. 245-254, 2017. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S2237-96222017000200245&script=sci_arttext. Acesso em: 27 out. 2017.

CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n.6, p. 653 – 660, 2016. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)00095-5/fulltext?version=meter+at+null&module=meter-Links&pgtype=Multimedia&contentId=&mediaId=&referrer=&priority=true&action=click&contentCollection=meter-links-click](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)00095-5/fulltext?version=meter+at+null&module=meter-Links&pgtype=Multimedia&contentId=&mediaId=&referrer=&priority=true&action=click&contentCollection=meter-links-click). Acesso em: 9 set. 2016.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 10, p. 1885, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593454/>. Acesso em: 15 ago. 2016.

CAO-LORMEAU, V.M. et al. French Polynesia. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 6, p. 1085-1086, 2014. Disponível em: <http://go.galegroup.com/ps/anonymouse?id=GALE%7CA372956954&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=fulltext&issn=10806040&p=AONE&sw=w&authCount=1&isAnonymousEntry=true>. Acesso em: 12 jun. 2016.

CAVALHEIRO, S. et al. Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. **Child's Nervous System**, v. 32, n. 6, p. 1057-1060, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-016-3074-6>. Acesso em: 22 set. 2017.

COHEN, E.; BAERTS, W.; VAN BEL, F.. Brain-sparing in intrauterine growth restriction: considerations for the neonatologist. **Neonatology**, v. 108, n. 4, p. 269-276, 2015.. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/438451>. Acesso em: 2 abr. 2017.

CUNHA, R. V. da et al. **Zika: abordagem clínica na atenção básica** [curso completo]. 2016. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/3117>. Acesso em: 20 jun. 2016.

D'ORTENZIO, E. et al. Evidence of sexual transmission of Zika virus. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2195-2198, 2016. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1604449#t=article>. Acesso em: 02 nov. 2017.

DE OLIVEIRA, W. K.. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy—Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Wanderson_Oliveira2/publication/297676956_Increase_in_Reported_Prevalence_of_Microcephaly_in_Infants_Born_to_Women_Living_in_Areas_with_Confirmed_Zika_Virus_Transmission_During_the_First_Trimester_of_Pregnancy_-_Brazil_2015/links/56e6071808aedb4cc8ae92fb/Increase-in-Reported-Prevalence-of-Microcephaly-in-Infants-Born-to-Women-Living-in-Areas-with-Confirmed-Zika-Virus-Transmission-During-the-First-Trimester-of-Pregnancy-Brazil-2015.pdf. Acesso em: 3 out. 2017.

DE PAULA FREITAS, B. et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. **JAMA ophthalmology**, v. 134, n. 5, p. 529-535, 2016. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2491896?version=meter%20at%201&module=meter-Links&pgtype=article&contentId=&mediaId=&referrer=https://www.google.com/&priority=true&action=click&contentCollection=meter-links-click>. Acesso em: 15 ago. 2017.

DICK, G. W. A. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda (Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 47, n. 1, p. 13-48, 1953. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920353900212>. Acesso em: 11 jun. 2016.

DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 24, p. 2536-2543, 2009. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805715#t=article>. Acesso em: 11 maio 2016.

DUNCAN, B. B. et al. **Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=398440&indexSearch=ID>. Acesso em: 12 out. 2016.

EICKMANN, S. H. et al. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika Zika virus congenital syndrome Síndrome de la infección congénita del virus Zika. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 7, p. e00047716, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Sophie_Eickmann2/publication/305483360_Sindrome_da_infeccao_congenita_pelo_virus_Zika/links/579b58f608ae802facba5323.pdf. Acesso em: 10 ago. 2017.

FALUYI, U. et al. Complications Associated with Zika Virus Infection: A Systematic Review Study. **American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)**, v. 24, n. 1, p. 151-161, 2016. Disponível em: http://asrjetsjournal.org/index.php/American_Scientific_Journal/article/view/2037 . Acesso em: 4 jun. 2017.

FARIA, N. R. et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. **Science**, v. 352, n. 6283, p. 345-349, 2016. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/352/6283/345.abstract>. Acesso em: 2 out. 2016.

FAUCI, A. S.; MORENS, D. M. Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 7, p. 601-604, 2016. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp1600297#t=article>. Acesso em: 8 set. 2016.

FAYE, O. et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20 th Century. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 1, p. e2636, 2014. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002636>. Acesso em: 2 jun 2016.

FAYE, O. et al. One-step RT-PCR for detection of Zika virus. **Journal of Clinical Virology**, v. 43, n. 1, p. 96-101, 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653208001844>. Acesso em: 5 jun. 2016.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA et al. Orientações e recomendações da FEBRASGO sobre a infecção do vírus zika em gestantes e microcefalia. In: **Orientações e recomendações da FEBRASGO sobre a infecção do vírus zika em gestantes e microcefalia**. 2016. Disponível em: http://perinatal.com.br/congressodemedicinaobstetrica2016/pdf/aula_08.pdf. Acesso em: 2 nov. 2017.

FERGUSON, N. M. et al. Countering the Zika epidemic in Latin America. **Science**, v. 353, n. 6297, p. 353-354, 2016. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/353/6297/353>. Acesso em: 10 ago. 2017.

FRITEL, X. et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 3, p. 418-25, 2010. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.271.250&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 4 abr. 2016.

GOURINAT, A.-C. et al. Detection of Zika virus in urine. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 84-6, 2015. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/1/14-0894_article. Acesso em: 14 ago. 2016.

GRARD, G. et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)—2007: a new threat from *Aedes albopictus*?. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 2, p. e2681, 2014. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002681>. Acesso em: 11 jun. 2016.

GROUP, Microcephaly Epidemic Research. Microcephaly in infants, Pernambuco state, Brazil, 2015. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 6, p. 1090, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4880105/>. Acesso em: 20 ago. 2017.

HADDOW, A. D. et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, p. e1477, 2012. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001477>. Acesso em: 11 jun. 2016.

HAYES, E. B. et al. Zika virus outside Africa. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 9, p. 1347-1350, 2009. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442_article. Acesso em: 11 jun. 2016.

HAZIN, A. N. et al. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2193-2195, 2016. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1603617#t=article>. Acesso em: 27 out. 2017.

HENNESSEY, M.; FISCHER, M.; STAPLES, J. E.. Zika virus spreads to new areas—region of the Americas, May 2015–January 2016. **American Journal of Transplantation**, v. 16, n. 3, p. 1031-1034, 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.13743/full>. Acesso em: 11 ago. 2016.

HENRIQUES, C. M. P.; DUARTE, E.; GARCIA, L. P.. Desafios para o enfrentamento da epidemia de microcefalia. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 1, p. 7-10, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222016000100007&script=sci_arttext. Acesso em: 12 set. 2016.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 44, n. 7, p. 302-307, 2014. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X14001085>. Acesso em: 11 set. 2016.

KAPOGIANNIS, B. G. et al. Bridging knowledge gaps to understand how Zika virus exposure and infection affect child development. **Jama pediatrics**, v. 171, n. 5, p. 478-485, 2017. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2604261?utm_source=Global+Health+NOW+Main+List&utm_campaign=cc4ab79da7-EMAIL_CAMPAIGN_2017_02_20&utm_medium=email&utm_term=0_8d0d062dbd-cc4ab79da7-858767. Acesso em: 7 out. 2017.

KARIYAWASAM, S.; SENANAYAKE, H.. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 4, n. 11, p. 767-775, 2010. Disponível em: <http://jidc.org/index.php/journal/article/viewArticle/908>. Acesso em: 11 set. 2016.

KUNO, G.; CHANG, G.-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. **Archives of virology**, v. 152, n. 4, p. 687-696, 2007. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-006-0903-z?LI=true>. Acesso em: 02 nov. 2017.

LANCIOTTI, R. S. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 1232-9, 2008. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/8/08-0287_article. Acesso em: 4 jun. 2016.

Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. **ECLAM final document regarding the reported increase in microcephaly cases in Northeastern Brazil in 2015**.

LEAL, M.C. et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, 2016. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869416301276>. Acesso em: 12 ago. 2017.

LEVITON, A. et al. Methodologic issues in epidemiologic studies of congenital microcephaly. **Early human development**, v. 69, n. 1, p. 91-105, 2002. Disponível acesso: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378202000658>. Acesso: 18 out. 2016.

LUZ, K. G.; SANTOS, G. I. V. dos; VIEIRA, R. de M. Febre pelo vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 4, p. 785-788, 2015. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742015000400021&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 4 jun. 2016.

MACNAMARA, F. N. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene**, v. 48, n. 2, p. 139-145, 1954. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920354900061>. Acesso em: 11 out. 2016.

MANSUY, J. M. et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 4, p. 405, 2016. Disponível em: https://wordpress.utoledo.edu/disastermedicine/wp-content/uploads/sites/29/2016/03/Semen-Load_Lancet-2016.pdf. Acesso em: 02 nov. 2017.

MARINHO, F. et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 4, p. 701-712, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222016000400701&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso: 7 jun. 2017.

MAROUN, S. LC et al. Case report: vertical dengue infection. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 6, p. 556-559, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572008000700014&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 11 ago. 2016.

MARTINES, R. Brasil. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, 2016. Disponível em: https://espanol.cdc.gov/enes/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1.htm?s_cid=mm6506e1_w&mobility=nocontent. Acesso em: 8 out. 2017.

MIRANDA-FILHO, Demócrito de Barros et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. **American journal of public health**, v. 106, n. 4, p. 598-600, 2016. Disponível em: <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2016.303115>. Acesso em: 25 ago. 2017.

MLAKAR, J. et al. Zika virus associated with microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 951-958, 2016. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600651#t=article>. Acesso em: 14 set. 2016.

MOORE, K., et al. **Embriologia clínica**. 9ª edição. Elsevier Brasil, 2013. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 6, p. 1592016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890059>. Acesso em: 12 out. 2016.

MUSSO, D. et al. Detection of Zika virus in saliva. **Journal of Clinical Virology**, v. 68, p. 53-55, 2015c. Disponível em: [http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532\(15\)00133-X/abstract](http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532(15)00133-X/abstract). Acesso em: 13 set. 2016.

MUSSO, D. et al. Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 359, 2015b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313657/>. Acesso em: 16 set. 2016.

MUSSO, D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 10, p. 1887-1887, 2015a. Disponível em: <http://go.galegroup.com/ps/anonymouse?id=GALE%7CA433121096&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=fulltext&issn=10806040&p=AONE&sw=w&authCount=1&isAnonymousEntry=true>. Acesso em: 15 jun. 2016.

MUSSO, D.; CAO-LORMEAU, V. M.; GUBLER, D. J. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya?. **The Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 243-244, 2015d. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)61273-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)61273-9/abstract). Acesso em: 12 set. 2016.

MUSSO, D.; NILLES, E. J.; CAO-LORMEAU, V.-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 10, p. O595-O596, 2014.

Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X1465391X>. Acesso em: 13 set. 2016.

NASCIMENTO, L. S. et al. Incidência e prevalência dos casos de Zika vírus e microcefalia no Brasil. **Anais do Salão de Ensino e de Extensão**, p. 97, 2016. Disponível em: http://online.unisc.br/acadnet/anais/index.php/salao_ensino_extensao/article/view/15128. Acesso em: 9 abr. 2017.

NETO, F. C. et al. Controle do dengue em uma área urbana do Brasil: avaliação do impacto do Programa Saúde da Família com relação ao programa tradicional de controle dengue control in an urban area of Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 5, p. 987-997, 2006. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2006000500011&script=sci_abstract&tlng=es. Acesso em: 22 set 2016.

NUNES, M. L. et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 3, p. 230-240, 2016. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S225555361630012X>. Acesso em: 21 set. 2016.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 9, p. 20720, 2014. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.460.1123&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 12 set. 2016.

OLIVEIRA, A. S. M. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 47, n. 1, p. 6-7, 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15831/abstract> Acesso em: 12 set. 2016.

OLSON, J. G. et al. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 3, p. 389-393, 1981. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920381901000> Acesso em: 12 out de 2017.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Epidemiological alert. Zika virus 7 May 2015**. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=30078+&Itemid=9999&lang=fr. Acesso em: 20 mai. 2016.

Pan American Health Organization (PAHO). Lineamientos preliminares de vigilancia de microcefalia en recién nacidos en entornos con riesgo de circulación de virus Zika; Jan 22, 2016. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2016.

PASSEMARD, S.; KAINDL, A. M.; VERLOES, A.. Microcephaly. **Handbook of clinical neurology**, v. 111, p. 129-141, 2013. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/23622158>. Acesso em: 7 out. 2017.

PINTO JUNIOR, V. L. et al. Vírus Zika: Revisão para Clínicos. **Acta Medica Portuguesa**, v. 28, n. 6, p. 760-765, 2015. Disponível em:

<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6929>. Acesso em: 24 set. 2016.

RASMUSSEN, S. A. et al. Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. **N Engl J Med**, v. 2016, n. 374, p. 1981-1987, 2016. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr1604338#t=article>. Acesso em: 18 out. 2017.

REIS, R. P. dos. Aumento dos casos de microcefalia no Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. S6, p.88-89, 2015. Disponível em: <http://www.smp.org.br/arquivos/site/revista-medica/artigo12-27.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.

SANTOS, R. S.; CARVALHO, M. S. Análise da distribuição espacial de larvas de *Aedes aegypti* na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de saúde Pública**, v. 16, n. 1, p. 31-42, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/csp/v16n1/1562.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2016.

SCHULER-FACCINI, L. et al. Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force (2016). Possible Association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n.3, p. 59-62, 2016. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/26820244>. Acesso em: 12 out. 2016.

SELTZER, L. E.; PACIORKOWSKI, A. R. Genetic disorders associated with postnatal microcephaly. In: **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**. 2014. p. 140-155. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31400/full>. Acesso em: 2 nov. 2017.

SILVA A. A. M., et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2211.160956>. Acesso em: 5 out. 2016.

SILVA, A.A.M.; et al. Baseline prevalence and risk factors for microcephaly at birth in two Brazilian cities in 2010. **Clinical Pediatrics** p. e20170589, 2018.

SILVA, A. A. M. et al. Changes in perinatal health in two birth cohorts (1997/1998 and 2010) in São Luís, Maranhão State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 7, p. 1437-1450, 2015. Disponível: http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2015000701437&script=sci_arttext&tlng=es. Acesso: 7 jun. 2017.

SINHABAHU, V. P.; SATHANANTHAN, R.; MALAVIGE, G. N. Perinatal transmission of dengue: a case report. **BMC research notes**, v. 7, n. 1, p. 795, 2014. Disponível em: <http://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-795>. Acesso em: 4 set. 2016.

SIROIS, P. A. et al. Developmental outcomes in young children born to mothers with West Nile illness during pregnancy. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 100, n. 10, p. 792-796, 2014. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.23297/full>. Acesso em: 4 set. 2016.

TEIXEIRA, M. G. et al. The epidemic of Zika virus–related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. **American journal of public health**, v. 106, n. 4, p. 601-605, 2016. Disponível em: <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2016.303113>. Acesso em: 22 out. 2017.

TOLEDO, K. et al. **Estudo da Rede Zika comprova relação causal entre vírus e microcefalia**, 2016. Disponível em: http://agencia.fapesp.br/estudo_da_rede_zika_comprova_relacao_causal_entre_virus_e_microcefalia/23185/. Acesso em: 8 jun. 2016.

TOURET, Y. et al. Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus. **La Presse Médicale**, v. 35, n. 11-C1, p. 1656-1658, 2006. Disponível em: <http://www.em-consulte.com/en/article/131484>. Acesso em: 12 set. 2016.

VALLE, D. et al. Zika, dengue e chikungunya: desafios e questões. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 419-422, 2016. Disponível: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v25n2/2237-9622-ess-25-02-00419.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2016.

VAN DER LINDEN, V. et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **bmj**, v. 354, p. i3899, 2016b. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/354/bmj.i3899>. Acesso em: 11 out. 2017.

VAN DER LINDEN, V.. Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth—Brazil. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, 2016a. Disponível em: <https://espanol.cdc.gov/enes/mmwr/volumes/65/wr/mm6547e2.htm?mobile=nocontent>. Acesso em: 12 set. 2017.

VASCONCELOS, P. F. da C.. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas?. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 2, p. 9-10, 2015. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S2176-62232015000200001&script=sci_arttext. Acesso em: 13 ago. 2016.

VENTURA, C. V. et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 79, n. 1, p. 1-3, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27492016000100002&script=sci_arttext. Acesso em: 13 set. 2016.

VERBURG, B. O. et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. **Ultrasound in obstetrics & gynecology**, v. 31, n. 4, p. 388-396, 2008. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.5225/full>. Acesso em: 11 out. 2017.

VILLAR, J. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21 st Project. **The Lancet**, v. 384, n. 9946, p. 857-868, 2014. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614609326>. Acesso em: 11 ago. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Multicentre Growth Reference Study Group. **WHO Child Growth Standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development.** Geneva: World Health Organization; 2007; 157. Disponível em: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20063123347> . Acesso em: 23 out. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, (U.S.) C for DC and P, Systems IC for BDM. **Birth defects surveillance: a manual for programme managers** WHO World Health Organization; 2015. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/110223>. Acesso em: 5 jan. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, to convene an International Health Regulations **Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations.** Geneva: WHO World Health Organization; 2016a. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika/en/>. Acesso em: 3 fev. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks.** Geneva, 2016b. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>. Acesso em: 28 out. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika: orientações provisórias.** 30/08/2016. 2016c. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/>>. Acesso em: 14 dez. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Microcefalia.** 02/03/2016. 2016d. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/pt/>. Acesso em 2 nov. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika: orientações provisórias.** 2016e. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/>>. Acesso em: 11 nov. 2017.

ZANLUCA, C. et al. **First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, n. 4, p. 569-572, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762015000400569&script=sci_arttext. Acesso em: 11 ago. 2016.

ZORZETTO, R.; ANDRADE, R. O. As conexões do Zika. **Revista de pesquisa FAPESP**, v. 242, n. 242, p. 49-51, 2016. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2016/04/zika-242-fechado-novo2.pdf?000262>. Acesso em: 28 mai. 2016.

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva
TELÉFONES PARA CONTATO: (98) 33019681/33019675/88072963.

PATROCINADORES FINANCEIROS DA PESQUISA: FAPESP, CNPq, FAPEMA

OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e estamos realizando uma pesquisa para entender as consequências do nascimento antes do tempo (premature) para a saúde das crianças no seu primeiro ano de vida. Essa pesquisa está sendo realizada em Ribeirão Preto, estado de São Paulo, e em São Luís, estado do Maranhão. Para isso, precisamos de algumas informações tanto de bebês nascidos antes do tempo como de bebês nascidos no tempo normal, para comparação. Convidamos você a participar desta pesquisa e pedimos que autorize a participação do seu bebê, que já foi avaliado por nós na ocasião do nascimento.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Se concordar em participar e permitir que seu bebê participe da pesquisa, você deverá assinar este formulário.

Antes de conhecer a pesquisa, é importante saber o seguinte:

- Você e seu bebê estão participando voluntariamente. Não é obrigatório participar da pesquisa.
- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

Esta pesquisa está sendo conduzida com mulheres que deram à luz nos hospitais das duas cidades, Ribeirão Preto e São Luís. Este é o terceiro momento deste grande estudo: algumas mulheres foram avaliadas durante o pré-natal e logo após o parto, outras somente após o parto e agora gostaríamos de ter a participação voluntária de todas as mães e bebês que participaram dos momentos anteriores. Portanto, gostaríamos que você participasse novamente como voluntária, nos ajudando neste estudo.

Resaltamos que, da mesma forma que foi muito importante a sua participação nos outros momentos da pesquisa, sua participação agora é muito importante para que as informações obtidas possam contribuir para o conhecimento mais completo da sua saúde e de seu bebê.

O QUE DEVO FAZER PARA EU E MEU BEBÊ PARTICIPARMOS DESTA PESQUISA?

Se você concordar em participar desta pesquisa, você responderá a algumas perguntas sobre amamentação, uso de remédios, alimentação, doenças e seu bebê será examinado para avaliar o crescimento físico e o desenvolvimento por meio de atividades adequadas para a idade do bebê. Serão realizados exames clínicos (medidas de peso, altura, circunferência da cabeça e da barriga), laboratoriais (coleta de sangue) e exame dos dentes para nos fornecer informações mais completas sobre a saúde de seu bebê.

- Questionários:

A. Você responderá a um questionário com seus dados de identificação e endereço atualizados. O questionário perguntará sobre amamentação e a saúde da criança, dentição, uso de medicamentos, vacinação, gastos com saúde, hábitos de vida, informações sobre sua saúde e seus dados pessoais e sociais.

B. No próprio questionário haverá uma parte de avaliação sobre o desenvolvimento e a saúde da criança com perguntas referentes a convulsões (crises), uso de medicamentos, asma, alergias e outras doenças.

C. Você irá responder a um questionário sobre sua saúde após o parto, com perguntas sobre métodos para evitar gravidez, se tem perda de urina após o parto e sobre uso de cigarro e álcool.

D. Você responderá a um questionário com perguntas sobre a alimentação de seu bebê nas 24 horas antes da entrevista.

E. Seu bebê será examinado para verificarmos como ele está crescendo. Ele será medido deitado, pesado em uma balança, e a circunferência da cabeça e da barriga serão medidas com fita métrica.

F. Também será avaliado o seu peso e pediremos que você nos informe, se souber, a altura e o peso do pai do bebê.

- Exames laboratoriais:

A. Pretendemos coletar um pouco de sangue de seu bebê (quantidade equivalente a uma colher de sobremesa) com material descartável e por pessoas experientes, para verificar presença de anticorpos que sugiram que seu bebê tem algum tipo de alergia e também se tem alguma variação genética que pode favorecer doenças no futuro, como alergia, obesidade, pressão alta e alterações no crescimento.

B. Pretendemos coletar um pouco de sangue seu (quantidade equivalente a uma colher de sobremesa) com material descartável e por pessoas experientes, para verificar presença de variação genética que pode favorecer doenças como dor na barriga, perda de urina e depressão.

C. Como a quantidade de indivíduos que serão examinados neste estudo é muito grande, não será possível realizar todas as dosagens sanguíneas ao mesmo tempo. Para isso o sangue terá que ser estocado por algum tempo até a realização dos exames. Pedimos a você permissão para que o sangue do bebê seja guardado por tempo indeterminado, visto que o próprio estudo e outros que têm sido feitos podem trazer novos conhecimentos sobre o assunto e pode haver necessidade de realização de novos testes com o sangue estocado. No entanto, novos testes somente serão realizados após aprovação do novo projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas no projeto, que decidirá se você deverá ser convocada ou não para autorizar os novos testes. Você será informada dos resultados dos novos testes que porventura sejam feitos, caso eles apresentem alguma alteração.

D. Também vamos avaliar se seu bebê está se desenvolvendo bem. Nesse exame, algumas atividades serão propostas ao bebê com brinquedos e outros objetos, e durante a realização delas iremos observá-lo e anotar suas reações e seu comportamento.

QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas. Os questionários podem conter algumas perguntas que lhe causem incômodo ao responder. As medidas de peso, comprimento e circunferência da cabeça e da barriga causam desconforto mínimo. A coleta de sangue pode causar algum

desconforto, sangramento e/ou mancha roxa no local em que a agulha perfura a pele. Em casos raros, podem ocorrer deismaios ou infecção. Entretanto, tomaremos todos os cuidados para que isso não ocorra.

HÁ VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

A avaliação no primeiro ano de vida poderá detectar se seu bebê está se desenvolvendo bem, mesmo que ele tenha nascido prematuro, que tenha tido infecção pelo citomegalovírus, que foi pesquisada com a coleta da saliva ao nascer. Qualquer alteração que for detectada, relacionada a essas doenças, o seu bebê será encaminhado para tratamento.

Além disso, a sua participação vai nos ajudar a entender alguns problemas de saúde que poderão ser prevenidos no futuro. O sigilo de todas as informações será garantido, nenhum dado que permita sua identificação será fornecido. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento, mas sem identificar as mães e os bebês participantes do estudo.

E A CONFIDENCIALIDADE?

Os registros referentes a você e ao bebê permanecerão confidenciais. Você e o bebê serão identificados por um código, e suas informações pessoais contidas nos registros não serão divulgadas sem sua expressa autorização. Além disso, no caso de publicação deste estudo, não serão utilizados seus nomes ou qualquer dado que os identifiquem.

As pessoas que podem examinar seus registros são: o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, a equipe de pesquisadores e os monitores da pesquisa.

O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo ou a uma lesão relacionada a pesquisa, entre em contato com os Profs. Drs: Antonio Augusto Moura da Silva ou Vanda Maria Ferreira Simões ou Rosângela Fernandes Lucena Batista (98) 33019681/33019675/88072963.

Para obter informações sobre seus direitos e os direitos de seu bebê como objeto de pesquisa, entre em contato com: Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão pelo telefone (98) 2109-1250.

Se você entendeu a explicação e concorda voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine abaixo. Uma cópia ficará com você e a outra com o pesquisador responsável. A participação é voluntária e você pode deixar a pesquisa em qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal.

Agradecemos muito a sua colaboração.

ASSINATURAS

Nome do voluntário: _____

Assinatura do voluntário: _____

Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Data: ____/____/____

Nome da Testemunha: _____

Assinatura da Testemunha: _____

Data: ____/____/____

ANEXO B - QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO – RECÉM-NASCIDO



QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - RN

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software
http://www.foxitsoftware.com For evaluation only.

BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1A. Número de Identificação: _____

1ª casela: 1 Ribeirão Preto

2 São Luís

2ª casela: 1 Pré-natal

2 Nascimento

3 1º ano

3ª casela: M. Avaliação no pré-natal

A. Avaliação no nascimento RN 1

B. Avaliação no nascimento RN 2

C. Avaliação no nascimento RN 3

D. Avaliação no nascimento RN 4

4ª e 5ª caselas: QM. Questionário da mãe

QC. Questionário do RN

SC. Saliva da criança

CO. Cordão umbilical

6ª à 9ª. caselas: número seqüencial para cada cidade

NUMERO

2A. Cidade:

1. ☐ Ribeirão Preto2. ☐ São Luís

CIDADE

☐

3A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA):

__/__/____

DATAENT

4A. Entrevistador (a):

5A. Data do nascimento do RN (DD/MM/AAAA):

__/__/____

DATANASC

6A. Caso tenha nascido mais de um filho, indique qual a seqüência de nascimento desse RN?

1. ☐ 1º2. ☐ 2º3. ☐ 3º4. ☐ 4º5. ☐ 5º6. ☐ Não se aplica9. ☐ Não sabe

ORDEMNASC

☐

7A. Qual o sexo do recém-nascido?

1. ☐ Masculino2. ☐ Feminino9. ☐ Não sabe

SEXO

☐

8A. Como nasceu o filho da sra.?

1. ☐ Vivo2. ☐ Morto9. ☐ Não sabe

NASC

☐

ANTROPOMETRIA DO RN

78. Peso do RN: _ _ _ _ g

9999. ☐ Não avaliado

PESONASC

88. Comprimento: _ _ _ cm

999. ☐ Não avaliado

COMPNASC

98. Perímetro cefálico: _ _ _ cm

999. ☐ Não avaliado

PCNASC

108. Peso da placenta: _ _ _ _ g

9999. ☐ Não avaliado

PLACENTA

MATERIAL BIOLÓGICO DO RN

118. Foi feita coleta de tecido do cordão umbilical?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

CORDAO

128. Foi feita coleta de saliva?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

SALIVA

ANEXO C - QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO – MÃE

QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - MÃE**BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

1A. Número de identificação: _____

1ª cidade: 1 Ribeirão Preto
2 São Luís2ª cidade: 1 Pré-natal
2 Nascimento
3 1º ano3ª cidade: M. Avaliação no pré-natal
A. Avaliação no nascimento RN 1
B. Avaliação no nascimento RN 2
C. Avaliação no nascimento RN 3
D. Avaliação no nascimento RN 44ª e 5ª cidades: QM. Questionário da mãe
QC. Questionário do RN
SC. Saliva da criança
CO. Cordão umbilical

6ª à 9ª. cidades: número sequencial para cada cidade

NUMERO

2A. Cidade:

1. ☐ Ribeirão Preto2. ☐ São Luís

CIDADE

3A. Coorte

1. ☐ Iniciada no Pré-natal2. ☐ Iniciada no Nascimento

COORTE

4A. Data da Entrevista (DD/MM/AA.AA): ____/____/____

DATAENT

Entrevistador (a) : _____

5A. Hospital de Nascimento:

SÃO LUÍS	RIBEIRÃO PRETO
1. ☐ HU Materno- Infantil	12. ☐ Hospital das Clínicas
2. ☐ Benedito Leite	13. ☐ Hospital Ribeirânia
3. ☐ Marly Samoy	14. ☐ Hospital São Lucas
4. ☐ Santa Casa	15. ☐ Hospital Santa Lydia
5. ☐ Maria do Amparo	16. ☐ Hospital Santa Casa
6. ☐ N Sra. da Penha	17. ☐ Mater
7. ☐ Clínica São Marcos	18. ☐ H. Sinhá Junqueira
8. ☐ Clínica Luiza Coelho	19. ☐ Hospital São Paulo
9. ☐ Hospital S Domingos	
10. ☐ Hospital Aliança	
11. ☐ Clínica São José	

HOSPITAL

6A. Nome completo da mãe do RN (não abreviar):

_____ NOMEMAE

7A. Data de nascimento da mãe do RN (DD/MM/AAAA):

___/___/___ DNMAE

8A. Idade da mãe do RN __

99. ☐ Não sabe

IDADEMAE

9A. Qual a idade do pai do bebê? __

99. ☐ Não sabe

IDADEPAI

BLOCO B – DADOS DE CONTATO

1B. Qual o seu endereço completo? _____

Telefone residencial: _____ - _____ Outro telefone: _____ - _____ celular: _____ - _____

2B. Para facilitar futuros contatos, a sra. poderia nos fornecer o nome, relação de parentesco ou amizade, endereço e telefone fixo ou celular de parentes ou pessoas próximas com quem a sra. tem contato frequente?

Nome da pessoa: _____

Parentesco/Amizade: _____

Endereço: _____

Telefone residencial: _____ - _____ Telefone comercial: _____ - _____ celular: _____ - _____

Nome da pessoa: _____

Parentesco/Amizade: _____

Endereço: _____

Telefone residencial: _____ - _____ Telefone comercial: _____ - _____ celular: _____ - _____

3B. A sra. poderia nos fornecer o endereço e o telefone do seu trabalho?

Endereço: _____

Telefone comercial: _____ - _____ Telefone comercial: _____ - _____

4B. Se a sra. pretende mudar de cidade, poderia nos informar o nome, endereço e o telefone de contato de algum parente ou alguém que more próximo à sua nova residência?

Nome da pessoa: _____

Endereço: _____

Telefone residencial: _____ - _____ Telefone comercial: _____ - _____ celular: _____ - _____

BLOCO C – DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

1C. A sra. sabe ler e escrever?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não
 9. ☐ Não sabe

LERMAE

☐

2C. A sra. frequenta ou frequentou escola?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não **Passe para a questão 6C**
 9. ☐ Não sabe

ESCOLMAE

☐

3C. A sra. ainda estuda ?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não
 8. ☐ Não se aplica
 9. ☐ Não sabe

MAEESTUDA

☐

4C. Qual foi o último curso que a sra frequentou ou frequenta?

1. ☐ Alfabetização de jovens e adultos
 2. ☐ Ensino fundamental ou 1o grau
 3. ☐ Ensino médio ou 2o grau
 4. ☐ Superior graduação incompleto **Passe para a questão 6C**
 5. ☐ Superior graduação completo **Passe para a questão 6C**
 8. ☐ Não se aplica
 9. ☐ Não sabe

CURSOMAE

☐

5C. Até que série a sra. frequentou ou ainda frequenta?

1. ☐ Primeira
 2. ☐ Segunda
 3. ☐ Terceira
 4. ☐ Quarta
 5. ☐ Quinta
 6. ☐ Sexta
 7. ☐ Sétima
 8. ☐ Oitava
 88. ☐ Não se aplica
 99. ☐ Não sabe

SERIEMAE

☐☐

6C. Qual a cor da sua pele?

1. ☐ branca
 2. ☐ preta/negra
 3. ☐ parda/mulata/cabocla/morena
 4. ☐ amarelo/oriental
 5. ☐ indígena
 9. ☐ não sabe

CORMAE

☐

7C. Qual a situação conjugal atual da sra.?

1. ☐ Casada
 2. ☐ União consensual (Morando junto)
 3. ☐ Solteira
 4. ☐ Separada/desquitada/divorciada
 5. ☐ Viúva
 9. ☐ Não sabe

SITCONMAE

☐

8C. Quantas pessoas vivem atualmente na casa onde a sra. mora? (Considere apenas as pessoas que estão morando na casa há pelo menos 3 meses, e que não são temporários, como um tio que está temporariamente vivendo com a sra. por menos de 3 meses ou visitantes). __

99. ☐ Não sabe

PESSOAS

☐ ☐

9C. A sra. mora atualmente com o marido ou companheiro?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não
 9. ☐ Não sabe

MORACOMP

☐

10C. A sra. mora atualmente com filhos (biológicos ou não)?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não **Passe para a questão 12C**
 9. ☐ Não sabe

MORAFILHO

☐

11C. Caso sim, com quantos filhos? __

88. ☐ Não se aplica
 99. ☐ Não sabe

QTFILHOS

☐ ☐

12C. A sra. mora atualmente com outros familiares?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não **Passe para a questão 14C**
 9. ☐ Não sabe

MORAFAM

☐

13C. Caso sim, com quantos familiares? __

88. ☐ Não se aplica
 99. ☐ Não sabe

QTFAM

☐ ☐

14C. A sra. mora atualmente com outras pessoas que não são familiares?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não **Passe para a questão 16C**
 9. ☐ Não sabe

MORANFAM

☐

15C. Caso sim, com quantos não familiares? __

88. ☐ Não se aplica
 99. ☐ Não sabe

QTNFAM

☐ ☐

16C. A sra. tem alguma religião ou culto?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não
 9. ☐ Não sabe

TEMRELIG

☐

17C. Caso tenha alguma religião, qual é a sua religião?

1. ☐ Católica
2. ☐ Evangélica. Ex: Batista, Assembléia de Deus, Bothesda, Universal, Adventista, Testemunha de Jeová, Luterana.
3. ☐ Espírita/Kardecista
4. ☐ Umbanda/Candomblé
5. ☐ Judaica
6. ☐ Orientais. Ex: Budista
7. ☐ Outra, Qual? _____
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

RELIGIAO

☐ ☐

18C. A sra. exerce alguma atividade remunerada dentro ou fora da casa?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não Passe para a questão 28C
9. ☐ Não sabe

ATIVREM

☐

CASO NÃO TENHA ALGUMA ATIVIDADE REMUNERADA OU NÃO SAIBA, PASSE PARA A QUESTÃO 28C

19C. Qual a sua ocupação (o que faz atualmente no trabalho)?

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

OCUPMAE

☐ ☐

20C. Qual a sua relação de trabalho?

1. ☐ Trabalha por conta própria
2. ☐ Assalariado ou empregado
3. ☐ Dono de empresa-empregador
4. ☐ Faz bico
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

RELA/CAO

☐

21C. Quantos dias por semana a sra. trabalhava com remuneração durante a gestação? __

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

DIATRAB

☐

22C. Nos dias de trabalho remunerado durante a gestação, quantas horas por dia a sra. trabalhava? __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

HORATRAB

☐ ☐

23C. Durante o seu trabalho, a sra. tinha que ficar em pé a maior parte do tempo?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não
 8. ☐ Não se aplica
 9. ☐ Não sabe

TRABPE

☐

24C. Durante o seu trabalho, a sra. tinha que levantar coisas pesadas?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não
 8. ☐ Não se aplica
 9. ☐ Não sabe

LEVPESO

☐

25C. Há quantas semanas atrás a sra. parou de trabalhar? ____

00. ☐ menos de 1 semana
 88. ☐ Não se aplica
 99. ☐ Não sabe

PAROUTRAB

☐ ☐

26C. Na sua casa, quem faz o trabalho de casa para sua família?

1. ☐ A sra. faz todo trabalho
 2. ☐ A sra. faz parte do trabalho
 3. ☐ Outra pessoa
 9. ☐ Não sabe

TRABCA.SA

☐

27C. Quem é a pessoa da família com maior renda atualmente? (considerar chefe da família aquele de maior renda)

1. ☐ A entrevistada **Passe para a questão 38C**
 2. ☐ Companheiro
 3. ☐ Mãe
 4. ☐ Pai
 5. ☐ Avô
 6. ☐ Avó
 7. ☐ Madrasta
 8. ☐ Padrasto
 9. ☐ Tia
 10. ☐ Tio
 11. ☐ Irmã
 12. ☐ Irmão
 13. ☐ Outro _____
 99. ☐ Não sabe

CHEFE

☐ ☐

28C. Qual o sexo da pessoa da família com maior renda?

1. ☐ Masculino
 2. ☐ Feminino
 8. ☐ Não se aplica
 9. ☐ Não sabe

SEXOCHEFE

☐

29C. Qual a idade da pessoa da família com maior renda (anos completos)? ____

88. ☐ Não se aplica
 99. ☐ Não sabe

IDCHEFE

☐ ☐

30C. Essa pessoa sabe ler e escrever?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não
 8. ☐ Não se aplica
 9. ☐ Não sabe

LERCHEFE

☐

31C. Essa pessoa frequenta ou frequentou escola?

1. ☐ Sim
 2. ☐ Não **Passe para a questão 34C**
 8. ☐ Não se aplica
 9. ☐ Não sabe

ESCCHEFE

☐

32C. Qual foi o último curso que essa pessoa frequentou ou frequenta?

1. ☐ Alfabetização de jovens e adultos
 2. ☐ Ensino fundamental ou 1º grau
 3. ☐ Ensino médio ou 2º grau
 4. ☐ Superior graduação incompleto **Passe para a questão 34C**
 5. ☐ Superior graduação completo **Passe para a questão 34C**
 8. ☐ Não se aplica
 9. ☐ Não sabe

CURSOCHefe

☐

33C. Qual a série que essa pessoa frequenta ou até que série frequentou?

1. ☐ Primeira
 2. ☐ Segunda
 3. ☐ Terceira
 4. ☐ Quarta
 5. ☐ Quinta
 6. ☐ Sexta
 7. ☐ Sétima
 8. ☐ Oitava
 88. ☐ Não se aplica
 99. ☐ Não sabe

SERIECHefe

☐ ☐

34C. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) a pessoa com a maior renda da família? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

OCUPCHEFE

☐ ☐

35C. Qual a relação de trabalho do chefe da família?

1. ☐ Trabalha por conta própria

2. ☐ Assalariado ou empregado

3. ☐ Dono de empresa-empregador

4. ☐ Faz bico

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

RELCHefe

☐

36C. No mês passado quanto ganharam as pessoas da família que trabalham?

1ª pessoa R\$ _____

2ª pessoa R\$ _____

3ª pessoa R\$ _____

4ª pessoa R\$ _____

5ª pessoa R\$ _____

A família tem outra renda? _____

Renda total R\$ _____

99999. ☐ Não sabe

RENDAF

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Quanto itens abaixo a família possui? (circule a resposta)

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou mais
37C. Televisão em cores	0	1	2	3	4
38C. Rádio	0	1	2	3	4
39C. Banheiro	0	4	5	6	7
40C. Automóvel	0	4	7	9	9
41C. Empregada mensalista	0	3	4	4	4
42C. Máquina de lavar	0	2	2	2	2
43C. Videocassete ou DVD	0	2	2	2	2
44C. Geladeira	0	4	4	4	4
45C. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

TELEVISAO

☐

RADIO

☐

BANHEIRO

☐

AUTOMOVEI

☐

EMPREGADA

☐

MAQUILAVAR

☐

DVD

☐

GELADEIRA

☐

FREEZER

☐

48C. Grau de Instrução da pessoa com maior renda

Analfabeto/Primário Incompleto/ Até 3ª Série Fundamental	0
Primário completo/ Até 4ª Série Fundamental/Ginásial Incompleto	1
Ginásial completo/ Fundamental completo/Colegial Incompleto	2
Colegial completo/ Médio completo/Superior Incompleto	4
Superior completo	8

INSTRUCAO

☐**BLOCO D – HÁBITOS DE VIDA**

Agora vamos conversar um pouco sobre o consumo de bebida alcoólica.

1D. Durante a gravidez, a sra. tomou cerveja?

1. ☐ Sim2. ☐ Não **Passo para a questão 14D**9. ☐ Não sabe

CERVEJA

☐

2D. Durante a gravidez, a sra. tomou cerveja nos três primeiros meses de gravidez?

1. ☐ Sim2. ☐ Não **Passo para a questão 6D**8. ☐ Não se aplica9. ☐ Não sabe

CERVEJA1T

☐

3D.Quantos dias por semana? __

8. ☐ Não se aplica9. ☐ Não sabe

DIACERV1T

☐

4D.Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __

88. ☐ Não se aplica99. ☐ Não sabe

QTCERV1T

☐

5D.Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)2. ☐ Lata (350ml)3. ☐ Garrafa pequena (300ml) – long neck4. ☐ Garrafa (600-720ml)5. ☐ Outro8. ☐ Não se aplica9. ☐ Não sabe

TIPOCERV1T

☐

BLOCO F – DADOS DA SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

1F. Em que mês da gestação a sra. soube que estava grávida?		
9. ☐ Não sabe	MESGRAV	☐
2F. Qua idade a sra. tinha quando menstruou pela primeira vez? __		
99. ☐ Não sabe	IDMENARCA	☐ ☐
3F. Qual era sua idade quando a sra. teve sua primeira relação sexual? __		
99. ☐ Não sabe	IDRELSEX	☐ ☐
4F. Qua idade a sra. tinha quando engravidou pela primeira vez? __		
99. ☐ Não sabe	IDGRAV	☐ ☐
5F. Quantas vezes a sra. engravidou? (incluindo a gravidez atual) Contar todas as gestações até as que não chegaram ao final, inclusive abortos. __		
99. ☐ Não sabe	GESTA	☐ ☐
6F. A gravidez atual foi planejada?		
1. ☐ Sim		
2. ☐ Não		
9. ☐ Não sabe	PLANGEST	☐
7F. Quantos filhos nasceram vivos (incluindo o atual)? __		
99. ☐ Não sabe	NASCVIVO	☐ ☐
8F. Qual a idade da sra. no início da gestação anterior? __		
88. ☐ Não se aplica		
99. ☐ Não sabe	IDULTGEST	☐ ☐
9F. Quantos partos a sra. teve (incluindo o atual)? __		
99. ☐ Não sabe	PARTOS	☐ ☐
10F. Quantos partos foram cesáreas (incluindo o atual, caso tenha sido cesárea)? __		
9. ☐ Não sabe	PARTOCESA	☐
11F. O parto anterior da sra. foi:		
1. ☐ Vaginal/Vaginal com fórceps		
2. ☐ Cesárea		
8. ☐ Não se aplica		
9. ☐ Não sabe	TIPARTOANT	☐
12F. Quantos partos anteriores da sra. foram antes do tempo (premáturos) incluindo o atual? __		
9. ☐ não sabe	PARTOANTPT	☐
13F. A sra. teve algum aborto?		
1. ☐ Sim		
2. ☐ Não Passe para questão 15F		
9. ☐ Não sabe	ABORTO	☐
14F. Caso sim, quantos abortos foram? __		
8. ☐ Não se aplica		
9. ☐ Não sabe	QTABORTO	☐

15F. A sra. teve algum filho que nasceu morto (incluir atual)?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não **Passe para a questão 17F**

9. ☐ Não sabe

NASCMORTO

☐

16F. Caso sim, quantos foram (incluir atual)? _

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

QTMORTO

☐

17F. Quantos filhos vivos a sra. tem atualmente? _

99. ☐ Não sabe

NFILHOS

☐ ☐

BLOCO G- MORBIDADES

Agora vamos conversar com a sra. sobre os problemas que teve durante a gravidez.

1G. A sra. teve hipertensão (pressão alta) fora da gestação diagnosticada por médico ou enfermeiro?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

HIPERT

☐

2G. A sra. teve hipertensão (pressão alta) na gestação atual?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

HIPERTGEST

☐

3G. A sra. teve antes da gestação nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

DIABETES

☐

4G. A sra. teve nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

DIABGEST

☐

5G. A sra. teve herpes durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

HERPESGEST

☐

6G. A sra. teve sarampo durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

SARAMPGEST

☐

BLOCO H – CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO ATUAL E DO PRÉ-NATAL

Pergunte se a puérpera dispõe do cartão da gestante e se está de posse do mesmo. Confirme as respostas no cartão

1H. A sra tem cartão da gestante?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

8. ☐ Não se aplica – não faz pré-natal

9. ☐ Não sabe

CARTAO

☐

2H. Qual a data da sua última menstruação (DD/MM/AA)?

___/___/___

99999999. ☐ Não sabe

DUM

☐☐☐☐☐☐☐☐

3H. Caso não saiba a data, informar o mês/ano: ___/___

888888. ☐ Não se aplica

999999. ☐ Não sabe

MESANOUM

☐☐☐☐☐☐

4H. Qual o seu peso antes de engravidar? ___ kg

9999. ☐ Não sabe

PESOANTES

☐☐☐☐

5H. Qual a sua altura antes de engravidar? ___ cm

9999. ☐ Não sabe

ALTURAANT

☐☐☐☐

6H. A sra faz pré-natal?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não **Passe para questão 39H**

9. ☐ Não sabe

PN

☐

7H. Qual a data da primeira consulta pré-natal (DD/MM/AA)?

___/___/___

88888888. ☐ Não se aplica

99999999. ☐ Não sabe

DT1CPN

☐☐☐☐☐☐☐☐

8H. Em que mês de gravidez a sra. iniciou as consultas de pré-natal? ___

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

MES1CPN

☐☐

9H. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 1º trimestre de a gestação? ___

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPN1T

☐☐

10H. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 2º trimestre de a gestação? ___

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPN2T

☐☐

11H. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 3º trimestre de a gestação? ___

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPN3T

☐☐

12H. O médico ou enfermeiro encaminhou a senhora para fazer tratamento com o dentista durante esta gravidez?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

TRATDEN

☐

13H. Quantas consultas médicas a sra. fez no pré-natal? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPNMED

☐ ☐

14H. Quantas consultas com enfermeira(o) a sra. fez no pré-natal? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPNENF

☐ ☐

15H. Quantos exames de radiografia (incluindo radiografias dos dentes) foram feitos durante a gestação atual? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTEXRADI

☐ ☐

16H. Em que local a sra. fez o pré-natal?

1. ☐ SUS

3. ☐ Plano de saúde/ seguro saúde

4. ☐ Particular

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

LOCALNP

☐

17H. Qual a data da última consulta pré-natal (DD/MM/AA)?

___/___/___

88888888. ☐ Não se aplica

99999999. ☐ Não sabe

DTUCPN

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

18H. Caso não saiba a data, informar o mês da gravidez aproximado: __

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

MESUCPN

☐

19H. Quantos exames de ultrassonografia foram feitos durante a gestação atual? __

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

NUSPN

☐

Durante as consultas de pré-natal o médico ou enfermeira alguma vez:

20H. Solicitou exame de sangue?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

EXSANGUE

☐

37H. Fez exame de sangue para saber o tipo de sangue?			
1. ☐ Sim			
2. ☐ Não			
8. ☐ Não se aplica			
9. ☐ Não sabe	EXTIPOSANG		☐
38H. Ofereceu exame de sangue para HIV no pré-natal?			
1. ☐ Sim			
2. ☐ Não			
8. ☐ Não se aplica			
9. ☐ Não sabe	EXHIV		☐
39H. Você tomou vacina contra o tétano?			
1. ☐ Sim			
2. ☐ Não Passe para a questão 41H			
3. ☐ Já estava vacinada antes da gravidez. Passe para a questão 41H			
9. ☐ Não sabe	VACTET		☐
40H. Quantas doses de antitetânica a sra. recebeu? _			
8. ☐ Não se aplica			
9. ☐ Não sabe	QTDOSETET		☐
41H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento de auxiliar de enfermagem?			
1. ☐ Sim			
2. ☐ Não			
9. ☐ Não sabe	AUXENFPN		☐
42H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu visita do agente de saúde?			
1. ☐ Sim			
2. ☐ Não			
9. ☐ Não sabe	AGSAUDEPN		☐
43H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento da parteira leiga?			
1. ☐ Sim			
2. ☐ Não			
9. ☐ Não sabe	PARTPN		☐
44H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento do programa de Saúde da Família (PSF)?			
1. ☐ Sim			
2. ☐ Não			
9. ☐ Não sabe	PSFPN		☐
45H. Qual o seu peso ao final da gravidez? _____. kg			
9999. ☐ Não sabe	PESOFINAL	☐	☐
46H. A sra. fez algum tratamento para engravidar?			
1. ☐ Sim			
2. ☐ Não Passe para a questão 11			
9. ☐ Não sabe	TRATGRAV		☐

5J. Essa(s) criança(s) frequentam creches ou escolas?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não *Passe para a questão 8J*

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

CRECHE

☐

6J. Quantos dias da semana a(s) criança(s) frequenta(m) a creche ou escola? _

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

DIASCRECHE

☐

7J. Quantas horas por dia da semana a(s) criança(s) frequenta(m) a creche ou escola? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

HORACRECHE

☐ ☐

8J. A sra. realizou algum cuidado direto com crianças de 3 anos ou menores (como trocar as fraldas, dar banhos, alimentar o bebê, etc.)? Incluindo crianças de sua família ou para amigos de seus filhos, ou no seu trabalho durante o ano que antecedeu ou atualmente na sua gravidez?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

QUIDACRI

☐

9J. Caso a sra. tenha realizado algum cuidado direto com crianças de 3 anos ou menores, qual a frequência de cuidados com essa criança?

1. ☐ Menos de 12 vezes no ano

2. ☐ Uma vez por mês

3. ☐ Duas ou mais vezes no mês

4. ☐ Uma vez por semana

5. ☐ Mais de uma vez por semana

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

QTCUIDA

☐

BLOCO K – DADOS DO PRONTUÁRIO

1K. Há registro da administração da ocitocina durante o trabalho de parto?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

OCTOCINA

☐

2K. Horário de início do medicamento (indução): __: __

8888. ☐ Não se aplica 9999. ☐ Não informado

HORAIMED

☐ ☐ ☐ ☐

3K. Horário do término do medicamento (indução): __: __

8888. ☐ Não se aplica 9999. ☐ Não informado

HORATMED

☐ ☐ ☐ ☐

4K. Caso o parto tenha sido cesárea, anotar a indicação da cesárea do prontuário _____

88. ☐ Não se aplica 99. ☐ Não informado

INDICACESA

☐ ☐

5K. Registro da idade gestacional avaliada pela Ultrassonografia (anotar o primeiro ultrassom) __ semanas

99. ☐ Não informado

IDGESTUS

☐ ☐

6K. Data da Ultrassonografia __/__/____

99999999. ☐ Não informado

DATAUS

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

ANEXO D: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/ BRISA 2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Solicita-se à pesquisadora o envio a este CEP, relatório parcial sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD ROM.

São Luis, 08 de abril de 2009.

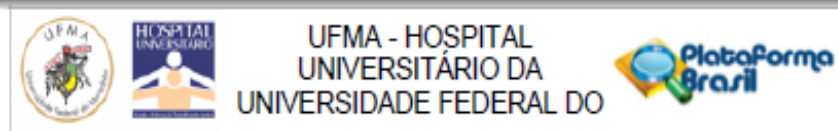
João Inácio B. de Souza
Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital Universitário da UFMA

Ethica homini habitat est

ANEXO E: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/ 2016



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS, SOROPREVALÊNCIA E ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL DE VÍRUS ZIKA E CHIKUNGUNYA NO MARANHÃO

Pesquisador: ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 65897317.1.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DO MARANHÃO -
FAPEMA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.111.125

Apresentação do Projeto:

O vírus Zika é transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, que usualmente causa doença moderada com febre, exantema maculopapular e artralgia. Tem sido responsabilizado por doença ocasional no continente africano (CHEN; HAMER, 2016). A partir do primeiro semestre de 2015 foram identificados os primeiros casos de doença pelo vírus Zika no Brasil e logo em seguida, em outubro de 2015 foi detectada a presença de microcefalia em recém-nascidos associada à presença desse vírus no líquido amniótico (CALVET et al., 2016). O vírus Zika também foi detectado no tecido placentário e no cérebro de recém-nascidos que vieram a óbito e em dois produtos de abortamento (MARTINES et al., 2016). A partir daí sobreveio uma epidemia no país, com maior intensidade até agora na região Nordeste (DE OLIVEIRA et al., 2016). Tendo em vista o potencial grave da epidemia, é importante monitorar o perímetro cefálico de recém-nascidos, para que se possa estimar a incidência de microcefalia. A prevalência basal de microcefalia é estimada em 2 por 10.000 nascimentos no Brasil (ECLAMC, 2015). Porém, o critério utilizado atualmente pelo Ministério da Saúde para identificar microcefalia não é o mais adequado por sua baixa especificidade e há dificuldades para se conhecer a incidência basal de microcefalia (BARRETO et al., 2016). Revisão retrospectiva de casos de microcefalia realizada no Nordeste do

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

ANEXO G - FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS DE PRONTUÁRIOS

Ficha de extração de dados de prontuário	
Nº de Identificação do Prontuário	
Identificação da Criança	
Nome da mãe	
Nome do pai	
Bairro	
Município de Residência na gestação OU PARTO	
Idade materna em anos	
Número gestações	
Sintomas Zika na mãe	
Idade gestacional do sintoma Zika	
Alterações Ultrassonografia gestacional	
Laboratório TORCHS na mãe	
Tipo de parto	
Sexo da criança	
Idade gestacional parto	
Peso ao nascer	
Comprimento ao nascer	
Perímetro Cefálico ao Nascer	
APGAR	
Fenótipo (SIM E NÃO)	
Sintomas e sinais	
Data de Nascimento	
Idade da criança 1º Atendimento	
Peso 1º. Atendimento	
Comprimento 1º. Atendimento	
Perímetro Cefálico 1º. Atendimento	
Alterações imagem ultrassonografia na criança	
Alterações imagem tomografia na criança	
EEG (Eletroencefalograma) na criança	
Laboratório TORCHS (Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis) na criança	
Alterações oculares	
Alterações auditivas	
Alterações bucais	

ANEXO H – NORMAS DA REVISTA “CIÊNCIAS E SAÚDE COLETIVA”



INSTRUÇÕES PARA COLABORADORES

Ciência & Saúde Coletiva publica debates, análises e resultados de investigações sobre um tema específico considerado relevante para a saúde coletiva; e artigos de discussão e análise do estado da arte da área e das subáreas, mesmo que não versem sobre o assunto do tema central. A revista, de periodicidade mensal, tem como propósitos enfrentar os desafios, buscar a consolidação e promover uma permanente atualização das tendências de pensamento e das práticas na saúde coletiva, em diálogo com a agenda contemporânea da Ciência & Tecnologia.

Orientações para organização de números temáticos

A marca da Revista Ciência & Saúde Coletiva dentro da diversidade de Periódicos da área é o seu foco temático, segundo o propósito da ABRASCO de promover, aprofundar e socializar discussões acadêmicas e debates inter pares sobre assuntos considerados importantes e relevantes, acompanhando o desenvolvimento histórico da saúde pública do país.

Os números temáticos entram na pauta em quatro modalidades de demanda:

- Por Termo de Referência enviado por professores/pesquisadores da área de saúde coletiva (espontaneamente ou sugerido pelos editores-chefes) quando consideram relevante o aprofundamento de determinado assunto.
- Por Termo de Referência enviado por coordenadores de pesquisa inédita e abrangente, relevante para a área, sobre resultados apresentados em forma de artigos, dentro dos moldes já descritos. Nessas duas primeiras modalidades, o Termo de Referência é avaliado em seu mérito científico e relevância pelos Editores Associados da Revista.
- Por Chamada Pública anunciada na página da Revista, e sob a coordenação de Editores Convidados. Nesse caso, os Editores Convidados acumulam a tarefa de selecionar os artigos conforme o escopo, para serem julgados em seu mérito por pareceristas.
- Por Organização Interna dos próprios Editores-chefes, reunindo sob um título pertinente, artigos de livre demanda, dentro dos critérios já descritos.

O Termo de Referência deve conter: (1) título (ainda que provisório) da proposta do número temático; (2) nome (ou os nomes) do Editor Convidado; (3) justificativa resumida em um ou dois parágrafos sobre a proposta do ponto de vista dos objetivos, contexto, significado e relevância para a Saúde Coletiva; (4) listagem dos dez artigos propostos já com nomes dos autores convidados; (5) proposta de texto de opinião ou de entrevista com alguém que tenha relevância na discussão do assunto; (6) proposta de uma ou duas resenhas de livros que tratem do tema.



Revista Ciência e Saúde Coletiva

Por decisão editorial o máximo de artigos assinados por um mesmo autor num número temático não deve ultrapassar três, seja como primeiro autor ou não.

Sugere-se enfaticamente aos organizadores que apresentem contribuições de autores de variadas instituições nacionais e de colaboradores estrangeiros. Como para qualquer outra modalidade de apresentação, nesses números se aceita colaboração em espanhol, inglês e francês.

Recomendações para a submissão de artigos

Recomenda-se que os artigos submetidos não tratem apenas de questões de interesse local, ou se situe apenas no plano descritivo. As discussões devem apresentar uma análise ampliada que situe a especificidade dos achados de pesquisa ou revisão no cenário da literatura nacional e internacional acerca do assunto, deixando claro o caráter inédito da contribuição que o artigo traz.

A revista *C&SC* adota as "Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas", da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuja versão para o português encontra-se publicada na *Rev Port Clin Geral* 1997; 14:159-174. O documento está disponível em vários sítios na World Wide Web, como por exemplo, www.icmje.org ou www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf. Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.

Seções da publicação

Editorial: de responsabilidade dos editores chefes ou dos editores convidados, deve ter no máximo 4.000 caracteres com espaço.

Artigos Temáticos: devem trazer resultados de pesquisas de natureza empírica, experimental, conceitual e de revisões sobre o assunto em pauta. Os textos de pesquisa não deverão ultrapassar os 40.000 caracteres.

Artigos de Temas Livres: devem ser de interesse para a saúde coletiva por livre apresentação dos autores através da página da revista. Devem ter as mesmas características dos artigos temáticos: máximo de 40.000 caracteres com espaço, resultarem de pesquisa e apresentarem análises e avaliações de tendências teórico-metodológicas e conceituais da área.

Artigos de Revisão: Devem ser textos baseados exclusivamente em fontes secundárias, submetidas a métodos de análises já teoricamente consagrados, temáticos ou de livre demanda, podendo alcançar até o máximo de 45.000 caracteres com espaço.

Opinião: texto que expresse posição qualificada de um ou vários autores ou entrevistas realizadas com especialistas no assunto em debate na revista; deve ter, no máximo, 20.000 caracteres com espaço.



Revista Ciência e Saúde Coletiva

Resenhas: análise crítica de livros relacionados ao campo temático da saúde coletiva, publicados nos últimos dois anos, cujo texto não deve ultrapassar 10.000 caracteres com espaço. Os autores da resenha devem incluir no início do texto a referência completa do livro. As referências citadas ao longo do texto devem seguir as mesmas regras dos artigos. No momento da submissão da resenha os autores devem inserir em anexo no sistema uma reprodução, em alta definição da capa do livro em formato jpeg.

Cartas: com apreciações e sugestões a respeito do que é publicado em números anteriores da revista (máximo de 4.000 caracteres com espaço).

Observação: O limite máximo de caracteres leva em conta os espaços e inclui texto e bibliografia. O resumo/abstract e as ilustrações (figuras e quadros) são considerados à parte.

Apresentação de manuscritos

1. Os originais podem ser escritos em português, espanhol, francês e inglês. Os textos em português e espanhol devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em inglês. Os textos em francês e inglês devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em português. Não serão aceitas notas de pé-de-página ou no final dos artigos.
2. Os textos têm de ser digitados em espaço duplo, na fonte Times New Roman, no corpo 12, margens de 2,5 cm, formato Word e encaminhados apenas pelo endereço eletrônico (<http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>) segundo as orientações do site.
3. Os artigos publicados serão de propriedade da revista *C&SC*, ficando proibida a reprodução total ou parcial em qualquer meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem a prévia autorização dos editores-chefes da Revista. A publicação secundária deve indicar a fonte da publicação original.
4. Os artigos submetidos à *C&SC* não podem ser propostos simultaneamente para outros periódicos.
5. As questões éticas referentes às publicações de pesquisa com seres humanos são de inteira responsabilidade dos autores e devem estar em conformidade com os princípios contidos na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1989, 1996 e 2000).
6. Os artigos devem ser encaminhados com as autorizações para reproduzir material publicado anteriormente, para usar ilustrações que possam identificar pessoas e para transferir direitos de autor e outros documentos.
7. Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações são de exclusiva responsabilidade dos autores.
8. Os textos são em geral (mas não necessariamente) divididos em seções com os títulos Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, às vezes, sendo necessária a inclusão de subtítulos em algumas seções. Os títulos e subtítulos das seções não devem estar organizados com numeração progressiva, mas com recursos gráficos (caixa alta, recuo na margem etc.).

Revista Ciência e Saúde Coletiva

9. O título deve ter 120 caracteres com espaço e o resumo/abstract, com no máximo 1.400 caracteres com espaço (incluindo palavras-chave/key words), deve explicitar o objeto, os objetivos, a metodologia, a abordagem teórica e os resultados do estudo ou investigação. Logo abaixo do resumo os autores devem indicar até no máximo, cinco (5) palavras-chave, palavras-chave/key-words. Chamamos a atenção para a importância da clareza e objetividade na redação do resumo, que certamente contribuirá no interesse do leitor pelo artigo, e das palavras-chave, que auxiliarão a indexação múltipla do artigo. As palavras-chaves na língua original e em inglês devem constar no DeCS/MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/> e <http://decs.bvs.br/>).

Autoria

1. As pessoas designadas como autores devem ter participado na elaboração dos artigos de modo que possam assumir publicamente a responsabilidade pelo seu conteúdo. A qualificação como autor deve pressupor: a) a concepção e o delineamento ou a análise e interpretação dos dados, b) redação do artigo ou a sua revisão crítica, e c) aprovação da versão a ser publicada. As contribuições individuais de cada autor devem ser indicadas no final do texto, apenas pelas iniciais (ex. LMF trabalhou na concepção e na redação final e CMG, na pesquisa e na metodologia).

2. O limite de autores no início do artigo deve ser no máximo de oito. Os demais autores serão incluídos no final do artigo.

Nomenclaturas

1. Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biológica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.
2. Devem ser evitadas abreviaturas no título e no resumo.
3. A designação completa à qual se refere uma abreviatura deve preceder a primeira ocorrência desta no texto, a menos que se trate de uma unidade de medida padrão.

Ilustrações

1. O material ilustrativo da revista *C&SC* compreende tabela (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.), quadro (elementos demonstrativos com informações textuais), gráficos (demonstração esquemática de um fato e suas variações), figura (demonstração esquemática de informações por meio de mapas, diagramas, fluxogramas, como também por meio de desenhos ou fotografias). Vale lembrar que a revista é impressa em apenas uma cor, o preto, e caso o material ilustrativo seja colorido, será convertido para tons de cinza.

2. O número de material ilustrativo deve ser de, no máximo, cinco por artigo, salvo exceções referentes a artigos de sistematização de áreas específicas do campo temático. Nesse caso os autores devem negociar com os editores-chefes.

Revista Ciência e Saúde Coletiva

3. Todo o material ilustrativo deve ser numerado consecutivamente em algarismos arábicos, com suas respectivas legendas e fontes, e a cada um deve ser atribuído um breve título. Todas as ilustrações devem ser citadas no texto.

4. As tabelas e os quadros devem ser confeccionados no mesmo programa utilizado na confecção do artigo (Word).

5. Os gráficos devem estar no programa Excel, e os dados numéricos devem ser enviados, em separado no programa Word ou em outra planilha como texto, para facilitar o recurso de copiar e colar. Os gráficos gerados em programa de imagem (Corel Draw ou Photoshop) devem ser enviados em arquivo aberto com uma cópia em pdf.

6. Os arquivos das figuras (mapa, por ex.) devem ser salvos no (ou exportados para o) formato Illustrator ou Corel Draw com uma cópia em pdf. Estes formatos conservam a informação vetorial, ou seja, conservam as linhas de desenho dos mapas. Se for impossível salvar nesses formatos, os arquivos podem ser enviados nos formatos TIFF ou BMP, que são formatos de imagem e não conservam sua informação vetorial, o que prejudica a qualidade do resultado. Se usar o formato TIFF ou BMP, salvar na maior resolução (300 ou mais DPI) e maior tamanho (lado maior = 18cm). O mesmo se aplica para o material que estiver em fotografia. Caso não seja possível enviar as ilustrações no meio digital, o material original deve ser mandado em boas condições para reprodução.

Agradecimentos

1. Quando existirem, devem ser colocados antes das referências bibliográficas.
2. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, dado que os leitores podem inferir que tais pessoas subscrevem os dados e as conclusões.
3. O agradecimento ao apoio técnico deve estar em parágrafo diferente dos outros tipos de contribuição.

Referências

1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. No caso de as referências serem de mais de dois autores, no corpo do texto deve ser citado apenas o nome do primeiro autor seguido da expressão *et al.*

2. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos, conforme exemplos abaixo:

ex. 1: "Outro indicador analisado foi o de maturidade do PSF" ¹¹ ...

ex. 2: "Como alerta Maria Adélia de Souza ⁴, a cidade..."

As referências citadas somente nos quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto.



Revista Ciência e Saúde Coletiva

3. As referências citadas devem ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos *Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

4. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/>).

5. O nome de pessoa, cidades e países devem ser citados na língua original da publicação.

Exemplos de como citar referências

Artigos em periódicos

1. Artigo padrão (incluir todos os autores)

Pelegrini MLM, Castro JD, Drachler ML. Equidade na alocação de recursos para a saúde: a experiência no Rio Grande do Sul, Brasil. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):275-286.

Maximiano AA, Fernandes RO, Nunes FP, Assis MP, Matos RV, Barbosa CGS, Oliveira-Filho EC. Utilização de drogas veterinárias, agrotóxicos e afins em ambientes hídricos: demandas, regulamentação e considerações sobre riscos à saúde humana e ambiental. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):483-491.

2. Instituição como autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164(5):282-284.

3. Sem indicação de autoria

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Número com suplemento

Duarte MFS. Maturação física: uma revisão de literatura, com especial atenção à criança brasileira. *Cad Saude Publica* 1993; 9(Supl. 1):71-84.

5. Indicação do tipo de texto, se necessário

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Livros e outras monografias

6. Indivíduo como autor

Cecchetto FR. *Violência, cultura e poder*. Rio de Janeiro: FGV; 2004.

Minayo MCS. *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde*. 8ª Edição. São Paulo, Rio de Janeiro: Hucitec, Abrasco; 2004.



Revista Ciência e Saúde Coletiva

7. Organizador ou compilador como autor

Bosi MLM, Mercado FJ, organizadores. *Pesquisa qualitativa de serviços de saúde*. Petrópolis: Vozes; 2004.

8. Instituição como autor

Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). *Controle de plantas aquáticas por meio de agrotóxicos e afins*. Brasília: DILIQ/IBAMA; 2001.

9. Capítulo de livro

Sarcinelli PN. A exposição de crianças e adolescentes a agrotóxicos. In: Peres F, Moreira JC, organizadores. *É veneno ou é remédio. Agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 43-58.

10. Resumo em Anais de congressos

Kimura J, Shibasaki H, organizadores. Recent advances in clinical neurophysiology. *Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology*; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

11. Trabalhos completos publicados em eventos científicos

Coates V, Correa MM. Características de 462 adolescentes grávidas em São Paulo. In: *Anais do V Congresso Brasileiro de adolescência*; 1993; Belo Horizonte. p. 581-582.

12. Dissertação e tese

Carvalho GCM. *O financiamento público federal do Sistema Único de Saúde 1988-2001* [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2002.

Gomes WA. *Adolescência, desenvolvimento puberal e sexualidade: nível de informação de adolescentes e professores das escolas municipais de Feira de Santana – BA* [dissertação]. Feira de Santana (BA): Universidade Estadual de Feira de Santana; 2001.

Outros trabalhos publicados

13. Artigo de jornal

Novas técnicas de reprodução assistida possibilitam a maternidade após os 40 anos. *Jornal do Brasil*; 2004 Jan 31; p. 12

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

14. Material audiovisual

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.



Revista Ciência e Saúde Coletiva

15. Documentos legais

Brasil. Lei nº 8.080 de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1990; 19 set.

Material no prelo ou não publicado

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.
Cronenberg S, Santos DVV, Ramos LFF, Oliveira ACM, Maestrini HA, Calisto N. Trabeculectomia com mitomicina C em pacientes com glaucoma congênito refratário. *Arg Bras Oftalmol*. No prelo 2004.

Material eletrônico

16. Artigo em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[about 24 p.]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Lucena AR, Velasco e Cruz AA, Cavalcante R. Estudo epidemiológico do tracoma em comunidade da Chapada do Araripe – PE – Brasil. *Arg Bras Oftalmol* [periódico na Internet]. 2004 Mar-Abr [acessado 2004 Jul 12];67(2): [cerca de 4 p.]. Disponível em: <http://www.abonet.com.br/abo/672/197-200.pdf>

17. Monografia em formato eletrônico

CDI, *clinical dermatology illustrated* [CD-ROM]. Reeves JKT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2ª ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

18. Programa de computador

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.