

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

MARIZON DA COSTA ARMSTRONG JUNIOR

**VÍRUS ZIKA E TOXOPLASMOSE LATENTE NA GESTAÇÃO: A ASSISTÊNCIA
PRÉ-NATAL DEVE SER MODIFICADA?**

TERESINA

2018

MARIZON DA COSTA ARMSTRONG JUNIOR

**VÍRUS ZIKA E TOXOPLASMOSE LATENTE NA GESTAÇÃO: A ASSISTÊNCIA
PRÉ-NATAL DEVE SER MODIFICADA?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí como critério para obtenção do Título de Mestre em Saúde da Mulher.

Área de concentração: Atenção Integral à Saúde da Mulher

Orientador: Prof. Dr. Luiz Ayrton Santos Junior

TERESINA

2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde
Serviço de Processamento Técnico

A736v Armstrong Junior, Marizon da Costa.
Vírus zika e toxoplasmose latente na gestação : a assistência pré-natal deve ser modificada? / Marizon da Costa Armstrong Junior. -- Teresina, 2018.
54 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de PósGraduação em Saúde da Mulher, 2018.
“Orientação : Prof. Dr. Luiz Ayrton Santos Junior.”
Bibliografia

1. Vírus Zika. 2. Toxoplasmose latente. 3. Microcefalia fetal. 4. Interleucina-17. I.
Título.

CDD 618.24



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí.
Telefone: (86) 3215-5885
E-mail: nuepes@ufpi.edu.br

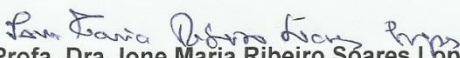
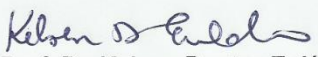
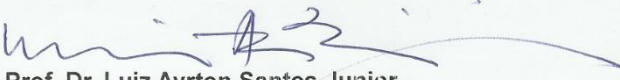


ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aos vinte sete de fevereiro do ano de dois mil e dezoito, às quatorze horas, reuniu-se a banca examinadora de defesa de Dissertação de Mestrado composta pelos professores; **Prof. Dr. Luiz Ayrton Santos Junior**– Universidade Federal do Piauí (Orientador/Presidente), **Profa. Dra. Ione Maria Ribeiro Soares Lopes** – Universidade Federal do Piauí (Membro Titular Interno), **Prof. Dr. Kelsen Dantas Eulálio**-Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela, perante a qual **Marizon da Costa Armstrong Junior** mestrando regularmente matriculado no curso de Mestrado Profissional em Saúde da Mulher da Universidade Federal do Piauí, defendeu em sessão pública, para preenchimento do requisito para obtenção de título de Mestre em Saúde da Mulher com sua Dissertação intitulada “**VÍRUS ZIKA E TOXOPLASMOSE LATENTE NA GESTAÇÃO: A ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL DEVE SER MODIFICADA?**”. A defesa da referida Dissertação de Mestrado ocorreu, das quatorze às dezoito horas, tendo a mestrando sido submetido à arguição, dispondo cada membro da banca do tempo determinado para tal. Finalmente, a Banca reuniu-se em separado e concluiu por considerar a mestrando APROVADO (Aprovado/Reprovado) por unanimidade.

Eu, Luiz Ayrton Santos Junior, que presidi a Banca de Dissertação, assino a presente Ata, juntamente com os demais membros e dou fé, em Teresina vinte e sete de fevereiro do ano de dois mil e dezoito.

ASSINATURAS DOS PRESENTES

| | |
|--|--|
|  Profa. Dra. Ione Maria Ribeiro Soares Lopes Universidade Federal do Piauí (Membro Titular Interno) |  Prof. Dr. Kelsen Dantas Eulálio Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (Membro Titular Externo) |
|  Prof. Dr. Luiz Ayrton Santos Junior Universidade Federal do Piauí (Orientador/Presidente) | |

DEDICATÓRIA

À Carol, Bruna e Beatriz, amores e razões do meu viver, a quem dedico e compartilho minhas vitórias.

Aos meus pais, amores da minha vida e modelos de retidão de caráter.

Ao meu irmão, incentivador constante.

À toda minha família, pelo suporte e compreensão nos momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Luiz Ayrton Santos Junior, pela confiança e respeito com os quais conduziu esse processo desde o início.

Às Professoras Dr.^a Lis Cardoso Marinho Medeiros e Dr.^a Zenira Martins Silva, pelas valiosas contribuições durante esses anos.

Aos meu amigos e companheiros mestrandos, pelas horas compartilhadas e aprendizado mútuo.

Aos funcionários da Universidade Federal do Piauí e da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde do Piauí, por fornecerem e garantirem a estrutura para realização dessa dissertação mesmo fora do expediente de trabalho.

A dor é inevitável, mas o sofrimento é opcional. Podemos não evitar as dores da vida, mas ser feliz é uma escolha.

(Adaptado pelo autor a partir da obra de Tim Hansel, *You Gotta Keep Dancin'*, 1985)

RESUMO

Introdução: O aumento no número de recém-nascidos com microcefalia e outras desordens neurológicas, ocorridos no Brasil e na Polinésia Francesa durante o surto de infecção pelo vírus Zika (ZIKV), foi responsável pelo alerta internacional que culminou, em 2016, com a declaração da Organização Mundial de Saúde classificando a epidemia pelo ZIKV como Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional. Atualmente, a magnitude da associação entre ZIKV e microcefalia permanece incerta, entretanto com a identificação do envolvimento do sistema imunológico materno, através da interleucina-17, no desenvolvimento de desorganização cortical e do número maior de microcefalia ocorrido no nordeste em comparação com as demais regiões brasileiras, foi proposta uma hipótese de influência da toxoplasmose latente como “amplificador” da produção de interleucina-17 e conseqüente maior acometimento do sistema nervoso central nas regiões cuja prevalência da toxoplasmose seja elevada, situação frequente no nordeste brasileiro.

Objetivo: Atualizar a abordagem pré-natal prestada às gestantes infectadas pelo ZIKV ao gerar novos conhecimentos sobre a relação entre infecção por ZIKV e microcefalia fetal. **Método:** Delineado como caso-controle, o estudo utilizou os bancos de dados da Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado do Piauí para identificar as 25 participantes, sendo 11 no grupo caso e 14 no grupo controle. Os dados foram colhidos diretamente nos bancos de dados como também através do preenchimento de formulário específico desenvolvido para essa pesquisa.

Resultados: As gestantes do grupo controle apresentavam idade mais avançada (mediana 29,748 anos e intervalo interquartil (IIQ) 5,4 anos) e em sua maioria estavam empregadas (64,29%) com conseqüente aumento na renda familiar (mediana 4.092,5 reais e intervalo interquartil 8.433,0 reais). No pré-natal, 84% das gestantes apresentaram sintomas da infecção pelo ZIKV em algum momento, com diferença estatística entre os trimestres ($p = 0,001$) e 54,17% possuíam sorologia IgG positiva para toxoplasmose porém sem diferença entre os grupos ($p = 1,00$) e 90,91% dos diagnósticos de microcefalia ocorreram no período pós-natal. Não houve relação entre microcefalia e prematuridade (mediana 38 semanas e IIQ 2 semanas) e não houve diferença entre a via de parto entre os grupos ($p = 1,00$) apesar de 72% dos partos ocorrerem por via cesariana. **Conclusões:** A microcefalia relacionada ao ZIKV não evidenciou associação com a toxoplasmose latente, porém a epidemia teresinense apresentou características que devem direcionar as ações de saúde.

Palavras-chave: Vírus Zika. Toxoplasmose latente. Microcefalia fetal. Interleucina-17.

ABSTRACT

Introduction: The increased number of newborns with microcephaly and other neurological disorders in Brazil and French Polynesia during the outbreak of Zika virus (ZIKV) was responsible for the international alert that culminated in 2016 with the declaration of World Health Organization classifying the epidemic by the ZIKV as Public Health Emergency of International Interest. Currently, the magnitude of the association between ZIKV and microcephaly remains uncertain. However, with the identification of involvement of the maternal immune system, through interleukin-17, in the development of cortical disorganization and the larger number of microcephaly occurred in the northeast compared to the other Brazilian regions, a hypothesis was proposed for the influence of latent toxoplasmosis as an "amplifier" of interleukin-17 production and consequent greater involvement of the central nervous system in regions with high toxoplasmosis prevalence, a frequent situation in Brazilian northeastern. **Objective:** Update the prenatal approach given to pregnant women infected with ZIKV by generating new knowledge about the relationship between ZIKV infection and fetal microcephaly. **Method:** Designed as case-control, the study used the databases of the Epidemiological Surveillance of the State Health Department of Piauí to identify the 25 participants, 11 in the case group and 14 in the control group. The data were collected directly from the databases as well as by filling in a specific form developed for this research. **Results:** The pregnant women in the control group were older (median 29.748 years and interquartile range (IQR) 5.4 years) and were mostly employed (64.29%) with a consequent increase in family income (median 4,092.5 reais and interval interquartile 8,433.0 reais). In prenatal care, 84% of the pregnant women had symptoms of ZIKV infection at some time, with a statistical difference between the quarters ($p = 0.001$) and 54.17% had positive IgG seropositivity for toxoplasmosis but no difference between groups ($p = 1, 00$) and 90.91% of microcephaly diagnoses occurred in the postnatal period. There was no relationship between microcephaly and prematurity (median 38 weeks and IQR 2 weeks) and there was no difference between the way of delivery between the groups ($p = 1.00$), although 72% of the deliveries occurred by cesarean section. **Conclusions:** ZIKV-related microcephaly did not show any association with latent toxoplasmosis, but the epidemic of Teresina presented characteristics that should guide health actions.

Keywords: Zika virus. Latent toxoplasmosis. Fetal microcephaly. Interleukin-17.

LISTA DE GRÁFICOS E FLUXOGRAMA

| | |
|--|----|
| Fluxograma 1 – Casuística..... | 27 |
| Gráfico 1 – Mediana e intervalo interquartil da idade, em anos, nos grupos com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016)..... | 33 |
| Gráfico 2 – Mediana e intervalo interquartil da paridade nos grupos com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016) | 34 |
| Gráfico 3 – Proporção das 11 gestantes do grupo com microcefalia e 14 gestantes do grupo sem microcefalia quanto ao exercício de atividade remunerada. (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016) | 36 |
| Gráfico 4 – Proporção de gestantes quanto a manifestação de sintomas da infecção pelo zika vírus dividido pelos grupos com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016..... | 38 |
| Gráfico 5 – Proporção das 11 gestantes do grupo com microcefalia e 14 gestantes do grupo sem microcefalia quanto a toxoplasmose latente. (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016..... | 39 |
| Gráfico 6 – Histograma do peso dos recém-nascidos divididos por grupo com microcefalia, sem microcefalia e total sobrepostos pela curva normal. (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016) | 41 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 4.1 – Características sociodemográficas quantitativas por grupos: com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI 2016) | 33 |
| Tabela 4.2 – Características sociodemográficas qualitativas por grupos: com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016) | 35 |
| Tabela 4.3 – Características pré-natais e via de parto por grupos: com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016) | 37 |
| Tabela 4.4 – Toxoplasmose latente durante o pré-natal por grupos: com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI 2016) | 38 |
| Tabela 4.5 – Idade gestacional do parto no grupo com microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI 2016)..... | 39 |
| Tabela 4.6 – Tempo de internação dos recém-nascidos por grupos: com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI 2016) | 40 |
| Tabela 4.7 – Peso dos recém-nascidos por grupos: com e sem microcefalia (Vigilância Epidemiológica-SESAPI 2016) | 40 |
| Tabela 4.8 – Época do diagnóstico de microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI 2016) | 40 |
| Tabela 4.9 – Necessidade de manutenção da internação pós-parto do recém-nascido por grupos: com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI 2016) | 41 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|-------------------|--|
| CHIKV | Vírus da Chikungunya |
| DENV | Vírus da Dengue |
| DP | Desvio Padrão |
| IC | Intervalo de Confiança |
| IgG | Imunoglobulina G |
| IIQ | Intervalo Interquartil |
| IL | Interleucina |
| LTh | Linfócito T Auxiliar |
| NE | Nordeste |
| NS | Não Estrutural |
| OR | <i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances) |
| PBS | Tampão Fosfato Salino |
| poly(I:C) | Ácido Polirribonucleico:Polirribocitídico |
| psR ² | Pseudo Coeficiente de Determinação |
| RESP-microcefalia | Registro de Eventos em Saúde Pública Referente às Microcefalias |
| RN | Recém-nascido |
| RNA | Ácido Ribonucleico |
| SESAPI | Secretaria Estadual de Saúde do Piauí |
| SINAN | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| STORCH | Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus ou Herpes |
| Th | T Auxiliar |
| UFPI | Universidade Federal do Piauí |
| ZIKV | Vírus da Zika |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-----|--------------------------------|
| g | Gramas |
| % | Percentual |
| p | Probabilidade de significância |

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1 | Vírus zika <i>versus</i> lesões do sistema nervoso central | 15 |
| 1.2 | Resposta T auxiliar (TH) - 17 <i>versus</i> gravidez | 18 |
| 1.3 | Toxoplasmose <i>versus</i> TH ₁₇ | 20 |
| 2. | OBJETIVOS | 23 |
| 2.1 | Objetivo geral | 23 |
| 2.2 | Objetivos específicos..... | 23 |
| 3. | MÉTODOS | 24 |
| 3.1 | Desenho e população..... | 24 |
| 3.2 | Amostra | 24 |
| 3.3 | Seleção das participantes..... | 24 |
| 3.3.1 | Critérios de inclusão para o grupo de estudo (caso) | 24 |
| 3.3.2 | Critérios de inclusão para o grupo controle | 25 |
| 3.3.3 | Critérios de exclusão | 25 |
| 3.4 | Definições | 25 |
| 3.4.1 | Microcefalia decorrente de infecção congênita por ZIKV..... | 25 |
| 3.4.2 | Gestante com infecção por ZIKV | 26 |
| 3.4.3 | Diagnóstico laboratorial | 26 |
| 3.5 | Casuística..... | 27 |
| 3.6 | Aspectos éticos | 28 |
| 3.7 | Coleta de dados | 28 |
| 3.8 | Variáveis..... | 28 |
| 3.8.1 | Variável dependente..... | 28 |
| 3.8.2 | Variáveis independentes | 29 |
| 3.8.2.1 | Variáveis demográficas e socioeconômicas | 29 |
| 3.8.2.2 | Variáveis maternas biológicas e reprodutivas | 29 |
| 3.8.2.3 | Variáveis de hábito de vida, pré-natal e termino da gestação | 30 |
| 3.8.2.4 | Variáveis do recém-nascido | 30 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.9 | Análise dos dados | 30 |
| 4. | RESULTADOS | 32 |
| 4.1 | Resumo, comparação e associação dos dados sociodemográficos entre os grupos | 32 |
| 4.2 | Resumo, comparação e associação dos dados pré-natais e do parto entre os grupos..... | 36 |
| 4.3 | Resumo, comparação e associação dos dados dos recém-nascidos entre os grupos..... | 39 |
| 4.4 | REGRESSÃO LOGÍSTICA | 41 |
| 5. | DISCUSSÃO | 43 |
| 6. | CONCLUSÃO..... | 46 |
| | REFERÊNCIAS..... | 47 |
| | APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 49 |
| | APÊNDICE B – FORMULÁRIO DA PESQUISA..... | 50 |
| | APÊNDICE C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE..... | 51 |
| | ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA..... | 52 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Vírus zika versus lesões do sistema nervoso central

O vírus causador da febre zika pertence ao gênero Flavivírus. Neste gênero estão incluídas cerca de 39 espécies que são consideradas arbovírus (vírus transmissíveis por artrópodes). Esses vírus são agrupados de acordo com a análise da sequência de nucleotídeos dos genomas virais, merecendo destaque o grupo da febre amarela, da dengue e, especificamente, o grupo do vírus Spondweni ao qual pertence o vírus Zika (ZIKV). Todos os vírus pertencentes a esse gênero apresentam características semelhantes.(GÓMEZ et al., 2016)

O ZIKV é um vírus envelopado cujo genoma é um RNA de cadeia simples de orientação positiva, com um tamanho de aproximadamente onze mil nucleotídeos. A transcrição gera um polipeptídeo que é processado em três proteínas estruturais: a) do capsídeo: C; b) de membrana: M; c) de envelope: E; e sete proteínas não estruturais (NS): NS1, NS2a, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5.(GÓMEZ et al., 2016)

As comparações estruturais da proteína do envelope E do ZIKV revelam que algumas de suas regiões se assemelham bastante às de vírus que acometem o sistema nervoso central (SNC) como o vírus do nilo ocidental e o vírus da encefalite japonesa, enquanto outras são semelhantes ao vírus da dengue. De qualquer forma, embora se saiba que a proteína E contribui para o neurotropismo do ZIKV, os efeitos na fisiopatologia ainda não foram esclarecidos.(GÓMEZ et al., 2016)

O ZIKV foi descoberto em 1947 na floresta Zika em Uganda durante pesquisas do ciclo enzoótico do vírus da febre amarela. Inicialmente foi identificado através da inoculação intracranial, em camundongos, de sangue de macacos Rhesus (*Macaca mulata*) sentinelas provenientes da referida floresta que desenvolveram febre e sintomas associados a viremia.(SLAVOV et al., 2016; WEAVER et al., 2016)

No ano de 1948 foi isolado em mosquitos *Aedes africanus* coletado naquela mesma região. Entretanto a primeira caracterização da infecção humana ocorreu na Nigéria no ano de 1954 através de dois casos de soroconversão e um caso de

isolamento viral no soro de pessoas que apresentavam quadro de febre, dor de cabeça, dor difusa nas articulações e, em um caso, leve icterícia.(SLAVOV et al., 2016; WEAVER et al., 2016)

Desde então há registros da circulação do vírus na África subsaariana e sudeste asiático, sempre com poucos casos sintomáticos (menos de 10 casos oficiais). Todavia, essa situação muda em 2007 com a primeira grande epidemia que ocorreu em Yap, uma ilha da Micronésia, onde estima-se uma taxa de infecção pelo ZIKV de 73% dos 7.391 habitantes comprovando que o ZIKV não estava mais restrito a África e sudeste asiático.(WEAVER et al., 2016)

Em 2013, o ZIKV chega a Polinésia Francesa, provavelmente oriundo do sudeste asiático devido à sua proximidade geográfica, e rapidamente se dissemina por várias outras ilhas do sul do Pacífico como: Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa. Estima-se que a epidemia na Polinésia Francesa tenha afetado cerca de 28.000 pessoas ou 11% da população. Entretanto esse número pode ser bem maior, pois ainda há uma avaliação realizada através de prevalência sorológica que identificou positividade em 66% das amostras ao final do surto (Intervalo de Confiança – IC 95%: 62 – 70%).(CAUCHEMEZ et al., 2016; SLAVOV et al., 2016; WEAVER et al., 2016)

Foi durante esse surto a primeira associação da síndrome de Guillain-Barré com ZIKV, bem como foi onde surgiu a primeira evidência do risco de transmissão através de bancos de sangue e o primeiro registro da detecção de ácido ribonucleico (RNA) viral no sêmen, saliva e urina. Posteriormente, no final de 2014, foram observados os primeiros casos de pessoas com sintomatologia de *rash* cutâneo, febre baixa e artralgia em algumas cidades do nordeste brasileiro. Rapidamente, nos primeiros meses de 2015, houve uma disseminação por toda região nordeste. Em abril daquele mesmo ano, quase simultaneamente, pesquisadores de Salvador e Natal identificaram a autotogenia do ZIKV em solo brasileiro.(CAUCHEMEZ et al., 2016; SLAVOV et al., 2016; WEAVER et al., 2016)

Inicialmente surgiu a hipótese que a entrada para o ZIKV no Brasil fora a Copa do Mundo de Futebol de 2014. Entretanto nenhum país com endemia de ZIKV participou daquela competição. Contudo outro evento representa a hipótese mais aceita sobre a porta de entrada do ZIKV no país: o Campeonato Mundial de Sprint Va'a. Ocorrido em agosto de 2014, contou com a participação de atletas dos países

do sul do Pacífico onde o ZIKV circulou naquele mesmo ano (Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa).(SLAVOV et al., 2016; WEAVER et al., 2016)

Independentemente de por onde tenha entrado, até o final de 2015 foram confirmados, laboratorialmente, a autoctonia em todas as cinco regiões brasileiras. Provavelmente a partir do Brasil, o ZIKV disseminou-se para outros países do continente americano; com identificação da transmissão autóctone em outros 33 países ou territórios americanos.(SLAVOV et al., 2016; WEAVER et al., 2016)

No Brasil e em outros países ocorreu uma progressão acelerada de complicações associadas ao ZIKV. Um aumento da incidência da síndrome de Guillain-Barré foi relatado tanto no nordeste brasileiro como na Colômbia, El Salvador, Suriname e Venezuela. Contudo foi o incomum aumento no número de recém-nascidos (RN) com microcefalia e outras desordens neurológicas, ocorridos no Brasil e na Polinésia Francesa, o responsável por desencadear o processo na Organização Mundial de Saúde que determinou a classificação da epidemia pelo ZIKV como uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional.(CAUCHEMEZ et al., 2016; WEAVER et al., 2016; WHO, 2016)

Atualmente a magnitude da associação entre ZIKV e microcefalia permanece incerta, porém os dados disponíveis no surto na Polinésia Francesa (oito casos de microcefalia identificados, retrospectivamente, em uma população de aproximadamente 270 mil pessoas, com uma taxa estimada de infecção de 66%) tornaram possível estimar que o risco de microcefalia devido a uma infecção no primeiro trimestre de gravidez foi de 0,95% (IC 95%: 0,34%-1,91%).(CAUCHEMEZ et al., 2016; JOHANSSON et al., 2016)

A estimativa brasileira foi baseada em dados do estado da Bahia, entretanto pesquisas de prevalência sorológica realizadas em Yap, Micronésia e Polinésia Francesa sugerem um ajuste na taxa de infecção disponível nos estudos baianos, pois os índices de casos de ZIKV representam uma pequena porção do número total de infectados. Já considerando as taxas de infecção em Yap e na Polinésia Francesa (66 a 73%), bem como dados de inquéritos sorológicos realizados em períodos sem epidemia de ZIKV (6 a 40%), estimou-se uma prevalência variando de 10 a 80% de infecção na população baiana. Considerando esses diferentes cenários de taxas de infecção (10 a 80%) e uma taxa de microcefalia oscilando durante o ano (2 a 12 casos

por 10.000 nascimentos pelo Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos – SINASC), estimou-se um risco compreendido entre 0,88% (IC 95%, 0,80% a 0,97%) a 13,2% (IC 95%, 12,0%-14,4%) quando a infecção pelo ZIKV ocorre no primeiro trimestre.(CAUCHEMEZ et al., 2016; JOHANSSON et al., 2016)

No Brasil, desde 08 de novembro de 2015 até 19 de julho de 2017 foram notificados 14.258 casos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas. Desses casos, 3.063 (21,5%) permanecem em investigação, 2.869 (20,1%) foram confirmados, 170 (1,2%) foram classificados como prováveis para relação com infecção congênita durante a gestação e 6.248 (43,8%) descartados. Já no Piauí, em 2017 foram confirmados 11 casos de microcefalia o que corresponde a 2,67% do total de casos confirmados nesse ano no Brasil, sendo que cinco casos ainda permanecem em investigação e outros cinco casos foram descartados.(SIKKA et al., 2016; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2017a)

1.2. Resposta T auxiliar (TH) - 17 versus gravidez

A transmissão do ZIKV ocorre como em qualquer outra arbovirose, um mosquito fêmea infectado injeta as partículas virais ao picar o ser humano; a partir desse momento o ZIKV infecta células da derme e epiderme (principalmente fibroblastos, queratinócitos e células dendríticas imaturas) sendo carregado aos linfonodos onde inicia a resposta imune adaptativa ao passo que a replicação viral acarreta a viremia. As células T apresentam participação central nessa resposta imune adaptativa da gestante. Dentre essas células destacam-se os Linfócitos T Auxiliares (LTh), que podem ser classificados, quanto ao tipo de citocinas produzidas, em: Th₁ quando produzem Interleucina-2 (IL-2) e Interferon gama; Th₂ ao produzirem IL-4, IL-5 e IL-13; e Th₁₇ por produzirem IL-17.(SAITO et al., 2010; SIKKA et al., 2016)

As células Th₁₇ foram identificadas pela primeira vez em 2005 e desde então são crescentes as evidências da participação dessas citocinas em diversas enfermidades como nas doenças autoimunes, nas alergias, no câncer e na rejeição de transplantes. A associação epidemiológica entre infecções virais em gestantes e desenvolvimento de doenças neurológicas em seus descendentes já é bem

documentada na literatura, porém apenas recentemente foi associada a citocinas mediadas pela resposta imune Th₁₇, através da demonstração de uma via dependente da IL-17 materna resultando em descendentes com fenótipos evidenciando desorganização cortical.(MANDAL et al., 2010, 2011; WILKE et al., 2011; CHOI et al., 2016)

Modelos experimentais validados em roedores foram separados em grupos com fenótipo sem imunoestimulação prévia e com imunoestimulação prévia, a qual pôde ser provocada injetando-se, no peritônio, células do baço de camundongos Balb/c alogênicos ou administrando-se, previamente, a própria IL-6.(MANDAL et al., 2010, 2011; MORELLI et al., 2015)

Posteriormente esses grupos foram subdivididos em dois outros subgrupos; um submetido a injeção intraperitoneal de ácido poliriboinosínico:poliribocitidílico – poly(I:C) que é um análogo sintético do RNA de fita dupla, isto é, um ligante para mimetizar uma infecção viral e outro (grupo controle) no qual foi injetado tampão fosfato salino (PBS). Os resultados alcançados mostraram que não houve diferença na produção de IL-6 (necessária para modulação em Th₁₇) nos grupos com ou sem imunoestimulação prévia, porém nos subgrupos que foram injetados poly(I:C) houve um grande aumento de IL-6, Fator de Necrose Tumoral alfa, Interferon beta, IL-1 β e consequentemente de IL-17 comparado aos que foram administrados PBS. Além disso, os descendentes das matrizes que receberam a imunoestimulação prévia, uma vez que recebiam estimulação *in vitro* apresentaram uma habilidade preferencial em desenvolver uma resposta Th₁₇; sugerindo um fenótipo de “memória” imunológica.(MANDAL et al., 2010, 2011; MORELLI et al., 2015; CHOI et al., 2016)

No intuito de demonstrar a ação direta da IL-17 no cérebro desses modelos, também foi aplicada IL-17a (recombinante) diretamente nos ventrículos cerebrais em ratos não estimulados e bloqueados geneticamente para o receptor da IL-17. Foi observado resposta semelhante quanto a desorganização cortical, entretanto com algumas características distintas quanto a localização dessas alterações.(CHOI et al., 2016)

Portanto a demonstração do mecanismo de atuação dessa população específica de células imunes maternas no desenvolvimento do cérebro fetal aumenta a possibilidade que a modulação da atividade do receptor de IL-17 no sistema nervoso

central possa influenciar o desenvolvimento neuronal, com implicações quanto à especificação de tipos de células neuronais e sua conectividade.(CHOI et al., 2016)

1.3. Toxoplasmose *versus* TH₁₇

A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário parasita intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*. Com distribuição pandêmica, estima-se um acometimento de um terço da população mundial. Está associado à infecção congênita e ao aborto e ainda pode causar encefalite ou infecções sistêmicas nos imunocomprometidos, particularmente indivíduos com HIV / AIDS.(GADDI; YAP, 2007; WEISS; DUBEY, 2009)

Foi identificado pela primeira vez em 1908, simultaneamente, pelos franceses Charles Nicolle e Louis Manceaux, em um roedor da Tunísia, no norte da África e pelo italiano Alfonso Splendore, em coelhos, no Brasil. Sua nomenclatura foi sugerida pelos pesquisadores franceses e deve-se a sua forma de arco (do grego: *toxos* = arco; *plasma* = criatura).(WEISS; DUBEY, 2009)

É comumente adquirida pela ingestão de cistos teciduais contendo bradizoítos; no entanto, também pode ser obtido pela ingestão de oocistos contendo esporozoítos que são produto de um ciclo sexual no intestino de gato. Após a ingestão, os cistos teciduais ou oocistos invadem as células hospedeiras e se diferenciam em taquizoítos os quais se dividem rapidamente nas células hospedeiras e, juntamente com a resposta imune do hospedeiro a esse patógeno, são responsáveis pelas manifestações clínicas da infecção.(GADDI; YAP, 2007; WEISS; DUBEY, 2009)

Posteriormente, os taquizoítos diferenciam-se em formas bradizoítas latentes que são cercadas por uma parede de cisto rico em hidratos de carbono dentro do vacúolo parasitóforo. Esta diferenciação exacerba-se pela exposição do organismo a condições de estresse, como uma resposta imune aos taquizoítos. Os cistos teciduais podem persistir indefinidamente por toda vida do hospedeiro, talvez devido a um ciclo de reação e reinfecção, a tal situação denomina-se toxoplasmose latente.(WEISS; DUBEY, 2009)

Caso um indivíduo torne-se imunocomprometido, esses cistos teciduais servem como um reservatório do qual as infecções disseminadas ou locais podem se

desenvolver. Nos seres humanos, os cistos teciduais têm uma predileção pelos tecidos neurais, musculares e olho; com a maioria dos casos de reativação da doença manifestando-se como encefalite ou coriorretinite.(GADDI; YAP, 2007; WEISS; DUBEY, 2009)

O *T. gondii* também pode ser transmitido verticalmente, da mãe ao feto, através da infecção primária da gestante imunologicamente susceptível, o que pode resultar em aborto ou acometimento fetal como: coriorretinite, estrabismo, cegueira, epilepsia, retardo psicomotor ou mental, anemia, icterícia, *rash* cutâneo, petéquias devido a trombocitopenia, encefalite, pneumonite, microcefalia, calcificação intracraniana, hidrocefalia, diarreia e hipotermia; a depender da idade gestacional da transmissão, quanto mais cedo maior a severidade das alterações.(GADDI; YAP, 2007; WEISS; DUBEY, 2009)

Nos indivíduos adultos imunocompetentes, tal qual na infecção pelo ZIKV, 80% a 90% dos infectados serão assintomáticos e aqueles com infecção latente, em condições habituais, não apresentam risco de transmissão dessa parasitose ao feto.(GADDI; YAP, 2007; WEISS; DUBEY, 2009)

Distribui-se mundialmente de maneira variável, encontrando-se na Noruega uma proporção de 10,9% da população com anticorpos IgG (Imunoglobulina G) positivos, em Estocolmo a soropositividade na população é de 14,0%; já em Londres, Finlândia, Nova Iorque e Paris a prevalência é de, respectivamente, 18,8%, 20,3%, 32,0% e 65%. No Brasil a prevalência também varia de região para região, oscilando entre 32,4% em Salvador e 77,1% no Rio de Janeiro. Em um dos poucos estudos realizados na cidade de Teresina e ressaltando-se o viés de seleção, encontrou-se uma prevalência para IgG de 89,4% na população do estudo.(VARELLA et al., 2003; WEISS; DUBEY, 2009; VENTURA, 2015)

A imunidade mediada por células aos antígenos de *T. gondii* envolve respostas inflamatórias agudas inatas e imunidade adaptativa específica ao antígeno. O principal mecanismo de resposta imune ao parasita intracelular é a produção de citocinas Th₁, porém há um papel de destaque no processo inflamatório para as citocinas produzidas pelas células Th₁₇, as quais estão intrinsecamente relacionadas à gênese das lesões oftálmicas e do SNC. A esse mecanismo alia-se o fato do nível de LTh expressando IL-17 ser maior nas culturas de células mononucleares provenientes do sangue periférico de gestantes, independente da sorologia,

entretanto naquelas com IgG positiva para toxoplasmose esse aumento é significativamente maior quando em comparação aos controles de gestantes IgG negativas e não gestantes.(STUMHOFER et al., 2006; GADDI; YAP, 2007; WEISS; DUBEY, 2009; SILVA, 2014)

Ainda não há na literatura nenhuma evidência da existência de relação abrangendo toxoplasmose e infecção pelo ZIKV. Entretanto a associação entre toxoplasmose e microcefalia já é bem estabelecida. É possível, então, que lesões do SNC na infecção por ZIKV decorram da amplificação da resposta imunológica Th₁₇ em gestantes com infecção latente pela toxoplasmose.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Atualizar a abordagem pré-natal prestada às gestantes infectadas pelo ZIKV ao gerar novos conhecimentos sobre a relação entre infecção por ZIKV e microcefalia fetal.

2.2. Objetivos específicos

Caracterizar socioeconomicamente, demograficamente e epidemiologicamente a população estudada.

Determinar o percentual de soropositividade IgG para toxoplasmose na população do estudo.

Identificar as características socioeconômicas, demográficas e epidemiológicas mais frequentes nas gestantes com Zika e microcefalia fetal.

Avaliar as relações entre o diagnóstico pré-natal, prematuridade, tipo de parto e microcefalia fetal durante infecção pelo ZIKV no pré-natal.

Analisar a associação Toxoplasmose/Zika nas gestantes cujos fetos apresentam diagnóstico de microcefalia.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho e população

O delineamento do estudo foi retrospectivo tipo caso-controle abrangendo a população de gestantes residentes na cidade de Teresina, capital do Piauí, que apresentaram confirmação diagnóstica de infecção pelo ZIKV e foram incluídas no cadastro da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde do Piauí (SESAPI) no ano de 2016.

3.2. Amostra

Pelo ZIKV tratar-se de enfermidade subnotificada e raramente identificada em gestantes a amostra adotada foi censitária, isto é, englobou a totalidade da população descrita no item anterior.

3.3. Seleção das participantes

Durante o ano de 2016 foram notificados e incluídos no cadastro da Vigilância Epidemiológica da SESAPI 48 recém-nascidos com diagnóstico de microcefalia por infecção congênita e 108 mulheres diagnosticadas com infecção pelo ZIKV. Portanto um total de 156 mulheres foram submetidas aos critérios descritos a seguir dividindo-as em dois grupos: a) Grupo de estudo (caso); b) Grupo controle.

3.3.1. Critérios de inclusão para o grupo de estudo (caso)

- Puérperas com recém-nascido incluído na base de dados da Vigilância Epidemiológica da SESAPI com classificação final de microcefalia decorrente de infecção congênita por ZIKV.

- Gestantes com diagnóstico pré-natal de microcefalia fetal decorrente de infecção congênita por ZIKV e incluídas na base de dados da Vigilância Epidemiológica da SESAPI.
- Residir na cidade de Teresina durante o ano de 2016.
- Ter realizado pré-natal.

3.3.2. Critérios de inclusão para o grupo controle

- Mulheres incluídas na base de dados da Vigilância Epidemiológica da SESAPI com classificação final de infecção por ZIKV durante a gestação e que não apresentaram descendente ou diagnóstico intrauterino de microcefalia decorrente de infecção congênita.
- Residir na cidade de Teresina durante o ano de 2016.
- Ter realizado pré-natal.

3.3.3. Critérios de exclusão

- Mulheres que apresentaram, no pré-natal, qualquer outra infecção associada com microcefalia fetal além do ZIKV (Vírus da Chikungunya – CHIKV, Vírus da Dengue – DENV e/ou Sífilis, Toxoplasmose aguda, Rubéola, Citomegalovírus ou Herpes – STORCH).
- Gestações ultimadas em aborto.
- Ser usuária de drogas lícitas (álcool e/ou tabaco) ou ilícitas.
- Não apresentar registro telefônico na base de dados da Vigilância Epidemiológica da SESAPI.
- Incongruência entre os dados coletados em entrevista e os disponíveis no banco de dados da Vigilância Epidemiológica da SESAPI.

3.4. Definições

3.4.1. Microcefalia decorrente de infecção congênita por ZIKV

A definição adotada é a mesma para os casos confirmados pela vigilância de microcefalia relacionada à infecção pelo ZIKV, contida no Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika. Subdividindo-se, quanto ao diagnóstico, em: a) intrauterino e b) pós-natal.

a) Intrauterino:

Achado ultrassonográfico de feto com circunferência craniana (CC) aferida menor que dois desvios padrões (<2dp) abaixo da média para a idade gestacional acompanhada ou não de outras alterações do SNC, excluídas outras possíveis causas infecciosas e não infecciosas ou com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika.(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015, p. 23)

b) Pós-natal:

Achado ultrassonográfico de feto com alteração no SNC sugestivo de infecção congênita, com relato de exantema na mãe durante a gestação, excluídas outras possíveis causas infecciosas e não infecciosas ou com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika.(BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015, p. 23)

3.4.2. Gestante com infecção por ZIKV

A definição utilizada também é igual à de caso confirmado constante no Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika:

Toda grávida, em qualquer idade gestacional, com doença exantemática aguda, excluídas outras hipóteses de doenças infecciosas e causas não infecciosas conhecidas, com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika.(BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015, p. 23)

3.4.3. Diagnóstico laboratorial

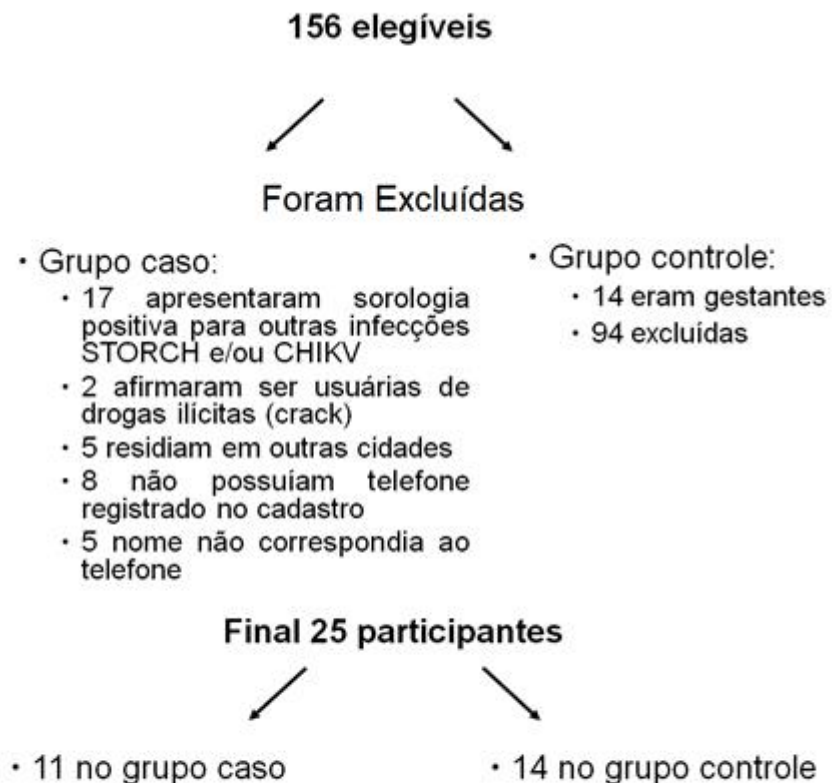
A definição adotada foi semelhante às anteriores e também segue o Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika:

O exame preconizado para confirmação de vírus Zika é a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR).(BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015, p. 30)

3.5. Casuística

Após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão das 156 elegíveis, no grupo caso das 48 selecionáveis foram excluídas: 17 gestantes que apresentaram sorologia positiva para outras infecções STORCH, DENV e/ou CHIKV; duas gestantes que afirmaram ser usuárias de drogas ilícitas (crack); cinco que residiam em outras cidades; oito que não possuíam telefone registrado no cadastro; cinco cujo o nome cadastrado não correspondia ao telefone. Já no grupo controle das 108 selecionáveis apenas 14 eram gestantes sendo excluídas as demais 94. Portanto o resultado do número de mulheres elegíveis foi de 25, sendo 11 no grupo caso e 14 no grupo controle.

Fluxograma 1- Casuística



3.6. Aspectos éticos

Todas as 25 mulheres foram convidadas, via contato telefônico, a participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.(APÊNDICE A)

O projeto de pesquisa que originou essa dissertação foi elaborado de acordo com as diretrizes contidas na resolução 466/2012 para o desenvolvimento de pesquisas em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde e foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí sob CAAE: 61520516.0.0000.5214 e parecer Nº 1.837.199 em 25 de novembro de 2016.(ANEXO 1)

3.7. Coleta de dados

A identificação das participantes e o levantamento dos dados ocorreu através do banco de dados Registro de Eventos em Saúde Pública referente às microcefalias – RESP-microcefalia (grupo caso) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) em sua forma de acesso digital, o SINAN-net (grupo controle) ambos sob responsabilidade da Vigilância Epidemiológica da SESAPI. O contato inicial ocorreu através de contato telefônico com subsequente preenchimento do formulário da pesquisa (APÊNDICE B). Em seguida os dados foram tabulados, em dupla entrada, numa planilha eletrônica do *Microsoft Excel*® 2016.

3.8. Variáveis

3.8.1. Variável dependente

- Microcefalia fetal – Variável categórica nominal: Sim ou Não

3.8.2. Variáveis independentes

3.8.2.1. Variáveis demográficas e socioeconômicas

- Raça/Cor autodeclarada – Variável categórica nominal: Branca, Negra, Amarela, Parda ou Indígena.
- Anos de estudo – Variável categórica ordinal: Fundamental Incompleto, Fundamental Completo, Ensino Médio Incompleto, Ensino Médio Completo, Ensino Superior Incompleto ou Ensino Superior Completo.
- Exercício de atividade remunerada – Variável categórica nominal: Sim ou Não.
- Estado civil – Variável categórica nominal: Solteira, Casada, Divorciada ou União estável.
- Renda familiar – Variável quantitativa contínua – Total de rendimentos, em reais, dos habitantes da residência.
- Região/Zona da moradia – Variável categórica nominal: Rural ou Urbana.

3.8.2.2. Variáveis maternas: biológicas e reprodutivas

- Idade – Variável quantitativa contínua – Calculada pela subtração da data de inclusão no cadastro do banco de dados da SESAPI pela data de nascimento e expressa em anos.
- Número de gestações – Variável quantitativa discreta – Quantidade de gestações anteriores a estudada, com cada gestação gemelar contando como uma gestação, independente de quantos gemelares.
- Número de filhos – Variável quantitativa discreta – Quantidade de filhos anteriores a estudada, com cada gemelar contando um filho separadamente.
- Número de abortos – Variável quantitativa discreta – Quantidade de abortos anteriores a estudada.

3.8.2.3. Variáveis de hábito de vida, pré-natal e término da gestação

- Trimestre do sintoma de exantema – Variável categórica nominal: Não apresentou, 1º Trimestre, 2º Trimestre, 3º Trimestre ou Apresentou, mas não sabe qual Trimestre.
- Toxoplasmose IgG reagente no pré-natal – Variável categórica nominal: Sim ou Não.
- Necessitou de internação durante a gravidez – Variável categórica nominal: Sim ou Não.
- Idade gestacional do parto – Variável categórica discreta – Quantidade de semanas no término da gestação.
- Término da gestação – Variável categórica nominal: Parto Vaginal ou Cesareana.

3.8.2.4. Variáveis do recém-nascido

- Tempo de internação do recém-nascido – Variável quantitativa discreta – Tempo em dias de internação.
- Peso ao nascer – Variável quantitativa contínua – Registrada em gramas.
- Período do diagnóstico da microcefalia – Variável categórica nominal: Intrauterino ou pós-natal.

3.9. Análise dos dados

Para os cálculos estatísticos utilizou-se o pacote de *software Stata*[®] versão 14.2.

Na análise descritiva utilizou-se para resumo dos dados das variáveis qualitativas as frequências (relativas e absolutas) e das quantitativas as médias e desvios-padrão; nas variáveis quantitativas que não apresentaram distribuição normal

utilizou-se medianas para demonstração da tendência central e intervalo interquartil para a dispersão.

Na análise univariada comparou-se os grupos através do Teste t de Student para amostras independentes quando a distribuição foi normal e Teste U de Mann-Whitney na análise não paramétrica. A normalidade foi testada tanto pelo teste de Shapiro-Wilk como pela avaliação do histograma. A igualdade da variância, para avaliação do pressuposto da utilização do teste t , foi realizada pelo teste F.

Na análise bivariada foi testada a existência de associação pelo Teste Exato de Fisher incluindo a rotina Mehta e Patel.(MEHTA; PATEL, 1983)

Na análise multivariada as variáveis que apresentaram significância estatística para o desfecho microcefalia, durante as análises anteriores, foram testadas conjuntamente no modelo de Regressão Logística.

Foi previamente adotado nível de significância de 5% para os testes.

4. RESULTADOS

Das 25 mulheres participantes apenas uma, no grupo controle, não possuía o dado quanto a IgG para toxoplasmose e outra, também no grupo controle, não apresentou o peso do RN, logo esses dados foram excluídos da análise.

4.1. Resumo, comparação e associação dos dados sociodemográficos entre os grupos

As características sociodemográficas da população de casos e controles estão resumidas nas tabelas 4.1 e 4.2 e nos gráficos 1, 2 e 3 a seguir, em relação à idade, renda familiar, escolaridade, estado civil, exercício de atividade remunerada, raça auto-declarada e zona de habitação.

Os grupos foram iguais quanto a paridade, escolaridade, estado civil, cor da pele ou moradia em área urbana ou rural. Entretanto, houve diferença com significância estatística quanto a idade, renda familiar e proporção de mulheres que exercem atividade remunerada.

Na população estudada predominaram mulheres autodeclaradas com a cor parda (68%), que conviviam com o parceiro, isto é, casadas (24%) ou em união estável (60%), que completaram o ensino médio (60%), residiam na zona urbana de Teresina (92%) e encontravam-se na faixa etária entre 18 e 36 anos. Ademais, as gestantes do grupo controle eram mais velhas (mediana 29,748 anos e Intervalo Interquartil – IIQ 5,4 anos) e em sua maioria estavam empregadas (64,29%) com consequente aumento na renda familiar (mediana 4.092,5 reais e IIQ 8.433,0 reais) quando comparadas ao grupo caso.

Tabela 4.1 – Características sociodemográficas quantitativas por grupos: com e sem microcefalia.(Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016)

| Variável | Grupo | N | Mediana | IIQ | Mínimo | Máximo | Valor p* |
|-------------------------|----------|----|---------|------|--------|--------|----------|
| Idade em anos | Caso | 11 | 23,74 | 8,46 | 18,90 | 31,57 | 0,0073 |
| | Controle | 14 | 29,75 | 5,40 | 18,19 | 36,20 | |
| | Total | 25 | 28,59 | 6,78 | 18,19 | 36,20 | |
| Renda Familiar em reais | Caso | 11 | 937 | 563 | 468,5 | 1874 | 0,0476 |
| | Controle | 14 | 4092,5 | 8433 | 937 | 18740 | |
| | Total | 25 | 960 | 3748 | 468,5 | 18740 | |
| Nº de Filhos | Caso | 11 | 1 | 1 | 1 | 4 | 0,8981 |
| | Controle | 14 | 1 | 1 | 0 | 3 | |
| | Total | 25 | 1 | 1 | 0 | 4 | |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: IIQ- Intervalo Interquartil; Caso- Com microcefalia; Controle- Sem microcefalia; N^o- Número; *Teste de Mann-Whitney

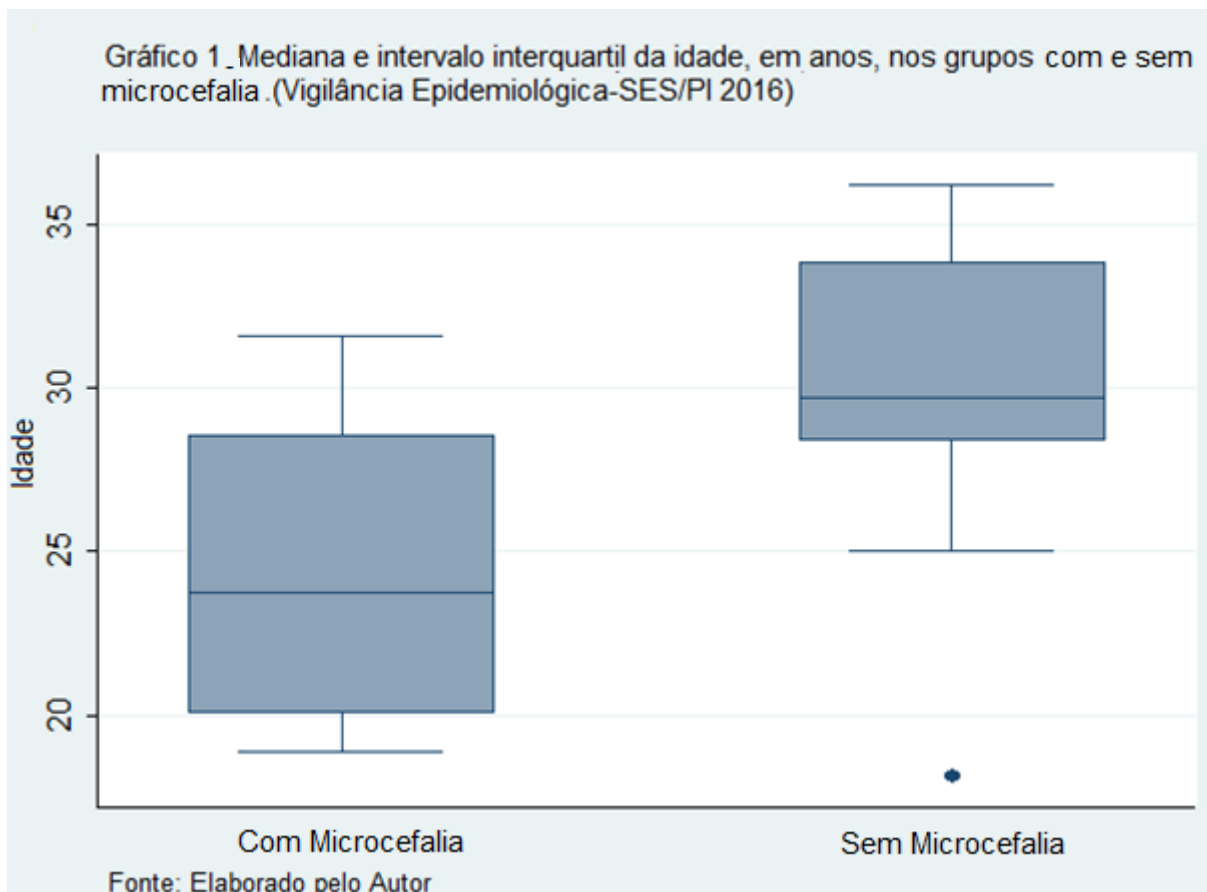
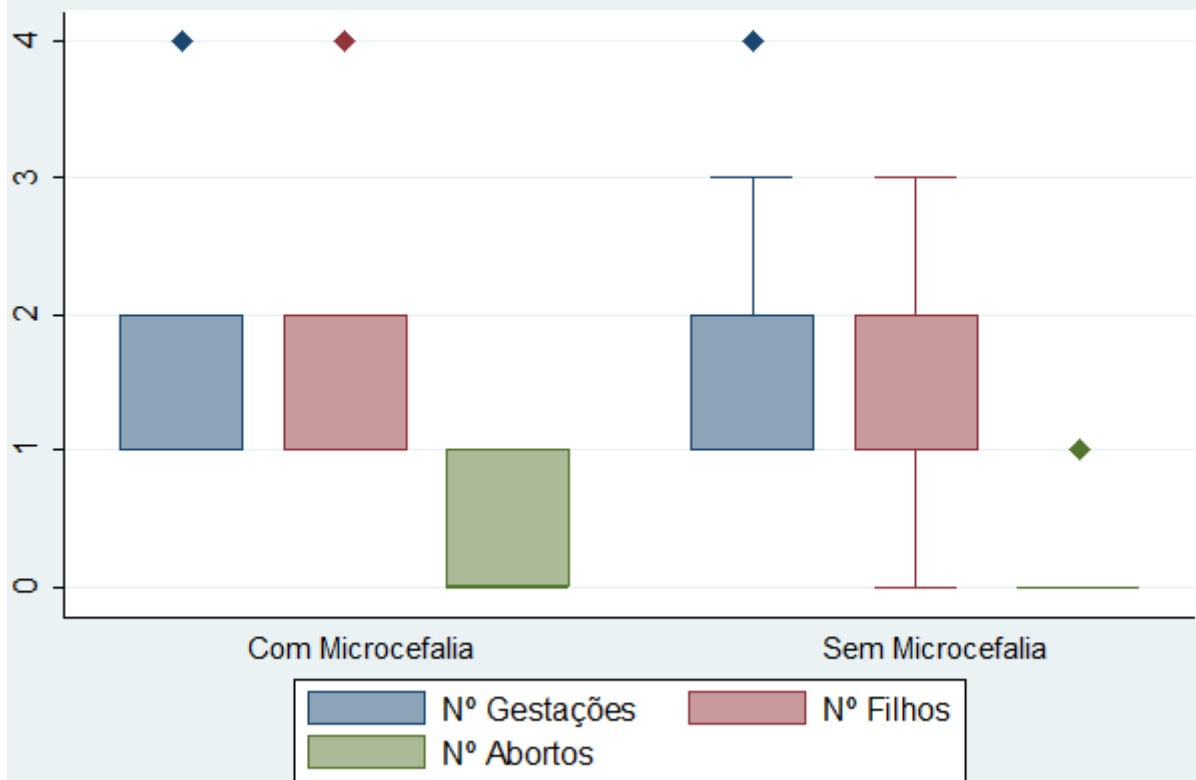


Grafico 2 - Mediana e intervalo interquartil da paridade nos grupos com e sem microcefalia . (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016)



Fonte: Elaborado pelo Autor

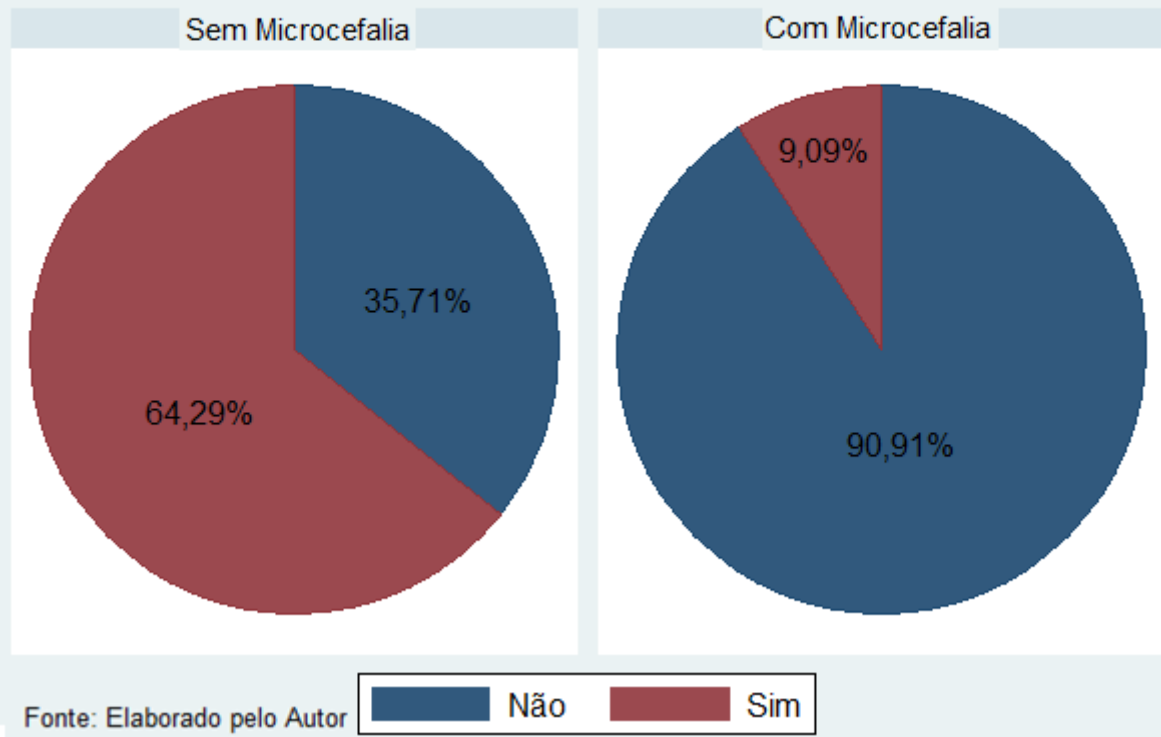
Tabela 4.2 – Características sociodemográficas qualitativas por grupos: com e sem microcefalia.(Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016)

| Variável | Grupo | | | Valor p | OR (IC 95%) | |
|----------------------|---------------|----------|--------|---------|----------------|---|
| | Caso | Controle | Total | | | |
| Escolaridade | Fundamental | N | 0 | 1 | 1 | 0,1882* |
| | Incompleto | % | 0 | 7,14% | 4% | |
| | Médio | N | 1 | 0 | 1 | |
| | Incompleto | % | 9,09% | 0 | 4% | |
| | Médio | N | 8 | 7 | 15 | |
| | Completo | % | 72,73% | 50% | 60% | |
| | Superior | N | 1 | 0 | 1 | |
| | Incompleto | % | 9,09% | 0 | 4% | |
| | Superior | N | 1 | 6 | 7 | |
| | Completo | % | 9,09% | 42,86% | 28% | |
| Estado Civil | Solteira | N | 3 | 1 | 4 | 0,120** |
| | | % | 27,28% | 7,14% | 16% | |
| | União Estável | N | 4 | 11 | 15 | |
| | | % | 36,36% | 78,57% | 60% | |
| | Casada | N | 4 | 2 | 6 | |
| | | % | 36,36% | 14,29% | 24% | |
| Exerc. Ativ. Rem. | Não | N | 10 | 5 | 15 | 0,012** 0,055 (0,001 - 0,668) |
| | | % | 90,91% | 35,71% | 60% | |
| | Sim | N | 1 | 9 | 10 | |
| | | % | 9,09% | 64,29% | 40% | |
| Raça | Branca | N | 2 | 4 | 6 | 0,716** |
| | | % | 18,18% | 28,57% | 24% | |
| | Negra | N | 1 | 0 | 1 | |
| | | % | 9,09% | 0 | 4% | |
| | Parda | N | 8 | 9 | 17 | |
| | | % | 72,73% | 64,29% | 68% | |
| Amarela | N | 0 | 1 | 1 | | |
| % | 0 | 7,14% | 4% | | | |
| Zona | Urbana | N | 9 | 14 | 23 | 0,183** |
| | | % | 81,82% | 100% | 92% | |
| | Rural | N | 2 | 0 | 2 | |
| | | % | 18,18% | 0 | 8% | |
| Total | N | 11 | 14 | 25 | | |
| | % | 100% | 100% | 100% | | |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: Caso- Com microcefalia; Controle- Sem microcefalia; Exerc. Ativ. Rem. - Exercício de Atividade Remunerada; IC- Intervalo de Confiança; OR- Odds Ratio; * Teste de Mann-Whitney; ** Teste Exato de Fisher Bicaudal

Gráfico 3. Proporção das 11 gestantes do grupo com microcefalia e 14 gestantes do grupo sem microcefalia quanto ao exercício de atividade remunerada. (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016)



4.2. Resumo, comparação e associação dos dados pré-natais e do parto entre os grupos

Durante a gestação em estudo, 84% das mulheres apresentaram, em algum momento, sintomas da infecção pelo ZIKV. As manifestações clínicas diferiram estatisticamente quanto ao trimestre e a proporção entre os grupos.

Durante o pré-natal, 54,17% das gestantes apresentavam sorologia IgG positiva para toxoplasmose, 20% precisaram de internação e 72% dos partos foram por via cesariana, todavia sem diferença entre os grupos.

No grupo das microcefalias, a maioria dos partos ocorreu durante o termo da gestação (mediana 38 semanas e IIQ 2 semanas). Os dados referentes ao pré-natal e parto estão dispostos nas tabelas 4.3, 4.4 e 4.5 e nos gráficos 4 e 5.

Tabela 4.3 – Características pré-natais e via de parto por grupos: com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016)

| Variável | Grupo | | | Valor p* | | |
|---|-------------------------------|----------|--------|----------|-----|-------|
| | Caso | Controle | Total | | | |
| Manifestação dos Sintomas do vírus Zika | Não Apresentou Sintomas | N | 4 | 0 | 4 | 0,001 |
| | | % | 36,36% | 0 | 16% | |
| | Apresentou, mas não sabe qual | N | 2 | 0 | 2 | |
| | | % | 18,18% | 0 | 8% | |
| | 1º Trimestre | N | 5 | 4 | 9 | |
| | | % | 45,45% | 28,57% | 36% | |
| | 2º Trimestre | N | 0 | 6 | 6 | |
| | | % | 0 | 42,86% | 24% | |
| | 3º Trimestre | N | 0 | 4 | 4 | |
| | % | 0 | 28,57% | 16% | | |
| Internação Durante o Pré-natal | Não | N | 9 | 11 | 20 | 1,000 |
| | | % | 81,82% | 78,57% | 80% | |
| | Sim | N | 2 | 3 | 5 | |
| | | % | 18,18% | 21,43% | 20% | |
| Parto | Vaginal | N | 3 | 4 | 7 | 1,000 |
| | | % | 27,27% | 28,57% | 28% | |
| | Cesárea | N | 8 | 10 | 18 | |
| | | % | 72,73% | 71,43% | 72% | |
| Total | N | 11 | 14 | 25 | | |
| | % | 100% | 100% | 100% | | |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: Caso- Com microcefalia; Controle- Sem microcefalia; * Teste Exato de Fisher Bicaudal

Gráfico 4- Proporção de gestantes quanto a manifestação de sintomas da infecção pelo zika vírus divididos pelos grupos com e sem microcefalia (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016)

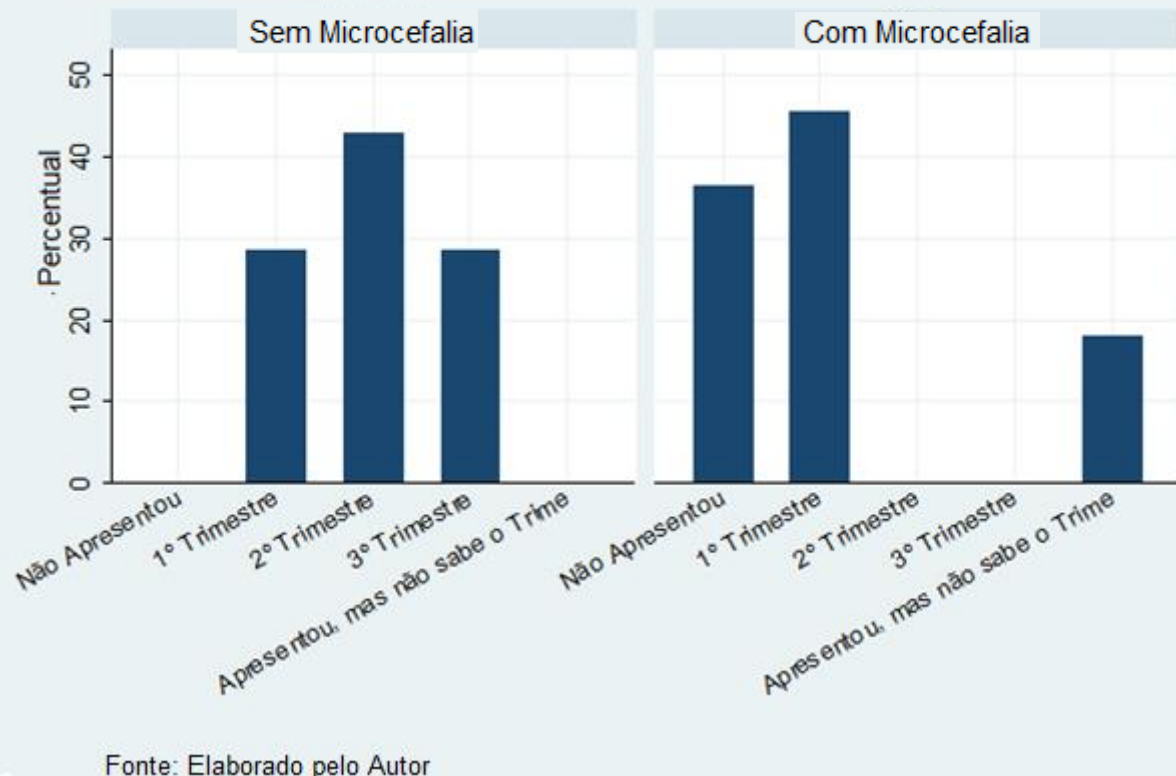


Tabela 4.4 – Toxoplasmose latente durante o pré-natal por grupos: com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI 2016)

| Variável | Grupo | | | Valor p* | |
|---------------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------|-------|
| | Caso | Controle | Total | | |
| Toxoplasmose IgG Reagente | Não | N 5 % 45,45% | N 6 % 46,15% | N 11 % 45,83% | 1,000 |
| | Sim | N 6 % 54,55% | N 7 % 53,85% | N 13 % 54,17% | |
| Total | N 11 | N 13 | N 24 | | |
| | % 100% | % 100% | % 100% | | |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: Caso- Com microcefalia; Controle- Sem microcefalia; IgG - Imunoglobulina G; * Teste Exato de Fisher Bicaudal

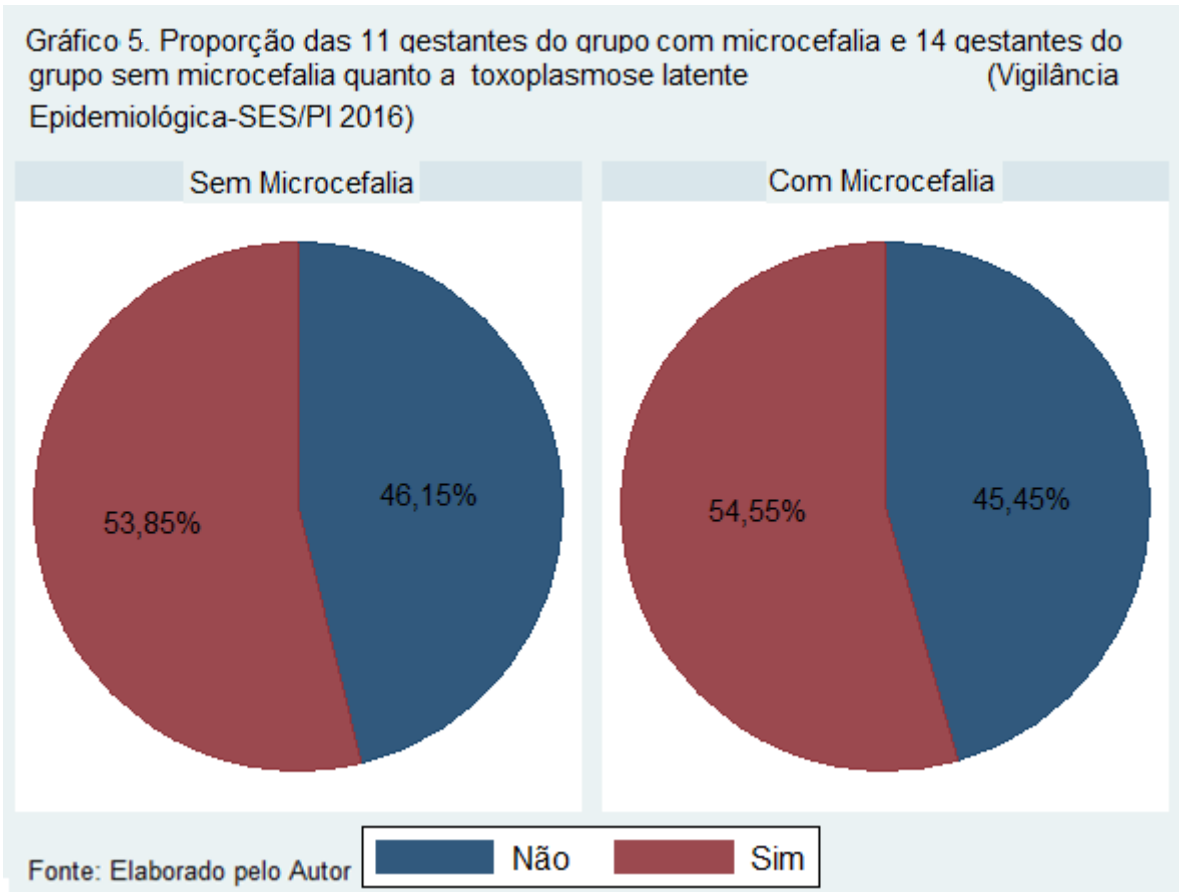


Tabela 4.5 – Idade gestacional do parto no grupo com microcefalia.(Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016)

| Variável | Grupo | N | Mediana | Intervalo Interquartil | Mínimo | Máximo |
|------------------------|-------|----|---------|------------------------|--------|--------|
| IG do Parto em semanas | Caso | 11 | 38 | 2 | 36 | 42 |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: IG- Idade gestacional; Caso- Com microcefalia

4.3. Resumo, comparação e associação dos dados dos recém-nascidos entre os grupos

O maior percentual de diagnóstico da microcefalia (90,91%) ocorreu no período pós-natal. A média de peso dos recém-nascidos com o respectivo desvio padrão (DP) foi de 3155,708g \pm 549,990g (IC 95%: 2923,468g - 3387,949g). Entre os

grupos, a média foi maior no grupo controle com $3386g \pm 579,055g$ (IC 95% 3036,081g - 3735,919g) contra $2883,545g \pm 378,068g$ (IC 95% 2629,556g - 3137,535g) do grupo de estudo.

Após o parto, 40% dos RN precisaram permanecer internados durante uma mediana de tempo de 6 dias com IIQ de 12 dias, entretanto não houve diferença entre os grupos. As tabelas 4.6, 4.7, 4.8 e 4.9 e o gráfico 6 contêm as informações sobre os recém-nascidos.

Tabela 4.6 – Tempo de internação dos recém-nascidos por grupos: com e sem microcefalia.(Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016)

| Variável | Grupo | N | Mediana | IIQ | Mínimo | Máximo | Valor p* |
|-----------------------------------|----------|----|---------|-----|--------|--------|----------|
| Tempo de internação do RN em dias | Caso | 5 | 8 | 11 | 3 | 15 | 0.9166 |
| | Controle | 5 | 4 | 18 | 0,25 | 30 | |
| | Total | 10 | 6 | 12 | 0,25 | 30 | |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: IIQ- Intervalo Interquartil; Caso- Com microcefalia; Controle- Sem microcefalia; RN- Recém-nascido;* Teste de Mann-Whitney

Tabela 4.7 – Peso dos recém-nascidos por grupos: com e sem microcefalia.(Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016)

| Variável | Grupo | N | Média | DP | IC de 95% | Valor p* |
|----------------------|----------|----|---------|---------|---------------------|----------|
| Peso do RN em gramas | Caso | 11 | 2883,55 | 378,068 | 2629,556 - 3137,535 | 0.0221 |
| | Controle | 13 | 3386 | 579,055 | 3036,081 - 3735,919 | |
| | Total | 24 | 3155,71 | 549,990 | 2923,468 - 3387,949 | |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: RN- Recém-nascido; Caso- Com microcefalia; Controle- Sem microcefalia; DP- Desvio-Padrão; IC- Intervalo de confiança; * Teste *t* de Student para amostras independentes com variâncias iguais.

Tabela 4.8 – Época do diagnóstico de microcefalia.(Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016)

| Variável | Microcefalia | | |
|--------------------------------------|--------------|---|--------|
| Época do Diagnóstico de Microcefalia | Pós-natal | N | 10 |
| | | % | 90,91% |
| | Intrauterino | N | 1 |
| | | % | 9,09% |
| Total | | N | 11 |
| | | % | 100% |

Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 6 - Histograma do peso dos recém-nascidos divididos por grupo com microcefalia, sem microcefalia e total sobrepostos pela curva normal. (Vigilância Epidemiológica-SES/PI 2016)

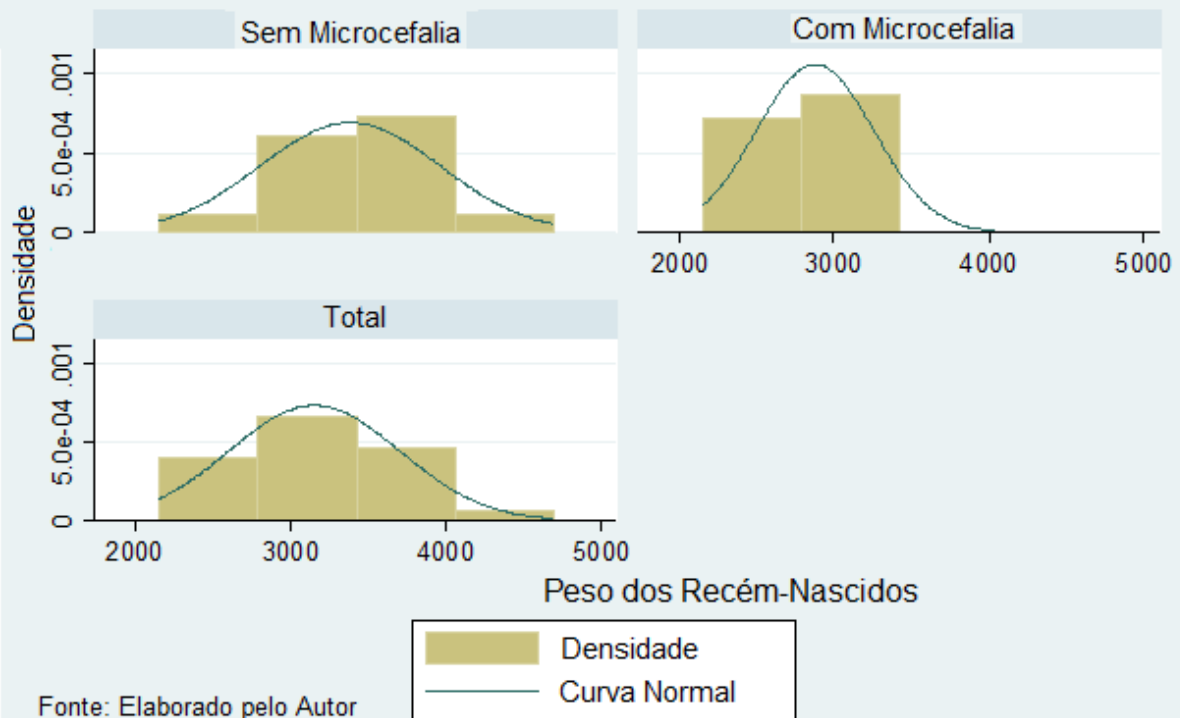


Tabela 4.9 – Necessidade de manutenção da internação pós-parto do recém-nascido por grupos: com e sem microcefalia. (Vigilância Epidemiológica-SESAPI/2016)

| Variável | | Grupo | | | Valor p* | |
|---------------------------------|-----|-------|----------|--------|----------|-------|
| | | Caso | Controle | Total | | |
| Necessidade de Internação do RN | Não | N | 6 | 9 | 15 | 0,697 |
| | | % | 54,55% | 64,29% | 60% | |
| | Sim | N | 5 | 5 | 10 | |
| | | % | 45,45% | 35,71% | 40% | |
| Total | | N | 11 | 13 | 24 | |
| | | % | 100% | 100% | 100% | |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: RN- Recém-nascido; Caso- Com microcefalia; Controle- Sem microcefalia; * Teste Exato de Fisher Bicaudal

4.4. Regressão logística

Após identificar os fatores que se associaram à microcefalia dentro das características sociodemográficas, pré-natais e via de parto procedeu-se uma

tentativa de adequação de um modelo probabilístico através da regressão logística. Entretanto nenhuma das variáveis apresentou significância estatística.

5. DISCUSSÃO

A microcefalia é uma enfermidade com consequências que transcendem o indivíduo pois envolvem além de si, a sua família e o Estado. Contudo essas alterações de estrutura ou função que estão presentes ao nascimento têm origem pré-natal.(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2015; BRUNONI et al., 2016)

Já é bem estabelecido na literatura científica que as malformações congênitas, dentre elas a microcefalia, têm etiologia complexa e multifatorial, podendo ocorrer em decorrência de processos infecciosos durante a gestação. No entanto a epidemia de ZIKV introduziu ao mundo um componente teratogênico até então desconhecido.(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2015)

As manifestações clínicas do RN acometido pela infecção por ZIKV ocorridas ainda durante o pré-natal, abrangem uma série de sistemas do corpo humano. Não se conhece o que determina o acometimento específico de determinado órgão, muitas vezes com intensidade diferente mesmo entre infecções aparentemente semelhantes. Sugerindo assim, um ou mais fatores envolvidos nesse processo.

Uma característica peculiar na infecção por ZIKV é uma prevalência maior de comprometimento do SNC em recém-nascidos oriundos do Nordeste (NE) brasileiro (77,5%) quando em comparação às outras regiões (22,5%), mesmo essas outras regiões apresentando mais gestantes infectadas pelo ZIKV comparado ao NE (86,5% e 13,5%, respectivamente). (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2016, 2017b)

Diante dessa situação, imaginou-se como possível fator relacionado a esse aumento da prevalência nordestina uma enfermidade endêmica, crônica, de alta prevalência naquela região e que também apresentasse endemicidade em outras áreas, porém numa proporção menor.

Com uma prevalência de 89,4% na cidade de Teresina associada a evidência que células de gestantes IgG positivas para toxoplasmose produzem mais IL-17 e essa IL-17 está relacionada a neuroinflamação e modificação arquitetural do SNC, a toxoplasmose latente preenchia essas características.(CHOI et al., 2016; SILVA, 2014; STUMHOFER et al., 2006; VENTURA, 2015)

O presente estudo foi proposto objetivando avaliar a existência de uma relação envolvendo toxoplasmose latente e a microcefalia. Dessa forma, trazer novos

conhecimentos e modificações na assistência pré-natal, pois nos moldes atuais uma vez identificada a IgG para toxoplasmose a gestante não recebe mais nenhuma atenção quanto a essa condição de infecção latente.

No estudo houve diferença de idade entre os grupos, sugerindo que a faixa etária da mulher proporciona exposição a fatores de risco distintos durante a gravidez.

No grupo controle há uma quantidade significativamente maior de mulheres empregadas resultando em aumento da renda familiar e uma redução de 95% na chance do RN apresentar microcefalia pela infecção do ZIKV no pré-natal. Portanto, a vulnerabilidade social deve englobar um ou vários fatores que influenciam na magnitude da manifestação clínica.

Os partos de feto portadores de microcefalia não acarretaram risco adicional de prematuridade, não havendo diferença quanto a via de parto entre os grupos. Porém 72% de todos os partos foram por via cesariana, não sendo possível afirmar se por fatores relacionados ao trabalho de parto ou reflexo da cultura de cesárea inerente às usuárias do sistema de saúde suplementar.

A qualidade da assistência ao parto e pós-natal dos fetos com microcefalia está intrinsecamente relacionada ao diagnóstico intrauterino e este, por sua vez, ao acesso e qualidade nas avaliações ultrassonográficas realizadas durante o pré-natal. Nesse estudo evidenciou-se 90,91% de diagnóstico pós-natal. Como o diagnóstico intrauterino da microcefalia é mais facilmente realizado ao final do segundo trimestre, tanto a época quanto a quantidade de ultrassonografias deve ser reavaliada na rotina do pré-natal; devendo-se instituir uma avaliação na 28ª semana de gestação (transição do segundo e terceiro trimestre) para assim permitir um planejamento e direcionamento adequados a cada caso.

A maioria dos recém-nascidos não necessitou de prorrogação da internação e naqueles que permaneceram internados não houve diferença entre o tempo de internação nos dois grupos. Os RN do grupo caso foram mais leves que os do grupo controle com uma diferença média de 502,45g (14,8%).

O percentual de IgG soroconvertidas para toxoplasmose foi de 54,17% bem abaixo do encontrado por Ventura em 2015 (89%). Não houve a associação esperada entre toxoplasmose latente e microcefalia, possivelmente pela principal limitação do estudo: o tamanho da amostra. Por ser pouco frequente na população a microcefalia

necessita de uma amostra grande para poder evidenciar diferenças estatísticas e apesar de incluir todos os casos de microcefalia confirmados ou prováveis para ZIKV na cidade de Teresina e todos os controles cadastrados no SINAN-net, a infecção por ZIKV apresenta uma baixa manifestação de sintomas (20%), o que limita a procura pelo serviço de saúde e, conseqüentemente, a notificação dos eventos. Além disso o estado do Piauí foi o que apresentou a segunda menor casuística de microcefalia relacionada ao ZIKV no NE, com 110 casos confirmados até a semana epidemiológica 28 em 2017. Outro ponto que influenciou no tamanho amostral foi a falta ou o preenchimento equivocado dos dados telefônicos no banco de dados da Vigilância Epidemiológica da SESAPI aumentando o número de mulheres da população alvo que se enquadraram nos critérios de exclusão.

A melhoria no acesso e qualidade de preenchimento dos bancos de dados da SESAPI é necessária e o aumento do controle sobre a alimentação do banco de dados da SESAPI deve iniciar pela criação de equipe especializada para confecção periódica de boletins e informes epidemiológicos estaduais.

Outra limitação do estudo consiste no fato de não existir um rastreamento de mulheres para infecção assintomática no Brasil e, portanto, no Sinan-net são cadastradas apenas mulheres sintomáticas. Impossibilitando a análise que necessite de controles que não manifestaram sintomatologia da infecção pelo ZIKV.

Por se tratar de um estudo de caso-controle deve-se sempre considerar o viés de seleção.

Por fim, na avaliação conjunta das variáveis nenhuma mostrou previsibilidade na ocorrência da microcefalia (Pseudo Coeficiente de Determinação – $psR^2 = 46,7\%$)

As limitações descritas tornam imperativa a realização de novos estudos abrangendo uma população com maior prevalência de microcefalia e maior registro de infecção pelo ZIKV em gestantes afim de investigar a relação dessa infecção com outras doenças endêmicas e crônicas.

6. CONCLUSÃO

No presente estudo a toxoplasmose latente estava presente em metade da população estudada e não evidenciou associação com a microcefalia relacionada ao ZIKV, entretanto a epidemia ocorrida na cidade de Teresina apresentou características que, em conjunto com a atualização da assistência pré-natal sugerida, permitirão um maior número de diagnósticos intrauterinos da microcefalia fetal bem como ajudarão na identificação de um grupo de mulheres sujeitas a evolução mais grave do SNC: jovens, de baixa renda, que não exerçam atividade remunerada, que em algum momento da gravidez apresentem manifestação clínica da infecção por ZIKV e residam na zona urbana; dessa forma, participarão na organização das ações preventivas e assistenciais nas unidades de saúde do município.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. 2015.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico - Zika Vírus: Perfil Epidemiológico em Mulheres. **Boletim Epidemiológico**, v. 47, 2016.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico - Monitoramento Integrado de Alterações no Crescimento e Desenvolvimento Relacionadas à Infecção pelo Vírus Zika e Outras Etiologias Infecciosas, Até a Semana Epidemiológica 28/2017. **Boletim Epidemiológico**, v. 48, 2017a.
- 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 45/2015 até a Semana Epidemiológica 02/2017. **Boletim Epidemiológico**, v. 48, n. 24, p. 1–9, 2017b.
- BRUNONI, D. et al. Microcefalia e outras manifestações relacionadas ao vírus Zika: impacto nas crianças, nas famílias e nas equipes de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 10, p. 3297–3302, 2016.
- CAUCHEMEZ, S. et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. **The Lancet**, v. 6736, n. 16, p. 1–8, 2016.
- CHOI, G. B. et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. **Science**, v. 351, n. 6276, p. 933–9, 2016.
- GADDI, P. J.; YAP, G. S. Cytokine regulation of immunopathology in toxoplasmosis. **Immunology and cell biology**, v. 85, n. 2, p. 155–159, 2007.
- GÓMEZ, L. A. et al. Características de la estructura molecular de las proteínas E del virus Zika y E1 del virus de la rubeola. Posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso. **Biomédica**, v. 37, 31 out. 2016.
- JOHANSSON, M. A. et al. Zika and the Risk of Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 1, p. 1–4, 25 maio 2016.
- MANDAL, M. et al. Preferential development of Th17 cells in offspring of immunostimulated pregnant mice. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 87, n. 1–2, p. 97–100, 2010.
- MANDAL, M. et al. Maternal immune stimulation during pregnancy affects adaptive immunity in offspring to promote development of TH17 cells. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, n. 5, p. 863–871, 2011.
- MEHTA, C. R.; PATEL, N. R. A Network Algorithm for Performing Fisher Exact Test in $r \times c$ Contingency-Tables. **Journal of the American Statistical Association**, v. 78, n. 382, p. 427–434, 1983.
- MORELLI, S. S. et al. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. **Research and Reports in Biology**, p. 6–171, 2015.
- SAITO, S. et al. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 63, n. 6, p. 601–610, 2010.

SIKKA, V. et al. The Emergence of Zika Virus as a Global Health Security Threat: A Review and a Consensus Statement of the INDUSEM Joint working Group (JWG). **Journal of global infectious diseases**, v. 8, n. 1, p. 3–15, 2016.

SILVA, J. AT AL. IL-17-Expressing CD4 + and CD8 + T Lymphocytes in Human Toxoplasmosis. **Mediators of Inflammation (Print)**, v. 2014, p. 1–7, 2014.

SLAVOV, S. N. et al. Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 5, p. 1–11, 2016.

STUMHOFER, J. S. et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. **Nature immunology**, v. 7, n. 9, p. 937–945, 2006.

VARELLA, I. S. et al. Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 1, p. 69–74, 2003.

VENTURA, C. SOROPREVALÊNCIA DE TOXOPLASMOSE HUMANA NA CIDADE DE TERESINA, NO PERÍODO DE 2010 A 2014. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 3, p. 517–524, 2015.

WEAVER, S. C. et al. Zika Virus: History, Emergence, Biology, and Prospects for Control. **Antiviral Research**, v. 130, p. 69–80, 2016.

WEISS, L. M.; DUBEY, J. P. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 8, p. 895–901, 2009.

WHO. **Statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations** WHO. [s.l.] World Health Organization, 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>>. Acesso em: 21 maio. 2016.

WILKE, C. M. et al. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. **Trends in Immunology**, v. 32, n. 12, p. 603–611, 2011.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos a senhora a participar da pesquisa “ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE TOXOPLASMOSE LATENTE EM GESTANTES COM INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA E MICROCEFALIA FETAL”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Luiz Ayrton Santos Junior e Marizon da Costa Armstrong Junior; pretendendo analisar a associação entre a microcefalia fetal e a infecção pelo vírus Zika em gestantes previamente expostas a toxoplasmose.

Sua participação é voluntária e se dará por meio de entrevista para preenchimento de um formulário contendo informações sobre você e seu pré-natal.

Os riscos dessa pesquisa são mínimos e estão relacionados a possibilidade de identificação de sua participação na pesquisa, pois, apesar da garantia do sigilo referente as respostas fornecidas por você serão convidadas todas as mulheres que tiveram um feto com microcefalia decorrente de infecção congênita. Portanto, esses riscos são os mesmos da divulgação dos boletins epidemiológicos que já são realizados pelo Ministério da Saúde. Por outro lado, a sua participação contribuirá para um maior esclarecimento sobre essa doença que acomete o período da gestação e, exatamente pela falta de informação existente, tanto causa sofrimento em mulheres que são diagnosticadas com essa enfermidade como também naquelas que têm medo de serem acometidas, ou seja, em todas as mulheres que pensam em engravidar, todas que estão gestantes e família toda que as cerca.

Se depois de consentir em sua participação a senhora desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. É importante ressaltar que a senhora não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração pela sua participação. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados e como já foi mencionado anteriormente, sua identidade não será divulgada em nenhum momento, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, a senhora poderá entrar em contato um dos pesquisadores através do endereço: Rua Eletricista Guilherme, 929 – Bairro de Fátima – Teresina - PI, como também pelo telefone (86) 3233-5113 / 99424-0903 ou pelo e-mail marizon@uol.com.br.

Consentimento Pós-Informação

Eu, _____, fui informada sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

_____ Data: __/ __/ ____

Assinatura do participante ou responsáveis.

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DA PESQUISA

FORMULÁRIO DA PESQUISA: "ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE TOXOPLASMOSE LATENTE EM GESTANTES COM INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA E MICROCEFALIA FETAL"

Data: ___/___/___ Entrevistador: _____

Nome: _____

Data de Nascimento: ___/___/___

Estado civil: 1. Solteira 2. Casada 3. Separada 4. União estável

Renda familiar (em reais): _____ Anos de estudo (concluídos): _____

Exerce atividade remunerada? 1. Sim 2. Não

Raça/Cor: 1. Branca 2. Negra 3. Amarela 4. Indígena

Endereço: _____

Município de residência: _____

Região da Moradia: 1. Urbana 2. Rural

Data da última menstruação da gestação em que foi infectada pelo vírus Zika: ___/___/___

Número de gestações: _____ Número de filhos: _____ Número de abortos: _____

Trimestre do diagnóstico do vírus Zika na gestação: 1. 1º Tri 2. 2º Tri 3. 3º Tri

Toxoplasmose IgG reagente no pré-natal ou antes da gestação: 1. Sim 2. Não

Etilista? (Depois do diagnóstico da gravidez): 1. Sim 2. Não

Término da gestação: 1. Parto vaginal 2. Parto Cesareana 3. Aborto

Tabagista? (Depois do diagnóstico da gravidez): 1. Sim 2. Não

Óbito Intrauterino? 1. Sim 2. Não

Necessitou de internação durante a gravidez? 1. Sim 2. Não

Óbito Neonatal? (0 a 27 dias de vida) 1. Sim 2. Não

Tempo de internação do recém-nascido (em dias): _____

Peso ao nascer (em gramas): _____

Feto com diagnóstico de microcefalia? 1. Sim 2. Não

Preencher o ítem seguinte apenas se a resposta anterior for sim

Período do diagnóstico da microcefalia: 1. Pós natal 2. Intrauterino

APÊNDICE C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**

Título do projeto: A Co-infecção Toxoplasmose/Zika Como Fator de Risco para Desenvolvimento de Microcefalia Fetal em Gestantes

Pesquisador responsável: Luiz Ayrton Santos Junior

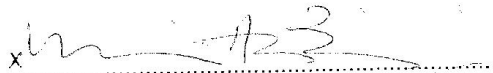
Instituição/Departamento: UFPI/CCS/Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

Telefone para contato: (86) 99424-0903 / (86) 3233-5113

Local da coleta de dados: Secretaria de Saúde do Estado do Piauí/DUVAS/Gerência de Vigilância em Saúde/Coordenação de Vigilância Epidemiológica

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos participantes cujos dados serão coletados em base de dados da Secretaria de Saúde do Estado do Piauí/DUVAS/Gerência de Vigilância em Saúde/Coordenação de Vigilância Epidemiológica. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas no arquivo da Pós-Graduação em Saúde da Mulher da UFPI por um período de 05 (cinco) anos sob a responsabilidade do Dr. Luiz Ayrton Santos Junior. Após este período, os dados serão destruídos.

Teresina,26.....deoutubro.....de 2016



Luiz Ayrton Santos Junior - CRM 1683 - PI

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO PETRÔNIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: VÍRUS ZIKA E TOXOPLASMOSE LATENTE NA GESTAÇÃO: A ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL DEVE SER MODIFICADA?

Pesquisador: Luiz Ayrton Santos Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61520516.0.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.527.862

Apresentação do Projeto:

O protocolo de pesquisa é uma emenda de solicitação de mudança no título do estudo. É uma pesquisa de caso-controle de base populacional para investigar a co-infecção toxoplasmose/Zika como fator de risco para desenvolvimento de microcefalia fetal em gestantes do estado do Piauí. A população estudada será composta por mulheres que apresentaram infecção por ZIKV durante a gravidez e residiam no Piauí entre 08 de novembro de 2015 e 09 de julho de 2016. Os dados serão obtidos em duas etapas. Inicialmente através de pesquisas nas bases de dados SINASC, RESP-microcefalia e SINAN-net; posteriormente, proceder-se-á entrevista estruturada para preenchimento de formulário desenvolvido para essa pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a co-infecção Toxoplasmose/Zika em gestantes como fator de risco para desenvolvimento de microcefalia fetal.

Objetivo Secundário:

1.Caracterizar socioeconomicamente, demograficamente e epidemiologicamente as gestantes com co-infecção Toxoplasmose/Zika;2.Determinar a prevalência da soropositividade IgG para toxoplasmose nas gestantes com microcefalia fetal de origem infecciosa;3.Verificar como a co-

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 2.527.862

infecção Toxoplasmose/Zika se relaciona com a microcefalia fetal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos dessa pesquisa são mínimos e estão relacionados a possibilidade de identificação de sua participação na pesquisa, pois, apesar da garantia do sigilo referente as respostas fornecidas por você serão convidadas todas as mulheres que tiveram um feto com microcefalia decorrente de infecção congênita. Portanto, esses riscos são os mesmos da divulgação dos boletins epidemiológicos que já são realizados pelo Ministério da Saúde.

Benefícios:

Um maior esclarecimento sobre essa doença que acomete o período da gestação e, exatamente pela falta de informação existente, tanto causa sofrimento em mulheres que são diagnosticadas com essa enfermidade como também naquelas que têm medo de serem acometidas, ou seja, em todas as mulheres que pensam em engravidar, todas que estão gestantes e família toda que as cerca.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos anexados e conferidos pelo secretário do CEP durante a validação documental.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo de pesquisa apto a ser desenvolvido pois foi elaborado em consonância com a Resolução 466/12 do CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|--|------------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_107855 2_E1.pdf | 25/02/2018 16:52:28 | | Aceito |
| Outros | Rparcial_CEP.pdf | 25/02/2018 16:51:42 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 2.527.862

| | | | | |
|---|--|------------------------|------------------------------|--------|
| Folha de Rosto | Folha_de_Rosto.pdf | 17/02/2018 19:08:50 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | CARTA_DE_ACEITE.pdf | 28/10/2016 16:11:58 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |
| Outros | Termo_de_Confidencialidade.pdf | 26/10/2016 18:52:06 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |
| Outros | Carta_de_Encaminhamento_a_Coordenacao_do_CEP.pdf | 26/10/2016 18:51:30 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |
| Outros | Curriculo_Lattes_Luiz_Ayrton_Santos_Junior.pdf | 26/10/2016 18:49:08 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Declaracao_dos_Pesquisadores.pdf | 26/10/2016 18:45:43 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |
| Outros | FORMULARIO_DA_PESQUISA.docx | 03/09/2016 18:26:04 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_Atualizado.docx | 03/09/2016 18:19:23 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.docx | 03/09/2016 18:11:38 | Luiz Ayrton Santos Junior | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 06 de Março de 2018

Herbert de Sousa Barbosa
Assinado por:

Prof. Dr. Herbert de Sousa Barbosa
Coordenador CEP - UFPI
Portaria PROPEAQ Nº 012/17

Herbert de Sousa Barbosa
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br