



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA



TAMIRES BARRADAS CAVALCANTE

**SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS,
CLÍNICAS E TOMOGRÁFICAS ASSOCIADAS À MICROCEFALIA AO NASCER E
À EPILEPSIA REFRACTÁRIA**

São Luís, MA

2021

TAMIRES BARRADAS CAVALCANTE

**SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS,
CLÍNICAS E TOMOGRÁFICAS ASSOCIADAS À MICROCEFALIA AO NASCER E
À EPILEPSIA REFRACTÁRIA**

Tese de doutorado, a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientador:

Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva

São Luís, MA

2021

CAVALCANTE, Tamires Barradas

Síndrome da Zika congênita: características demográficas, clínicas e tomográficas associadas à microcefalia ao nascer e à epilepsia refratária. / Tamires Barradas Cavalcante. – UFMA, São Luís, 2021.

192. p

Orientador: Antônio Augusto Moura da Silva

Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal do Maranhão, 2021.

I. Zika Vírus; Microcefalia; Epilepsia; Crescimento; Transtornos das Habilidades Motoras. II. Síndrome da Zika congênita: características demográficas, clínicas e tomográficas associadas à microcefalia ao nascer e à epilepsia refratária

**SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS,
CLÍNICAS E TOMOGRÁFICAS ASSOCIADAS À MICROCEFALIA AO NASCER E
À EPILEPSIA REFRACTÁRIA**

Tamires Barradas Cavalcante

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

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva

Orientador

Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Maria Elisabeth Lopes Moreira

Examinadora externa à UFMA

Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dra. Patrícia da Silva Sousa

Examinadora externa ao PPGSC

NINAR – Secretaria do Estado do Maranhão

Prof^a. Dra. Marizélia Rodrigues Costa Ribeiro

Examinadora Interna

Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco

Examinadora Interna

Universidade Federal do Maranhão

À Tânia Maria Araujo Barradas Cavalcante (*In memoriam*), por ter sido meu exemplo de força, amor e cuidado. Minhas conquistas são suas. Te amo eternamente.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por permitir que eu possa viver tantos momentos felizes e gratificantes!

Aos meus pais, Tânia Maria Araújo Barradas Cavalcante (*in memoriam*) e Raimundo Soares Cavalcante, por todo o apoio, incentivo e por seus ensinamentos serem meu alicerce!

À minha irmã, Thaís Barradas Cavalcante, pela parceria e pelo apoio diários.

À minha companheira, Ana Beatriz Ramada, pelo carinho e pelo auxílio diários na rotina corrida do trabalho e da pós graduação.

À minha família e melhores amigos, pelos ensinamentos, convivência e pelo apoio sempre que necessário.

Ao meu orientador, professor Antônio Augusto Moura da Silva, por todos os ensinamentos, pela confiança e incentivo. Tenho grande admiração pelo seu trabalho como docente e pesquisador, és inspiração para muitas pessoas!

Às professoras Marizélia Ribeiro e Patrícia Sousa, por todas as contribuições e palavras de incentivo no decorrer do desenvolvimento desta tese.

Aos professores, funcionários e colegas de turma do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão, por todo o conhecimento repassado e pela convivência prazerosa nesses anos de doutorado.

Às instituições que auxiliaram no financiamento deste projeto: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), que possibilitaram a realização deste estudo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da epilepsia e presença de epilepsia refratária em crianças com síndrome da Zika congênita. São Luís, 2016-2018.....	41
Tabela 2 – Características clínicas, demográficas e laboratoriais e presença de epilepsia refratária em crianças com síndrome da Zika congênita. São Luís, 2016-2018.....	41
Tabela 3 – Características de fenótipo da sequência de ruptura cerebral fetal e presença de epilepsia refratária em crianças com a Síndrome da Zika Congênita (n=109). São Luís, 2016-2018.....	42
Tabela 4 – Características clínicas, função motora grossa e presença de epilepsia refratária em crianças com a Síndrome da Zika Congênita (n=109). São Luís, 2016-2018.....	43
Tabela 5 – Achados de tomografia computadorizada (TC) de crânio e presença de epilepsia refratária em crianças com a Síndrome da Zika Congênita (n=109). São Luís, 2016-2018.....	44
Tabela 6 – Lesões oftálmicas e presença de epilepsia refratária em crianças com a Síndrome da Zika Congênita (n=109). São Luís, 2016-2018.....	45
Tabela 7 – Escores Z médios do perímetro cefálico ao nascimento, 6, 12, 24 e 36 meses de idade de acordo com a epilepsia refratária em crianças com Síndrome da Zika Congênita. São Luís, 2016-2018.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIKV	Vírus da Chikungunya
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
DP	Desvio-Padrão
GMFCS	<i>Gross Motor Function Classification System</i>
ILAE	Liga Internacional contra a Epilepsia
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Perímetro Cefálico
PRNT	Testes de Neutralização por Redução em Placa
RedCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RT-qPCR	Reação de Transcriptase reversa seguidos de Tempo Real de Reação em Cadeia da Polimerase
SGB	Síndrome de <i>Guillain-Barré</i>
STORCH	Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes simples
SZC	Síndrome da Zika Congênita
TC	Tomografia Computadorizada
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
ZIKV	Vírus da Zika

RESUMO

CAVALCANTE, Tamires Barradas. **Síndrome da Zika Congênita: características demográficas, clínicas e tomográficas associadas à microcefalia ao nascer e à epilepsia refratária**, 2021, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva – Programa em Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 192p).

O presente estudo teve como objetivo analisar características demográficas, clínicas e de tomografia craniana associadas à microcefalia ao nascer e à epilepsia refratária de crianças com Síndrome da Zika Congênita até os 36 meses de idade. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com 110 crianças com Síndrome da Zika Congênita nascidas em maternidades do estado do Maranhão, Brasil, de março de 2015 a setembro de 2018 e acompanhadas até os 36 meses de idade em um Centro de referência em neurodesenvolvimento, assistência e reabilitação de crianças (NINAR). Os escores Z do perímetro cefálico ao nascimento diminuíram em mais que o dobro até os seis meses de idade para crianças com microcefalia (-3,77 para -6,39) e normocefalia (-1,03 para -3,84). Aos seis meses de idade, os escores Z médios de perímetro cefálico de crianças nascidas sem microcefalia (n=32) eram quase iguais aos de crianças nascidas com microcefalia (n=61). Dados clínicos, neurológicos, alterações de tomografia de crânio, de alterações oftalmológicas e função motora foram piores nas crianças nascidas com microcefalia. Das 100 (91,7%) crianças que tiveram epilepsia até os 36 meses de vida, 68 (68%) foram refratárias. Os tipos de crise epiléptica que tiveram associação com a epilepsia refratária foram as crises focais oculógiras, as crises generalizadas tônicas e tônico-clônicas. Houve associação também com a microcefalia ao nascer, microcefalia grave, o excesso de pele nugal, ventriculomegalia, redução do volume do parênquima cerebral e hipoplasia ou malformação do cerebelo. Distúrbio do sono, irritabilidade, choro contínuo, disfagia e função motora grossa foram sinais clínicos associados à epilepsia refratária, assim como a presença de alterações oculares, o perímetro cefálico no primeiro ano de vida e o peso nos primeiros seis meses. Crianças nascidas sem microcefalia eram ligeiramente menos propensas a apresentar comprometimento neurológico grave e desenvolver microcefalia de início pós natal, e algumas diferenças originais entre os grupos com e sem microcefalia tendem a se dissipar com a idade. A epilepsia refratária na síndrome da Zika congênita esteve associada

ao grau de dano neurológico da criança, com destaque para a redução do volume do parênquima cerebral e danos no cerebelo.

Palavras-chave: Zika Vírus; Microcefalia; Epilepsia; Crescimento; Transtornos das Habilidades Motoras.

ABSTRACT

CAVALCANTE, Tamires Barradas. **Congenital Zika Syndrome: demographic, clinical and tomographic characteristics associated with microcephaly at birth and refractory epilepsy**, 2021, Thesis (Doctorate in Public Health – Postgraduate Program in Public Health, Federal University of Maranhão, São Luís, 192p).

The present study aimed to analyze demographic, clinical and cranial tomography characteristics associated with microcephaly at birth and refractory epilepsy in children with Congenital Zika Syndrome up to 36 months of age. This is a prospective cohort study of 110 children with Congenital Zika Syndrome born in maternities in the state of Maranhão, Brazil, from March 2015 to September 2018, followed up to 36 months of age in a health center reference in neurodevelopment, assistance and rehabilitation of children (NINAR). Head circumference Z scores at birth decreased more than doubled by six months of age for children with microcephaly (-3.77 to -6.39) and normocephaly (-1.03 to -3.84). At six months of age, the mean head circumference Z scores of children born without microcephaly (n=32) were nearly equal to those of children born with microcephaly (n=61). Clinical, neurological data, changes in cranial tomography, ophthalmological changes and motor function were worse in children born with microcephaly. Of the 100 (91.7%) children who had epilepsy up to 36 months of life, 68 (68%) were refractory. The types of epileptic seizures that were associated with refractory epilepsy were focal ocular seizures, generalized tonic and tonic-clonic seizures. There was also an association with microcephaly at birth, severe microcephaly, excess of nuchal skin, ventriculomegaly, reduced brain parenchyma volume and hypoplasia or malformation of the cerebellum. Sleep disturbance, irritability, continuous crying, dysphagia and gross motor function were clinical signs associated with refractory epilepsy, as well as the presence of ocular changes, head circumference in the first year of life and weight in the first six months. Children born without microcephaly were slightly less likely to have severe neurological impairment and to develop postnatal-onset microcephaly, and some original differences between the groups with and without microcephaly tend to dissipate with age. Refractory epilepsy in congenital Zika syndrome was associated with the degree of neurological damage in the child, with emphasis on the reduction in the volume of the brain parenchyma and damage to the cerebellum.

Keywords: Zika Virus; Microcephaly; Epilepsy; Growth; Motor Skills Disorders.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	JUSTIFICATIVA.....	15
3	OBJETO DE ESTUDO.....	17
4	OBJETIVOS.....	17
4.1	Objetivo geral.....	17
4.2	Objetivos específicos.....	17
5	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
5.1	A Infecção pelo vírus Zika como problema de saúde pública.....	18
5.2	Infecção pelo vírus Zika: Características, formas de transmissão, diagnóstico e sintomatologia.....	19
5.3	Aspectos clínicos, crescimento e desenvolvimento motor na Síndrome da Zika congênita.....	21
5.4	A epilepsia refratária na síndrome da Zika congênita.....	22
6	MÉTODOS.....	24
6.1	Delineamento do estudo.....	24
6.2	População e amostra.....	24
6.3	Procedimento de coleta de dados e variáveis do estudo.....	24
6.4	Análise estatística.....	26
6.5	Aspectos éticos.....	27
7	RESULTADOS.....	28
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
	REFERÊNCIAS.....	49
	APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados.....	56
	APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	144
	APÊNDICE C – Artigo 1.....	148
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	158
	ANEXO B – Normas da revista <i>International Journal of Infectious Diseases</i>	169
	ANEXO C – Normas da revista <i>Epilepsia</i>	181

1 INTRODUÇÃO

A pandemia dos vírus Zika (ZIKV) em toda a América do Sul e Central teve grande importância epidemiológica em 2015-2016 (PINHEIRO *et al.*, 2016). Esta é transmitida por mosquitos que transportam arbovírus, como os do gênero *Aedes*, que são vetores de transmissão coincidentes com outras doenças, como dengue e Chikungunya (YAREN *et al.*, 2017). Altas temperaturas, abundância de vetores e o difícil controle fizeram da América Latina uma área de alto risco para o estabelecimento e disseminação de arboviroses e, conseqüentemente, suas complicações neurológicas (PINHEIRO *et al.*, 2016).

Semelhante a outros arbovírus epidêmicos, como Chikungunya, febre amarela e dengue (pelo menos o sorotipo 2), o ZIKV emergiu de um ciclo de transmissão silvestre africano assegurado pelos mosquitos *Aedes*. Esses vírus coevoluíram com mosquitos do subgênero *Stegomyia* de *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* a espécie mais disseminada. Logo, qualquer território infestado por este mosquito é receptivo à transmissão de qualquer um desses vírus, bem como, estes compartilham do mesmo vetor (POSSAS *et al.*, 2017).

O ZIKV foi descoberto na África em 1947 em macaco Rhesus, teve o primeiro caso isolado em humanos identificado em 1954, na Nigéria e foi encontrado em mosquitos pela primeira vez em 1969. A infecção em seres humanos disseminou-se pela África, Ásia e Pacífico. Todos os arquipélagos da Polinésia francesa foram afetados, com estimativa de 11,5% da população atingida ao fim do surto. O primeiro caso autóctone confirmado no Brasil foi na Bahia, em 2015 e, no final do mesmo ano, 18 estados brasileiros tiveram casos confirmados de infecção por Zika (MUSSO; GUBLER, 2016).

No Brasil, uma força-tarefa foi estabelecida para investigar os casos de infecção por ZIKV seguidos de casos de microcefalia ao nascer (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016). Essa associação na gravidez foi comprovada e demonstrou ser consistente em estudos desenvolvidos nos mais diversos cenários, como Brasil, Colômbia e Polinésia francesa (AWADH *et al.*, 2017). Revisão sistemática encontrou evidências suficientes para dizer que o ZIKV é um gatilho da síndrome de *Guillain-Barré* (SGB) e uma causa de anormalidades congênitas (KRAUER *et al.*, 2017). Pela primeira vez, um vírus transmitido por mosquitos causou, além de distúrbios neurológicos generalizados nas pessoas infectadas, defeitos congênitos (POSSAS *et al.*, 2017).

No Brasil, foram notificados pelo Ministério da Saúde 19.492 casos suspeitos de SZC e outras etiologias infecciosas de 2015 a 2020. Em 11 de novembro de 2015 a portaria de nº 1.813 declarou emergência em saúde pública de importância nacional pelo grande aumento de

nascidos com microcefalia no país (MS/SVS/BR. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020).

Ao exame físico de recém-nascidos com síndrome da infecção congênita pelo ZIKV, a microcefalia chama atenção, geralmente grave e com desproporção craniofacial. Crianças com microcefalia grave podem apresentar anormalidades neurológicas como hipertonia global grave com irritabilidade, hiper-reflexia, hiperexcitabilidade, choro excessivo, disfagia, respostas auditivas e visuais comprometidas, crises convulsivas, dentre outros (MOORE *et al.*, 2017). O comprometimento de crianças com microcefalia leve e sem microcefalia cujas mães foram infectadas pelo ZIKV na gravidez, mesmo que assintomáticas, precisa ser elucidado (EICKMANN *et al.*, 2016).

Achados de imagem anormais e microcefalia pós-natal sugerem que a microcefalia é apenas um dos sinais das manifestações da síndrome congênita pelo ZIKV. Portanto, a triagem deve basear-se não somente na circunferência craniana da criança, mas também no fenótipo associado à sequência de ruptura cerebral fetal e achados em imagens de tomografia computadorizada (TC) de crânio (SILVA *et al.*, 2016).

À medida que mais informações sobre a síndrome da Zika congênita se tornaram disponíveis, o fenótipo se expandiu para incluir outras características, às vezes menos graves, como anomalias cerebrais sem microcefalia congênita (VAN DER LINDEN, V. *et al.*, 2016). Apesar da presença ou não de microcefalia ao nascer, outros achados podem ser encontrados, como desproporção craniofacial, pele redundante no couro cabeludo e displasia do quadril, incluindo artrogripose (MCCARTHY, 2016).

Em estudo com 13 crianças com infecção congênita pelo ZIKV nascidas sem microcefalia, cujos perímetros cefálicos (PC) variaram de 0,30 a 2 desvios padrão (DP) da média para idade gestacional e sexo, todas as crianças mostraram diminuição no crescimento do PC entre o nascimento e o último exame. Onze das 13 crianças teve microcefalia pós-natal diagnosticada por medida de PC mais de 2 DP abaixo da média para idade e sexo (VAN DER LINDEN, V. *et al.*, 2016).

No mundo, muitos estão atualmente cuidando dos milhares de crianças com síndrome congênita pelo ZIKV, que compõem uma nova geração de crianças clinicamente complexas (GOSTIN; HODGE, 2016). Dentre as complicações clínicas, a epilepsia é observada em frequência elevada (ALVES *et al.*, 2016). Esta é de início precoce, com média da idade de início de 4,9 meses e, muitas vezes, refratária (VAN DER LINDEN, H. *et al.*, 2018).

Em 2009, a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) elaborou um consenso sobre a definição da epilepsia refratária (ou epilepsia de difícil controle) como falha de adaptação de

dois ou mais protocolos de drogas anticrises (seja como monoterapia ou em combinação), apropriadamente escolhidos, em controlar as epilepsias de forma sustentada (KWAN *et al.*, 2010). Na epilepsia refratária, os mecanismos de resistência a medicações são provavelmente variáveis e multifatoriais (KWAN; SCHACHTER; BRODIE, 2011). Na SZC, a resposta às drogas anticrises é extremamente baixa, variando de 20% no primeiro ano a 30% no segundo ano de vida e está associada ao dano neurológico extensivo causado pelo ZIKV nas estruturas corticais dos pacientes (MAIA *et al.*, 2021).

São necessários estudos com avaliação clínica e neurológica prévia em crianças com SZC que apresentam epilepsia, especialmente até os três anos de idade, para melhor compreensão da resistência aos medicamentos anticrises (KRUEGER *et al.*, 2020). O espectro completo de deficiências neurológicas e de desenvolvimento e muitos outros desfechos só podem ser determinados com estudos de longo tempo de acompanhamento de crianças com a SZC (MARQUES *et al.*, 2019; PESSOA *et al.*, 2018). O estudo das características clínicas, crescimento e desenvolvimento das crianças com SZC, de acordo com a microcefalia ao nascer e a epilepsia refratária é necessário tendo em vista o entendimento da amplitude da problemática e das implicações para essas crianças após o surto de infecção por ZIKV ocorrido a partir do ano de 2015.

Dentre as lacunas no conhecimento identificadas sobre a infecção por ZIKV, podemos questionar: há diferenças nas características clínicas, crescimento e desenvolvimento motor de crianças com SZC de acordo com a presença de microcefalia ao nascer e da epilepsia refratária até os 36 meses de idade?

2 JUSTIFICATIVA

Apesar da ausência de microcefalia no nascimento, crianças com evidência de infecção por ZIKAV comprovada laboratorialmente tiveram anormalidades cerebrais associadas à SZC, incluindo ventriculomegalia, redução do volume cerebral, malformações corticais e calcificações subcorticais, ressaltando a importância da neuroimagem na avaliação dessas crianças (VAN DER LINDEN, V. *et al.*, 2016). Observa-se que o surto por ZIKV resultou em algumas crianças com afecções neurológicas, mesmo que sem a presença de microcefalia, com manifestações clínicas que podem influenciar no seu crescimento e desenvolvimento em curto e longo prazo.

Na síndrome congênita sem microcefalia, alguns lactentes apresentavam outras anormalidades estruturais ou funcionais que poderiam levá-los a necessitar de atenção médica, independentemente do tamanho da cabeça; entretanto, esses achados ocorreram com menos frequência em lactentes com as menores circunferências cefálicas (VAN DER LINDEN, V. *et al.*, 2016).

Em entrevista ao *The New York Times*, pesquisadores brasileiros relataram suas percepções e expectativas em relação ao cenário da Zika congênita e à provável qualidade de vida dessas crianças. Em uma dessas falas, afirmou-se que, ao contrário de muitos bebês nascidos com microcefalia, os que não a tiveram demonstraram habilidades de interação social como sorrir e fazer contato visual. Alguns destes inclusive tinham bom controle de cabeça, uma habilidade importante para desenvolver a capacidade de sentar ou andar. Entretanto, houve o alerta sobre a não possibilidade de fazer generalizações, tendo em vista a pequena quantidade de crianças observadas. Foi afirmado que o bom contato visual poderia ser devido a dano menos grave em áreas do cérebro que envolviam a visão do que em áreas que envolviam atividades motoras (BELLUCK, 2016).

A microcefalia relacionada à SZC está associada ao risco de desenvolvimento de epilepsia precoce, bem como a taxa de resposta ao tratamento anticonvulsivante é considerada baixa (CARVALHO *et al.*, 2020). Além da microcefalia ao nascer, a microcefalia pós natal e sequelas no neurodesenvolvimento, como anormalidades motoras e a epilepsia, são complicações clínicas que têm impacto ainda sendo estudado (PESSOA *et al.*, 2018).

Identificar o espectro de manifestação da SZC, acompanhar o crescimento e desenvolvimento e preparar a rede assistencial para o cuidado a essas crianças é uma das prioridades no sistema de saúde brasileiro até a qualificação das políticas públicas para atendimento às necessidades dessa população (MS/SVS/BR. SECRETARIA DE

VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020). Nesse contexto, indaga-se sobre o acompanhamento da situação de saúde dessas crianças, que devem ser avaliadas continuamente, para que possam ter desenvolvimento físico e cognitivo dentro de suas possibilidades e sem maiores anormalidades.

É importante ressaltar a presente lacuna no conhecimento científico sobre o assunto, pelo surto recente no Brasil e, conseqüentemente, a pequena a idade destas crianças, o que torna as características clínicas, de crescimento e desenvolvimento dessas crianças objeto de estudo fundamental para pesquisadores e serviços de saúde, como subsídio para a elaboração de estratégias de estímulo e melhora da qualidade de vida desta clientela. Portanto, tem-se como hipótese, que características demográficas, clínicas, de imagens de tomografia computadorizada de crânio, de crescimento e desenvolvimento motor da SZC estão associadas à microcefalia ao nascer e à presença de epilepsia refratária até os 36 meses de idade das crianças com SZC.

No projeto “Síndrome congênita pelo Zika vírus, soroprevalência e análise espacial e temporal do vírus Zika e chikungunya no Maranhão” são acompanhadas, desde o segundo semestre de 2015, uma série de casos prováveis de síndrome congênita pelo vírus Zika, atendidos no Centro de Referência em Neurodesenvolvimento, Assistência e Reabilitação de Crianças (NINAR), em São Luís, Maranhão.

Nesta perspectiva, o subprojeto “Acompanhamento clínico e de crescimento e desenvolvimento de uma coorte de crianças com infecção congênita sintomática e assintomática pelo Zika vírus” objetivou caracterizar clínica e laboratorialmente essas crianças de forma a definir a SZC. Esta síndrome é objeto de estudo recente por parte da comunidade científica, e estudar as suas características em crianças nascidas com e sem microcefalia, bem como identificar quais desenvolveram ou não epilepsia refratária auxilia no entendimento das implicações ainda não observadas, bem como amplia a visão do real comprometimento da infecção para essas crianças.

3 OBJETO DE ESTUDO

- Crianças com a SZC até os 36 meses de idade.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral:

- ✓ Analisar as características demográficas, clínicas, de tomografia craniana, microcefalia ao nascer e epilepsia refratária em crianças com SZC até os 36 meses de idade

4.2 Específicos:

- ✓ Descrever características demográficas, clínicas e tomográficas de crianças com SZC.
- ✓ Verificar associações entre microcefalia ao nascer e características demográficas, clínicas e tomográficas de crianças com SZC até os 36 meses de idade.
- ✓ Verificar associações entre características demográficas, clínicas e tomográficas e epilepsia refratária de crianças com SZC até os 36 meses de idade.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 A Infecção pelo vírus Zika como problema de saúde pública

A infecção por Zika por muitos anos circulou silenciosamente na África e Ásia, com dados restritos a relatos de casos e pesquisas sorológicas, com apresentação clínica semelhante a doença viral inespecífica, o que dificultou o relato de apresentações atípicas. A maior taxa de ataque, dentre as notificadas em serviços de saúde, foi relatada na Polinésia Francesa (PAIXÃO *et al.*, 2016).

No Brasil, em junho de 2015, no estado da Bahia, 14835 casos de surto de doença exantemática aguda indeterminada foram notificados. Acredita-se que este surto foi causado pelo ZIKV, com taxa de 3 a 20 vezes menor que a causada na Micronésia e na Polinésia Francesa, respectivamente (CARDOSO *et al.*, 2015).

Descobertas ainda estão sendo feitas em relação à Zika, há estudos em desenvolvimento sobre a confecção de vacinas (PATTNAIK; SAHOO; PATTNAIK, 2020), porém desafios permanecem sendo enfrentados, como a descrição da história natural da doença, definição e padronização de um código da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) para auxiliar na sua identificação e monitoramento, ampliação do acompanhamento do crescimento e desenvolvimento das crianças (MS/SVS/BR. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020). Características como dificuldade na disponibilidade de um teste sorológico bom e no controle do vetor fizeram o ZIKV ser considerado um sério problema e desafio da saúde pública a partir do ano de 2015 (PAIXÃO *et al.*, 2016).

A complicação mais séria da infecção por ZIKV em mulheres grávidas é a sua associação com microcefalia e outras complicações neurológicas graves no feto em desenvolvimento. Há uma necessidade premente de entender os mecanismos moleculares subjacentes à infecção pelo ZIKV, que fornecerão novos caminhos para prevenção e tratamento, levando à proteção de mães grávidas e seus bebês em desenvolvimento (DEFILIPPIS *et al.*, 2017).

Embora a escalada no número de casos de ZIKV tenha diminuído, particularmente na América Latina e Caribe, está claro que o ZIKV permanecerá como uma ameaça à saúde global por muitos anos, com transmissão ativa em muitas regiões do mundo. No entanto, deve ser lembrado que a pandemia do ZIKV de 2015-2016 deixou enormes custos sociais e econômicos em suas consequências. (ADACHI; NIELSEN-SAINES, 2018). O ZIKV representa um grande

desafio para os setores de saúde, públicos e da economia de diferentes países. O surto do ZIKV representou uma carga significativa no sistema de saúde. O surto recente é o maior desse tipo, com 1,4 milhão de casos só no Brasil (DEFILIPPIS *et al.*, 2017).

As condições peculiares do surgimento do Zika no Brasil como uma nova doença permanecem pouco entendidas. O principal desafio em compreender a complexidade do vírus é identificar as lacunas de conhecimento e conceber quadros conceituais e de resposta abrangentes, com o objetivo de, por meio de abordagens interdisciplinares e multissetoriais, antecipar, monitorar e responder de maneira oportuna aos surtos (POSSAS *et al.*, 2017).

5.2 Infecção pelo vírus Zika: Características, formas de transmissão, diagnóstico e sintomatologia

O ZIKV é envolvido por uma cápside hicosoédrica onde o genoma é formado por uma única hélice de RNA positiva de 10.794 nucleotídeos de comprimento (PEREIRA *et al.*, 2018). Pertence ao sorogrupo do vírus Spondweni de flavivírus transmitidos por mosquitos (ENFISSI *et al.*, 2016). A análise filogenética revela a existência de duas linhagens: a linhagem africana, que não mostrou propensão a disseminar fora da África, e a linhagem asiática, que se disseminou para regiões do mundo que antes não eram afetadas (CHARREL *et al.*, 2016).

O ZIKV é transmitido pelos mosquitos *Aedes*. Outras formas de transmissão também foram relatadas, como a transmissão perinatal, que ocorre mais provavelmente por transmissão transplacentária ou durante o parto por uma mãe infectada. A transmissão sexual foi nominada em múltiplos casos (MUSSO *et al.*, 2015). Autoridades brasileiras anunciaram os primeiros casos de transmissão por transfusão de sangue em 5 de fevereiro de 2016 (SCHNIRRING, 2016).

As ferramentas de diagnóstico do ZIKV consistem em ensaios de reação de transcriptase reversa seguidos de tempo real de reação em cadeia da polimerase (RT-qPCR), ensaios de imunoenzima de captura de anticorpos ZIKV IgM e testes de neutralização por redução em placa (PRNTs) (CDC, 2019). Os testes diagnósticos mais apropriados para a detecção de infecções virais dependem do estágio da infecção, que se divide em fase aguda e fase de convalescença. A fase aguda é caracterizada pelos estágios iniciais da infecção, quando os vírus se replicam nas células infectadas e o hospedeiro desenvolve viremia (SILVA, I. B. B. *et al.*, 2020).

O RT-PCR só é aplicável na fase aguda da infecção, quando o RNA viral permanece detectável nos fluidos corporais, e essa persistência varia de acordo com o material biológico

examinado. O teste de amplificação do ácido nucleico é um termo genérico que se refere a todos os testes moleculares usados para detectar material genômico viral, são o diagnóstico preferido pois podem fornecer evidências confirmadas de infecção, entretanto, resultados falso-positivos foram relatados e, por esse motivo, o teste de anticorpos de imunoglobulina (Ig) M do vírus Zika é recomendado em determinadas situações (CDC, 2019).

Testes sorológicos são capazes de detectar infecção por ZIKAV em casos em que os ácidos nucleicos de vírus não são mais detectáveis. Entretanto, nos testes sorológicos há similaridade entre os flavivírus levam a reatividade cruzada do ZIKAV com o vírus da dengue (DENV) por exemplo (SILVA, I. B. B. *et al.*, 2020). Na fase aguda, os anticorpos da imunoglobulina IgM desenvolvem-se dentro de quatro dias após o início dos sintomas doença e podem ser detectados geralmente por até três meses. Os anticorpos IgG se desenvolvem dentro de alguns dias após a IgM e podem ser detectados por meses a anos (SILVA, I. B. B. *et al.*, 2020).

Os testes de neutralização por redução de placa (PRNT) são ensaios quantitativos que medem os títulos de anticorpos neutralizantes específicos do vírus, eles podem esclarecer resultados de IgM falso-positivos causados por reatividade não específica e, às vezes, ajudar a identificar o vírus infectante (CDC, 2019). Este possui evidências de resultados falsos positivos quando coletados períodos que excedem o período de positividade do qRT-PCR (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Em revisão sistemática, indivíduos com confirmação laboratorial da Zika tiveram como sintomas clínicos mais evidentes a erupção cutânea, febre, artralgia, conjuntivite, mialgia e cefaleia. A coinfeção pode ocorrer com dengue, Chikungunya e HIV (PAIXÃO *et al.*, 2016). No Brasil, os principais diagnósticos diferenciais da infecção por ZIKV são os outros arbovírus causados pelo DENV e vírus da Chikungunya (CHIKV).

A competência do mosquito vetor (*A. aegypti* no Brasil e *A. hensilli* na Micronésia e na Polinésia Francesa), a presença da Chikungunya no Brasil, além da Zika e da dengue, aumenta a probabilidade de erros de diagnóstico e consequentemente de subnotificação. Desafios para estimativas precisas incluem uma alta taxa de infecções não aparentes e a reatividade cruzada do teste sorológico de Zika e dengue (PAIXÃO *et al.*, 2016).

O ZIKV é identificado no período pré-natal no líquido amniótico de mulheres cujos fetos tiveram microcefalia detectada na ultrassonografia; também é observado em cérebros fetais de pessoas com microcefalia congênita. Uma infecção por Zika pode ativar sinais inflamatórios dentro das células progenitoras neurais afetadas que são importantes nas respostas

imunes. Isso pode resultar em dinâmica anormal do ciclo celular e apoptose neuronal (KOLIKONDA *et al.*, 2017).

Vários genes relacionados à neuropatologia são regulados positivamente pelas infecções por ZIKAV. A infecção resulta na regulação negativa dos genes do ciclo celular, na progressão do ciclo celular diminuída e na diminuição da proliferação. Quando o ZIKAV regula negativamente os genes, ocorre a segregação cromossômica; isto é semelhante a outras causas genéticas do desenvolvimento cerebral anormal com microcefalia (ROLFE *et al.*, 2016).

Em muitos casos, os danos ao cérebro dos recém-nascidos, como partes do cérebro que não foram formadas, calcificações e outras patologias neurológicas são tão graves que levam a uma condição quase equivalente à anencefalia (POSSAS *et al.*, 2017). Estudos virológicos, clínicos, imunológicos e histopatológicos são necessários em abordagens integradas para esclarecer os aspectos desconhecidos envolvidos na etiopatogênese das formas clínicas do ZIKV (POSSAS *et al.*, 2017).

5.3 Aspectos clínicos, crescimento e desenvolvimento motor na Síndrome da Zika congênita

Em estudo realizado apenas com crianças com síndrome congênita pelo ZIKV sem microcefalia, entre as seis mães que relataram uma erupção cutânea na gravidez, quatro relataram erupção no primeiro trimestre e duas no segundo, ou seja, entre essas mães, a ocorrência precoce da infecção presumida durante a gravidez não resultou em microcefalia ao nascer, fenótipo congênito mais grave de Zika. Apenas três lactentes foram relatados com histórico de anormalidades ultrassonográficas pré-natais compatíveis com a infecção congênita pelo ZIKAV. A patogênese da microcefalia pós-natal de origem congênita por ZIKV não é conhecida (VAN DER LINDEN, V. *et al.*, 2016).

Em série de crianças com diagnóstico congênito confirmado ou provável síndrome da Zika congênita, as calcificações cerebrais diminuíram em número, tamanho, densidade ou uma combinação em um ano de seguimento. Nenhuma criança teve aumento no número de calcificações. Portanto, a calcificação cerebral não deve ser considerada um critério importante para o diagnóstico tardio da síndrome congênita do Zika, nem sua ausência deve ser usada para excluir o diagnóstico (PETRIBU *et al.*, 2017).

A síndrome congênita sem microcefalia ao nascer foi descrita em estudo com 13 crianças. A neuroimagem (tomografia computadorizada em 13 lactentes e ressonância magnética em 10 lactentes) mostrou malformações do desenvolvimento cortical,

predominantemente anteriores, e calcificações, predominantemente na região subcortical (especialmente na área de transição entre o córtex e a substância branca). Todas as neuroimagens mostraram evidências de diminuição do volume cerebral, com ventriculomegalia em todos os lactentes e aumento espaço extra-axial do líquido cefalorraquidiano (LCR) em duas das 13 crianças (VAN DER LINDEN, V. *et al.*, 2016).

Embora muitos componentes da SZC sejam compartilhados por outras infecções congênicas, como deficiências cognitivas, sensoriais e motoras, algumas características diferenciam a SZC de outras infecções congênicas: microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado, córtices cerebrais finos com calcificações subcorticais, cicatriz macular e manchas retiniais pigmentares focais, contraturas congênicas e hipertonia precoce marcada com sintomas de envolvimento extrapiramidal (MOORE *et al.*, 2017).

No que diz respeito ao desenvolvimento motor de crianças com síndrome congênita sem microcefalia, um instrumento de avaliação capaz de detectar alterações leves e moderadas no desenvolvimento dessas crianças é necessário. Um exemplo é o *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) (PALISANO *et al.*, 1997). Caracterizar a função motora de crianças com SZC é importante ao projetar intervenções terapêuticas destinadas a melhorar a função motora e, conseqüentemente, a qualidade de vida dessas crianças (MELO *et al.*, 2019).

O crescimento de crianças com provável síndrome congênita por ZIKV foi primeiramente avaliado pela medida dos escores Z de peso ao nascer e altura de nascimento de acordo com o critério do INTERGROWTH-21st (VILLAR, José *et al.*, 2014), bem como o peso, altura e circunferência craniana após o nascimento de acordo com os padrões da Organização Mundial de Saúde (OMS) (DA SILVA, A. A. M. *et al.*, 2016; WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP, 2006).

5.4 A epilepsia refratária na síndrome da Zika congênita

A epilepsia é uma das principais complicações clínicas em crianças com SZC nos primeiros quatro meses de vida e são a principal causa de hospitalização e visitas aos pronto-socorros (OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2018). Na SZC a epilepsia tende a ser precoce e refratária (NUNES *et al.*, 2021). Em 2009, a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) elaborou um consenso sobre a definição da epilepsia refratária (ou epilepsia de difícil controle, resistente a medicamentos) como falha de adaptação de dois ou mais protocolos de drogas anticrises (seja como monoterapia ou em combinação), apropriadamente escolhidos, em controlar as epilepsias de forma sustentada (KWAN *et al.*, 2010).

Em estudo com 106 crianças com SZC avaliadas até os nove meses de idade, 38,7% das crianças apresentaram crise epiléptica, sendo 43,3% os espasmos epiléticos, 22,7% como crise tônica generalizada, 20,5% como parcial e 4,5% outros tipos de crise (ALVES *et al.*, 2016). Em estudos com maior tempo de seguimento, este percentual foi maior, com maiores percentuais nos estudos com crianças de maior idade. Na SZC, a resposta às drogas anticrises é extremamente baixa, variando de 20% no primeiro ano a 30% no segundo ano de vida e está associada ao dano neurológico extensivo causado pelo ZIKV nas estruturas corticais dos pacientes (MAIA *et al.*, 2021).

O fator mais importante na escolha dos medicamentos anticrises é o tipo de crise ou síndrome epiléptica. Outros fatores importantes são a eficácia e tolerabilidade, meia-vida, potencial para interações medicamentosas e custo. Dos medicamentos anticrises de primeira linha, os mais utilizados são o valproato, lamotrigina, levetiracetam, carbamazepina, fenitoína e a oxcarbamazepina (SINGH *et al.*, 2020).

Há relatos de que crianças sem histórico de crises convulsivas ou com remissão das crises foram as com microcefalia menos severa. O desenvolvimento, com quadros epiléticos constantes e intensos não controlados, é atualmente o maior motivo de preocupação, angústia e medo nas famílias de crianças com SZC (QUILIÃO *et al.*, 2020).

Na epilepsia refratária, os mecanismos de resistência a medicamentos são provavelmente variáveis e multifatoriais. Uma vez que a epilepsia é reconhecida como refratária, um plano de tratamento personalizado deve ser formulado para limitar qualquer deterioração cognitiva ou disfunção psicossocial (KWAN; SCHACHTER; BRODIE, 2011). São necessários estudos com avaliação clínica e neurológica prévia em crianças com SZC que apresentam epilepsia, especialmente até os três anos de idade, para melhor compreensão da resistência aos medicamentos anticrise (KRUEGER *et al.*, 2020).

6 MÉTODOS

6.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo e prospectivo de crianças com Síndrome da Zika Congênita (SZC) nascidas em maternidades do estado do Maranhão, Brasil, de março de 2015 a setembro de 2018, acompanhadas até os 36 meses de idade em um centro de referência em neurodesenvolvimento, assistência e reabilitação de crianças (NINAR) ligado à Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão.

6.2 População e amostra

A população do estudo inicialmente foi composta de 135 crianças referenciadas ao NINAR por apresentar sinais e sintomas sugestivos de SZC. Após a análise das informações obtidas dos prontuários, dos dados coletados por meio de anamnese junto às mães e dados de exames laboratoriais, clínicos e de imagem, foi selecionada a amostra de 110 crianças com o diagnóstico de SZC. Utilizamos uma definição adaptada de SZC baseada em França et al (FRANCA *et al.*, 2016). Os casos foram classificados em 4 categorias:

- a) confirmado por teste de neutralização por redução de placa (PRNT 90) > 1:10.
- b) Provável caso laboratorial, com ensaio de imunoabsorção enzimática positivo para imunoglobulina M quando o PRNT foi negativo ou não realizado.
- c) caso clínico altamente provável com lesões em tomografia computadorizada (TC) de cérebro sugestivas de SZC e resultados negativos para STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples).
- d) caso clínico moderadamente provável com lesão em TC cerebral sugestiva de SZC e resultados incompletos ou inconclusivos para STORCH. Todas as crianças incluem achados de fenótipo e tomografia sugestivos de SZC.

6.3 Procedimento de coleta de dados e variáveis do estudo

A equipe multidisciplinar que acompanhou as crianças e registrou os dados dos atendimentos nos prontuários foi composta por médicos pediatras, neuropediatras, neurofisiologista, geneticista, oftalmopediatras, oftalmologistas especialistas em retina e vítreo,

cardiopediatra, cirurgião pediátrico, enfermeiros, assistentes sociais, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, psicólogo, psicopedagogo, nutricionista e cirurgião-dentista.

Os dados obstétricos foram tipo de parto (normal e cesárea) e trimestre gestacional de início dos sintomas maternos da infecção pelo vírus ZIKV durante a gravidez. Consideramos sintomas presentes quando a mãe relatou erupção cutânea ou dois dos seguintes sintomas: febre, prurido, artralgia/edema articular, conjuntivite e dor de cabeça, dicotomizados em sim e não. O trimestre gestacional foi categorizado como primeiro, segundo ou terceiro trimestre.

Os dados de nascimento foram obtidos retrospectivamente de registros médicos em prontuário e da Caderneta de saúde da criança. Sexo foi o dado demográfico coletado. Baixo peso ao nascer foi definido como peso ao nascer <2500g e nascimento prematuro como <37 semanas completas de idade gestacional.

O perímetro cefálico (PC), peso, peso para o comprimento e comprimento ao nascer foram extraídos dos registros no prontuário e aos 6, 12, 24 e 36 meses foram coletados por pessoal treinado seguindo um protocolo padronizado. O PC foi medido com uma fita extensível, passada ao redor da cabeça, ancorada acima das sobrancelhas e sobre o occipital das crianças. Foi utilizado o programa online INTERGROWTH-21st (VILLAR, J *et al.*, 2014) para cálculo dos escores Z para PC, peso e comprimento de acordo com sexo e idade gestacional ao nascimento, com a idade gestacional corrigida para as crianças pré-termo. Utilizamos os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP, 2006, 2007) para classificar a microcefalia, peso, peso para a altura, e altura após o nascimento, que foi considerada quando o escore Z era >2 desvios-padrão (DP) abaixo da média para sexo e idade. Consideramos microcefalia grave como escore Z do PC >3 DP abaixo da média para sexo e idade.

Os dados sobre as crises epiléticas foram coletados por um neuropediatra. Foram abstraídos dados sobre presença e tipos de convulsões, idade da primeira convulsão (em meses) e medicamentos anticrises utilizados. Consideramos epilepsia refratária quando dois ou mais protocolos de medicamentos anticrises usados isoladamente ou em combinação falharam em controlar as convulsões de forma sustentada (KWAN *et al.*, 2010).

Os demais dados clínicos como a presença de espasticidade, dificuldade para dormir, irritabilidade, disfagia e choro contínuo foram extraídos dos prontuários. Foram registrados nas consultas os dados de fenótipo, como a retração fronto-temporal, desproporção craniofacial, occipital proeminente, depressão biparietal, excesso de pele na nuca, e os sinais da sequência de deformação da acinesia fetal - artrogripose e pé torto congênito.

As seguintes alterações tomográficas foram consideradas sugestivas de SZC: calcificações, redução do volume do parênquima cerebral, ventriculomegalia, malformação do desenvolvimento cortical, malformação/hipoplasia do cerebelo, malformação/hipoplasia do tronco encefálico e agenesia/disgenesia do corpo caloso. Para gravidade da tomografia foi utilizada a seguinte classificação: Leve – quando havia apenas calcificações cerebrais e/ou redução leve ou moderada do parênquima cerebral; moderado – se malformação cortical e/ou malformação da fossa posterior (tronco encefálico e cerebelo) estivesse presente, independentemente da presença de lesões consideradas leves; grave – grave redução do volume cerebral com ventriculomegalia ex-vácuo ou hipertensiva, independentemente da presença de outras anormalidades (MENDES *et al.*, 2020). A TC de cérebro foi realizada em crianças de até dois anos de idade e as imagens foram analisadas por dois especialistas em neuroimagem e que não tinham conhecimento para os achados laboratoriais.

Um fisioterapeuta treinado avaliou o grau de deficiência na motricidade para crianças de acordo com a função motora grossa – sistema de classificação (GMFCS)(PALISANO *et al.*, 1997) validado para português no Brasil (HIRATUKA; MATSUKURA; PFEIFER, 2010) em cinco níveis que variam do nível I, onde a criança caminha sem limitações, para o nível V onde a criança é transportada em cadeira de rodas manual.

Um oftalmologista realizou exame ocular por biomicroscopia e oftalmoscopia indireta. As descobertas foram documentadas com fotografia de fundo de ângulo amplo usando o Sistema RetCam Shuttle (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, EUA). As seguintes alterações oftálmicas foram examinadas: cicatriz coriorretiniana, mobilização de pigmento retiniano, palidez do nervo óptico, hipoplasia do nervo óptico, alteração retiniana bilateral e alteração bilateral do nervo óptico.

6.4 Análise estatística

Foi realizada a análise estatística descritiva, para comparar dados sociodemográficos, econômicos e clínicos das crianças com os grupos diagnóstico, para verificar similaridade entre os grupos, bem como as planilhas InterGrowth 21st (VILLAR *et al.*, 2014) para calcular os Z-scores para peso, comprimento e perímetro cefálico, corrigidos por sexo e idade gestacional.

Os dados foram armazenados no software RedCap e analisados no STATA[®] 14.0. A descrição dos dados categóricos foi realizada por meio de frequência absoluta e porcentagem. Avaliou-se a normalidade das variáveis numéricas com base na simetria e curtose. Utilizou-se os testes qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher para a verificar associações entre as

variáveis categóricas e o teste T de amostras independentes e de Mann Whitney para comparar os escores Z médios, conforme a normalidade da distribuição entre os grupos com e sem microcefalia (no primeiro artigo) e com e sem epilepsia refratária (no segundo artigo).

6.5 Aspectos éticos

Os dados extraídos dos prontuários foram repassados para o instrumento de coleta de dados (APÊNDICE A). A autorização dos familiares das crianças para a realização da pesquisa foi coletada por meio da aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B)

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e respeita as recomendações para a condução ética em pesquisa com seres humanos preconizadas pela resolução do nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, certificado de apresentação de apreciação ética (CAAE) nº 65897317.1.0000.5086. e número de protocolo 1510315 (APÊNDICE D).

7 RESULTADOS

Artigo 1

Síndrome da Zika Congênita: Desfechos de crescimento, clínicos e de desenvolvimento motor até os 36 meses de idade e diferenças de acordo com a microcefalia ao nascer

Aceito em 16 de fevereiro de 2021. Publicado no *International Journal of Infectious Diseases*,

Fator de impacto (2019) – 3.53. Qualis (Saúde coletiva) - B1.

Artigo apresentado em APÊNDICE C (Página 149)

Artigo 2

Características associadas à epilepsia refratária em crianças de até 36 meses de idade com Síndrome da Zika Congênita

A ser submetido na revista *Epilepsia*, Fator de impacto (2019) – 6.04. Qualis (Saúde coletiva) -

A1.

Autores:

Tamires Barradas Cavalcante^a

Antônio Augusto Moura da Silva^a

^aDepartamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil.

Autor correspondente: Antônio Augusto Moura da Silva. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, Rua Barão de Itapary, 155, Centro, 65020-070. São Luís, Maranhão, Brasil.

RESUMO

Objetivos: Verificar características associadas à epilepsia refratária em crianças de até 36 meses de idade com Síndrome da Zika Congênita (SZC).

Métodos: Trata-se de estudo de coorte retrospectivo e prospectivo com crianças de até 36 meses diagnosticadas com SZC. Foram coletados dados obstétricos, demográficos, de fenótipo e outros sinais clínicos, de tomografia craniana, crescimento e desenvolvimento motor das crianças.

Resultados: De um total de 109 crianças diagnosticadas com a SZC, 100 (91.7%) tiveram epilepsia, sendo 68 (68%) do tipo refratária. A epilepsia refratária foi mais frequente em crianças com crises focais oculógiras e as crises generalizadas tônicas e tônico-clônicas. Houve associação entre a epilepsia refratária com a microcefalia ao nascer, microcefalia grave ao nascer, o excesso de pele nugal, ventriculomegalia, redução do volume do parênquima cerebral e hipoplasia ou malformação do cerebelo. Distúrbio do sono, irritabilidade, choro contínuo, disfagia e função motora grossa foram sinais clínicos associados à epilepsia refratária, assim como a presença de alterações oculares, o perímetro cefálico no primeiro ano de vida e o peso nos primeiros seis meses.

Conclusões: a epilepsia refratária esteve associada à gravidade do dano neurológico da criança, com destaque para a redução do volume do parênquima cerebral e danos no cerebelo.

Palavras-chave: Zika Vírus; Microcefalia; Epilepsia.

INTRODUÇÃO

Em novembro de 2015 o Ministério da Saúde do Brasil declarou o surto de Zika vírus (ZIKV) uma emergência de saúde pública após o aumento dos casos de microcefalia, especialmente no nordeste do Brasil.¹ Desde o início dos relatos de crianças com a Síndrome da Zika Congênita (SZC), a crises epiléptica é a principal complicação clínica nos primeiros 4 meses de vida²; esta tende a ser precoce^{3,4} e refratária.⁴

Na SZC, as crises epilépticas são a principal causa de hospitalização e procura por serviços de emergência² e são mais presentes que em infecções congênitas por patógenos da STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples). O desenvolvimento, com constante e intenso descontrole da condição epiléptica é uma das causas de preocupação, medo e angústia das famílias de crianças com a SZC.⁵

Na epilepsia refratária, os mecanismos de resistência a medicamentos são provavelmente variáveis e multifatoriais.⁶ Na SZC, a resposta às drogas anticrises é extremamente baixa, variando de 20% no primeiro ano a 30% no segundo ano de vida e está associada ao dano neurológico extensivo causado pelo ZIKV nas estruturas corticais dos pacientes.⁷ São necessários estudos com avaliação clínica e neurológica prévia em crianças com SZC que apresentam epilepsia, especialmente até os três anos de idade, para melhor compreensão da resistência aos medicamentos anticrise.⁸

Pacientes com epilepsia refratária têm riscos aumentados de morte, lesões, disfunção psicossocial e qualidade de vida reduzida⁹, o que chama a atenção para a importância do rastreamento ativo e início do tratamento no tempo oportuno das crianças com SZC que têm epilepsia,² neste sentido, para melhor rastreamento, o conhecimento sobre os fatores associados à epilepsia refratária em crianças com a SZC precisa ser esclarecido. Este estudo verifica a associação entre dados obstétricos, características demográficas, sinais clínicos, fenótipo, crescimento, desenvolvimento motor, de tomografia craniana e a epilepsia refratária em crianças com SZC.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo e prospectivo de crianças com Síndrome da Zika Congênita (SZC) nascidas em maternidades do estado do Maranhão, Brasil, de março

de 2015 a setembro de 2018, acompanhadas em um centro de referência em neurodesenvolvimento, assistência e reabilitação de crianças (NINAR).

Foram incluídas crianças de até 36 meses de idade, com diagnóstico de SZC e com a existência de dados sobre presença e/ou tratamento de epilepsia. Para as análises de crescimento, foram excluídas as crianças com hidrocefalia hipertensiva.

Consideramos epilepsia refratária, também chamada de epilepsia de difícil controle, quando dois ou mais protocolos de medicamentos anticrises, usados isoladamente ou em combinação, falharam em controlar as convulsões de forma sustentada.⁹

Características das crises epiléticas (idade de início, tipos de crises e medicamentos anticrises) foram coletados por um neuropediatra. Os dados obstétricos, demográficos e de nascimento foram obtidos retrospectivamente de registros médicos em prontuário e da Caderneta de saúde da criança. Os demais dados clínicos como a presença de espasticidade, dificuldade para dormir, irritabilidade, disfagia e choro contínuo foram extraídos dos prontuários.

O diagnóstico de SZC desta coorte¹⁰⁻¹² ocorreu por meio de classificação em 4 categorias: a) confirmado por teste de neutralização por redução de placa (PRNT 90)>1:10, b) Provável caso laboratorial, com ensaio de imunoabsorção enzimática positivo para imunoglobulina M quando o PRNT foi negativo ou não realizado, c) caso clínico altamente provável com lesões em tomografia computadorizada (TC) de cérebro sugestivas de SZC e resultados negativos para STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples), d) caso clínico moderadamente provável com lesão em TC cerebral sugestiva de SZC e resultados incompletos ou inconclusivos para STORCH.¹⁰ Todas as crianças incluem achados de fenótipo e tomografia sugestivos de SZC. A coleta do PRNT ocorreu na média da idade de 22 meses, com desvio padrão de seis meses de idade¹¹.

Os dados obstétricos foram tipo de parto (normal e cesárea) e trimestre gestacional de início dos sintomas maternos da infecção pelo vírus ZIKV durante a gravidez (primeiro, segundo e terceiro). Consideramos sintomas presentes quando a mãe relatou erupção cutânea ou dois dos seguintes sintomas: febre, prurido, artralgia/edema articular, conjuntivite e dor de cabeça, dicotomizados em sim e não. Em relação à criança, sexo foi o dado demográfico coletado. Baixo peso ao nascer foi definido como peso ao nascer <2500g e nascimento prematuro como <37 semanas completas de idade gestacional. Foram registrados nas consultas subsequentes os dados de fenótipo, como a retração fronto-temporal, desproporção craniofacial, occipital proeminente, depressão biparietal, excesso de pele nugal, e os sinais da sequência de deformação da acinesia fetal - artrogripose e pé torto congênito.

As Tomografias Computadorizadas (TC) de crânio foram realizadas em crianças de até dois anos de idade e foram analisadas por dois especialistas em neuroimagem e que não tinham conhecimento para os achados laboratoriais. As seguintes alterações características de SZC foram investigadas: calcificações, redução do volume do parênquima cerebral, ventriculomegalia, malformação do desenvolvimento cortical, malformação/hipoplasia do cerebelo, malformação/hipoplasia do tronco encefálico e agenesia/disgenesia do corpo caloso.

Para gravidade dos achados tomográficos utilizamos a seguinte classificação: Leve – quando havia apenas calcificações cerebrais e/ou redução leve ou moderada do parênquima cerebral; moderado – se malformação cortical e/ou malformação da fossa posterior (tronco encefálico e cerebelo) estivesse presente, independentemente da presença de lesões consideradas leves; grave – grave redução do volume cerebral com ventriculomegalia ex-vácuo ou hipertensiva, independentemente da presença de outras anormalidades¹²

Um fisioterapeuta treinado avaliou o grau de deficiência na motricidade para crianças de acordo com a função motora grossa – sistema de classificação (GMFCS)¹³ validado para português no Brasil¹⁴ em cinco níveis: I – caminha sem limitações; II – caminha com limitações; III – caminha usando um aparelho de mobilidade manual; IV - auto-mobilidade com limitações. Pode usar mobilidade motorizada; V – transportado em cadeira de rodas manual.

Um oftalmologista realizou exame ocular por biomicroscopia e oftalmoscopia indireta. As descobertas foram documentadas com fotografia de fundo de ângulo amplo usando o Sistema RetCam Shuttle (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, EUA). As seguintes lesões oftálmicas foram examinadas: cicatriz coriorretiniana, mobilização de pigmento retiniano, palidez do nervo óptico, hipoplasia do nervo óptico, alteração retiniana bilateral e alteração bilateral do nervo óptico.

O perímetro cefálico (PC), peso, peso para o comprimento e comprimento ao nascer foram extraídos dos registros no prontuário e aos 6, 12, 24 e 36 meses foram coletados por pessoal treinado seguindo um protocolo padronizado. O PC foi medido com uma fita extensível, passada ao redor da cabeça, ancorada acima das sobrancelhas e sobre o occipital das crianças. Foi utilizado o programa online INTERGROWTH-21st¹⁵ para cálculo dos escores Z para PC, peso e comprimento de acordo com sexo e idade gestacional ao nascimento, com a idade gestacional corrigida para as crianças pré-termo. Utilizamos os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS)^{16,17} para classificar a microcefalia, peso, peso para a altura, e altura após o nascimento, que foi considerada quando o escore Z era >2 desvios-padrão (DP) abaixo da média para sexo e idade. Consideramos microcefalia grave como escore Z do PC >3 DP abaixo da média para sexo e idade¹⁵.

Os dados foram armazenados no software RedCap e analisados no STATA® 14.0. A descrição dos dados foi realizada por meio de frequência e porcentagem. Avaliou-se a normalidade das variáveis numéricas com base na simetria e curtose. Utilizou-se os testes qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher para verificar associações entre as variáveis categóricas e o teste T de amostras independentes e de Mann Whitney para comparar os escores Z médios, conforme a normalidade da distribuição entre os grupos com e sem epilepsia refratária.

Este estudo foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, certificado de apresentação de apreciação ética (CAAE) nº 65897317.1.0000.5086. e número de protocolo 1510315.

RESULTADOS

De um total de 110 crianças com diagnóstico de SZC, 109 tinham informações sobre a presença ou ausência de epilepsia em seus prontuários. Destas, 9 não tiveram crises epiléticas e 100 (91.7%) tiveram epilepsia nos primeiros 36 meses de vida. Um total de 68 crianças tiveram epilepsia refratária (Tabela 1).

Não encontramos associação entre a idade nas primeiras crises epiléticas e a presença de epilepsia refratária ($p=0,055$). Dentre o acontecimento de cada tipo de crise epilética, as que tiveram associação com a epilepsia refratária foram as crises focais oculóginas ($p<0,001$), as generalizadas tônicas ($p=0,040$) e as generalizadas tônico-clônicas ($p=0,008$) (Tabela 1).

As medicações anticrises mais frequentemente utilizadas pelas crianças com epilepsia refratária foram a vigabatrina (69,1% das crianças), canabidiol (66,2%), topiramato (63,2%), pregabalina (48,5%), valproato (45,6%), levitiracetam (44,1%), e fenobarbital (41,2%). Dentre as crianças que não tiveram epilepsia refratária, o topiramato (29,3%) foi a medicação mais utilizada. Das crianças com epilepsia refratária, 55,9% utilizaram de 2 a 4 medicações anticrises nos seus primeiros 36 meses de vida.

Das 83 mães com sintomas de infecção pelo Zika vírus na gestação, 55 apresentaram sintomas no primeiro semestre da gestação. A epilepsia refratária não esteve associada ao trimestre de infecção materna ($p=0,173$), tipo de parto ($p=0,130$), sexo ($p=0,439$), baixo peso ao nascer ($p=0,876$), nascimento pré-termo ($p=0,926$) e PRNT ($p=0,279$) (Tabela 2).

Em relação ao fenótipo da SZC, das 109 crianças estudadas, 92 tinham perímetro cefálico conhecido ao nascer. Houve associação entre a epilepsia refratária e a microcefalia (escore Z de $PC < 2DP$) ao nascer ($p=0,038$), microcefalia grave (escore Z de $PC < 3DP$) ao nascer ($p=0,023$), e o excesso de pele na nuca ($p=0,011$) sendo que 70,5% das crianças com microcefalia ao nascer, 75% com microcefalia grave ao nascer e 84,6% com excesso de pele na

nuca tiveram epilepsia refratária. Características da síndrome de acinesia fetal, como a artrogripose ($p=0,318$) e o pé torto congênito ($p=0,253$) não tiveram associação com a epilepsia refratária (Tabela 3).

Dentre as características clínicas foi observada associação entre a epilepsia refratária e os distúrbios de sono ($p=0,005$), irritabilidade ($p=0,007$), disfagia ($p<0,001$), choro contínuo ($p=0,002$), e andar transportado em cadeira de rodas (GMFCS nível V) ($p=0,035$) verificando-se maior percentual de epilepsia refratária quando esses achados clínicos também estavam presentes. Não houve associação entre a epilepsia refratária e a espasticidade ($p=0,553$) (Tabela 4).

Dentre os achados de TC, houve associação entre epilepsia refratária com a ventriculomegalia ($p=0,027$), redução do volume do parênquima cerebral ($p=0,036$), hipoplasia ou malformação do cerebelo ($p=0,022$); quando presentes, estes achados implicam em maior percentual de crianças com epilepsia refratária. Em relação à gravidade dos achados tomográficos ($p=0,043$), 77,3% das crianças classificadas como graves apresentaram epilepsia refratária (Tabela 5).

A presença de lesões oftálmicas associou-se à presença de epilepsia refratária ($p=0,004$) bem como, isoladamente, a cicatriz coriorretiniana ($p=0,002$), com 90,9% das crianças acometidas apresentando também a epilepsia refratária. Os demais danos oftálmicos analisados isoladamente não tiveram associação com a epilepsia refratária (Tabela 6).

Para as análises de crescimento, das 109 crianças com SZC e dados conhecidos de epilepsia, excluímos 2 (duas) por apresentar hidrocefalia hipertensiva ao nascer. É possível observar que as diferenças de escore Z de PC entre os grupos com e sem epilepsia refratária diminuí com o passar do tempo e deixa de ser significativa a partir dos 24 meses. Em relação aos demais dados de crescimento, apenas o peso por idade aos seis meses ($p=0,044$) e aos 36 meses ($p=0,042$) apresentou diferença entre os grupos com e sem epilepsia refratária (Tabela 7).

DISCUSSÃO

A epilepsia refratária esteve associada ao dano neurológico da criança com SZC, com destaque para a redução do volume do parênquima cerebral e danos no cerebelo. Também esteve associada à grande redução do volume do parênquima e demais variáveis clínicas comumente simultâneas à epilepsia – irritabilidade, choro contínuo, distúrbios do sono e disfagia. Os tipos de epilepsia mais presentes em crianças com epilepsia refratária foram as crises focais oculóginas, generalizadas tônicas e generalizadas tônico-clônicas. As

características clínicas associadas à epilepsia refratária influenciaram no crescimento e, principalmente, no desenvolvimento dessas crianças.

Acredita-se que o tempo de seguimento de 36 meses desta coorte contribuiu para a entrada dos casos de epilepsia de início posterior aos 12 meses de idade, sendo este um dos pontos fortes deste estudo. A coorte de 109 crianças é uma das maiores sobre o tema, e o tempo de seguimento mais longo possibilita verificar a associação entre a epilepsia refratária com outras características das crianças e inferir gravidade clínica.

O estudo tem algumas limitações. A amostra de conveniência atendida em um centro de referência pode trazer como viés a maior gravidade das crianças cuja família procurou o serviço de saúde. Pode ter acontecido dificuldade dos familiares em reconhecer e relatar os tipos de crises nas crianças, especialmente as mais leves. Fatores econômicos e pessoais podem ter influenciado na adesão dos familiares ao protocolo medicamentoso prescrito para a criança.

O percentual de crianças desta coorte que tiveram epilepsia foi de 91,7%, considerada alta quando comparada com outras coortes.^{5,18} Em revisão sistemática com meta-análise sobre a epilepsia em crianças com SZC, ao se analisar 14 estudos sobre o tema, o percentual de crianças com SZC e epilepsia foi de 60%, apresentando maiores percentuais nos estudos com crianças de maior idade.⁷ No presente estudo, a maioria das crianças teve início das crises nos seis primeiros meses de vida, e destas, 70,2% eram refratárias.

A SZC está associada a um alto risco de desenvolver epilepsia nos primeiros anos de vida.¹⁸ No estudo de van der Linden, das 141 crianças analisadas até os 9 meses de idade, as 95 crianças que a apresentaram epilepsia foram medicadas, destas, 56% receberam duas ou mais medicações anticrises e em 65% delas houve remissão das crises.¹⁹ Em crianças acompanhadas até os 24 meses de vida, apenas 46,1% dos participantes com epilepsia responderam ao tratamento anticonvulsivante.¹⁸ Nos 36 meses de idade a resposta às medicações caiu para 32% e 81,6% das crianças receberam duas ou mais medicações anticrises.

O fator mais importante na escolha das medicações anticrises é o tipo de crise ou síndrome epiléptica. Outros fatores importantes são a eficácia e tolerabilidade, meia-vida, potencial para interações medicamentosas e custo.²⁰ As medicações anticrises de primeira escolha em crianças com a SZC e epilepsia refratária até os 36 meses de idade foram a vigabatrina, canabidiol, topiramato, pregabalina, valproato e levitiracetam. Em estudo com crianças com SZC com menos de três meses de idade o fenobarbital foi o medicamento de escolha, sendo depois substituído pelo valproato na maioria dos casos. Acima dos três meses começou com o valproato sozinho ou em associação com um benzodiazepínico, seguido de

levotiracetam e vigabatrina.¹⁸ O canabidiol tem tendências notáveis na literatura de eficácia de longo prazo para o controle de crises em populações com epilepsia refratária significativa.²¹

Nos dois primeiros anos de vida o tipo mais comum de crise relatado em crianças com SZC foi espasmo epilético sem hipsarritmia e a taxa de remissão das crises foi baixa.¹⁸ Esse é o tipo de epilepsia mais presente em estudos com crianças mais jovens.⁸ Após 12 meses, a epilepsia apresenta-se mais comumente como epilepsia focal estrutural, com uma baixa taxa de resposta ao tratamento¹⁸ e tônicas.⁸ Os tipos de epilepsia que tiveram associação com a epilepsia refratária aos 36 meses de acompanhamento foram as crises focais oculóginas, as generalizadas tônicas e as generalizadas tônico-clônicas.

A associação entre a microcefalia ao nascer, microcefalia grave ao nascer e o excesso de pele nugal com a epilepsia refratária é evidente. As alterações intrauterinas relacionadas à infecção pelo ZIKV se manifestam em estágios pós-natais posteriores, principalmente durante os primeiros meses de vida, quando o maior pico de crescimento humano é esperado.⁵ É possível que a redução do perímetro cefálico das crianças com o passar do tempo – até os 12 meses pelo menos – e sua associação com a epilepsia refratária esteja relacionada à sequência de ruptura cerebral²² e resulte dos efeitos duradouros decorrentes da morte e/ou danos às células-tronco neurais in útero que impactam a neurogênese pós-natal, à possibilidade de persistência da replicação viral ou à inflamação continuada nos tecidos cerebrais dessas crianças.^{23–26}

A escolha pelo parto cirúrgico eletivo é um fator de risco para o parto pré-termo, este por sua vez está associado a problemas respiratórios e neurológicos nas crianças²⁷; apesar desta evidência, neste estudo não houve associação entre tipo de parto ou parto pré-termo e a presença de epilepsia refratária. O resultado do PRNT positivo também não esteve mais frequente em crianças com epilepsia refratária, provavelmente por resultados falso-negativos em crianças com sinais clínicos da SZC quando coletado em períodos que excedem o período de positividade do qRT-PCR¹¹.

O distúrbio do sono, irritabilidade, choro contínuo e disfagia foram sinais clínicos associados à epilepsia refratária. Crianças com irritabilidade podem desenvolver convulsões clínicas ou subclínicas e casos clínicos com malformações cerebrais graves possuem maior chance de apresentar também descargas epileptiformes e redução das oscilações relacionadas ao sono.²⁸

Em estudo com amostra de 43 pacientes não foram encontradas associações entre o grau de função motora grossa e a epilepsia refratária, o que diverge do presente estudo.²⁹ Com a amostra maior foi possível observar associação tendo em vista que a pior função motora grossa

e a presença de epilepsia podem ocorrer simultaneamente³⁰ e estão relacionados ao déficit de desenvolvimento da estrutura cortical dessas crianças.⁷

Os achados tomográficos associados à epilepsia refratária são a ventriculomegalia, redução do volume do parênquima cerebral e hipoplasia ou malformação do cerebelo. O aumento da espessura cortical, anomalias na superfície do cérebro⁷ e redução do volume do parênquima²⁸ estão associados ao desenvolvimento de epilepsia e alterações clínicas em pacientes com a SZC. Em estudo com 47 crianças com SZC, 58% dos indivíduos com epilepsia clínica nasceu com malformações no rombencéfalo (cerebelo e tronco encefálico), enquanto nenhum dos indivíduos sem epilepsia mostrou anormalidades macroscópicas nesta região²⁸. Há associação entre epilepsia refratária e gravidade dos achados tomográficos²⁹, confirmada no presente estudo, em que 77,3% das crianças classificadas como graves apresentaram epilepsia refratária.

A presença de qualquer lesão oftálmica e da cicatriz coriorretiniana tiveram associação com a epilepsia refratária em nossa casuística. A correlação entre achados oftalmológicos e neurológicos ocorre por ambos se originarem das consequências da infecção congênita pelo ZIKV^{31,32}. Os danos à retina são na região macular, responsável pela melhor visão da criança; e podem potencializar o retardo no desenvolvimento dessas crianças, simplesmente por elas não enxergarem.

Crianças com SZC severa podem estar em risco para má nutrição e déficit de crescimento com o avançar da idade.² Quanto maior o acometimento neurológico, maior o impacto no crescimento.³³ Em nosso estudo, houve diferenças significativas nos escores Z de peso para a idade das crianças aos seis e 36 meses, ao se comparar os grupos com e sem epilepsia refratária, entretanto, essa diferença se dissipou com o tempo.

Em conclusão, observa-se que a epilepsia refratária pode estar associada ao acometimento em áreas diversas do cérebro das crianças com SZC.¹⁸ Aos 36 meses de vida a resposta às medicações anticrises foi menor e a quantidade de medicações anticrises utilizadas foi maior, quando comparadas com estudos de menor tempo de seguimento. Sugere-se que as alterações na neurogênese e refratariedade das crises têm implicações no desenvolvimento psicomotor dessas crianças.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS [recurso eletrônico] [Internet]. 2017 [cited 2021]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf
2. Oliveira-Filho J, Felzemburgh R, Costa F, Nery N, Mattos A, Henriques DF, et al. Seizures as a complication of congenital Zika syndrome in early infancy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 2018 [cited 2021]; 98(6):1860–2. Available from: [/pmc/articles/PMC6086187/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086187/)
3. Alves LV, Di D, Sousa Cruz C, Campos Van Der Linden AM, Rodrigues Falbo A, Gonçalves De Mello MJ, et al. Crises epilépticas em crianças com síndrome congênita do Zika vírus. *Rev Bras Saúde Matern Infant* [Internet]. 2016 [cited 2021]; :33–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9304201600S100003>
4. Nunes ML, Esper NB, Franco AR, Radaelli G, Soder RB, Bomfim R, et al. Epilepsy after congenital zika virus infection: EEG and neuroimaging features. *Seizure* [Internet]. 2021; 84(November 2020):14–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.11.004>
5. Quilião ME, Venancio FA, Mareto LK, de Almeida Metzker S, do Nascimento AI, Vitorelli-Venancio DC, et al. Neurological development, epilepsy, and the pharmacotherapy approach in children with congenital Zika syndrome: Results from a two-year follow-up study. *Viruses* [Internet]. 2020 [cited 2021]; 12(10). Available from: [/pmc/articles/PMC7601787/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3261787/)
6. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. *The New England Journal of Medicine* Downloaded from nejm.org at UNIV OF PENN LIBRARY. 2011; 365(10):919–26.
7. Maia CQ, Lima WG, Nizer WS da C, Ferreira JMS. Epilepsy in children with Congenital Zika Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2021; (October 2020):1–15.
8. Krueger MB, Câmara Magalhães S, Pessoa A, Bueno C, Rodrigues Masruha M, Sobreira-Neto A. Electrical status epilepticus during sleep in patients with congenital Zika virus syndrome: An unprecedented clinical finding. 2020; .
9. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51(6):1069–77.
10. Cavalcante TB, Ribeiro MRC, Sousa P da S, Costa E de PF, Alves MTSS de B e., Simões VMF, et al. Congenital Zika syndrome: Growth, clinical, and motor development outcomes up to 36 months of age and differences according to microcephaly at birth. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 [cited 2021]; 105:399–408. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.072>

11. Ribeiro MRC, Khouri R, Sousa PS, Branco MRFC, Batista RFL, Costa EPF, et al. Plaque reduction neutralization test (PRNT) in the congenital zika syndrome: Positivity and associations with laboratory, clinical, and imaging characteristics. *Viruses*. 2020; 12(11).
12. Mendes AKT, Ribeiro MRC, Lamy-Filho F, Amaral GA, Borges MCR, Costa LC, et al. Congenital zika syndrome: Association between the gestational trimester of maternal infection, severity of brain computed tomography findings and microcephaly at birth. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo [Internet]*. 2020 [cited 2021]; 62:1–8. Available from: <http://doi.org/10.1590/S1678-9946202062056>
13. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1997; 39(4):214–23.
14. Hiratuka E, Matsukura TS, Pfeifer LI. Cross-cultural adaptation of the Gross Motor Function Classification System into Brazilian-Portuguese (GMFCS). *Revista brasileira de fisioterapia (Sao Carlos (Sao Paulo, Brazil))*. 2010; 14(6):537–44.
15. Villar J, Cheikh Ismail L, 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.
16. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
17. WHO 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.
18. Durce M, Carvalho CG, Ximenes RAA, Montarroyos UR, da Silva PFS, Luciana J, et al. Early epilepsy in children with Zika-related microcephaly in a cohort in Recife, Brazil: Characteristics, electroencephalographic findings, and treatment response. *Epilepsia [Internet]*. 2020 [cited 2021]; 61:509–18. Available from: <http://www.cpqam.fiocr>
19. van der Linden H, Carvalho MD, van der Linden V, Lacerda KM, Pessoa A, Carneiro ML, et al. Epilepsy Profile in Infants with Congenital Zika Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(9):891–2.
20. Singh R, Chakravarty K, Baishya J, Goyal MK, Kharbanda P. Management of Refractory Epilepsy. *International Journal of Epilepsy [Internet]*. 2020; 6(1):15–23. Available from: <https://doi.org/>
21. Patel S, Grinspoon R, Fleming B, Skirvin LA, Wade C, Wolper E, et al. The long-term efficacy of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2021; 62(7):1594–603.

22. Moore CA, Weaver DD, Bull MJ. Fetal brain disruption sequence. *The Journal of Pediatrics*. 1990; 116(3):383–6.
23. Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, Reagan-Steiner S, Ermias Y, Estetter LBC, et al. Zika virus RNA replication and persistence in brain and placental tissue. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23(3):405–14.
24. Aid M, Abbink P, Larocca RA, Boyd M, Nityanandam R, Nanayakkara O, et al. Zika Virus Persistence in the Central Nervous System and Lymph Nodes of Rhesus Monkeys. *Cell*. 2017; 169(4):610-620.e14.
25. Lima MC, de Mendonça LR, Rezende AM, Carrera RM, Aníbal-Silva CE, Demers M, et al. The transcriptional and protein profile from human infected neuroprogenitor cells is strongly correlated to zika virus microcephaly cytokines phenotype evidencing a persistent inflammation in the CNS. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10(AUG).
26. de Oliveira DN, Lima EO, Melo CFOR, Delafiori J, Guerreiro TM, Rodrigues RGM, et al. Inflammation markers in the saliva of infants born from Zika-infected mothers: exploring potential mechanisms of microcephaly during fetal development. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):13606.
27. De Oliveira RR, Melo EC, Falavina LP, Mathias TADF. The growing trend of moderate preterm births: An ecological study in one region of Brazil. *PLoS ONE*. 2015; 10(11):1–11.
28. Sequerra EB, Rocha AJ, Medeiros GOC de, Neto MM, Maia CRS, Arrais NMR, et al. Association between brain morphology and electrophysiological features in Congenital Zika Virus Syndrome : A cross-sectional , observational study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020; 000:100508. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100508>
29. Nunes ML, Esper NB, Franco AR, Radaelli G, Soder RB, Bomfim R, et al. Epilepsy after congenital zika virus infection: EEG and neuroimaging features. *Seizure*. 2021; 84(November 2020):14–22.
30. Pessoa A, Van Der Linden V, Yeargin-Allsopp M, Durce M, Gomes Carvalho C, Ribeiro EM, et al. Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children With Evidence of Congenital Zika Virus Infection. Vol. 141, *PEDIATRICS*. 2018.
31. Marques V de M, Santos CS, Santiago IG, Marques SM, Nunes Brasil M das G, Lima TT, et al. Neurological Complications of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatric Neurology*. 2019; 91:3–10.
32. De Paula Freitas B, De Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmology*. 2016; 134(5):529–35.
33. Prata-Barbosa A, Martins MM, Guastavino AB, Cunha AJLA da, Prata-Barbosa A, Martins MM, et al. Effects of Zika infection on growth. *Jornal de Pediatria*. 2019; 95:30–41.

Tabela 1. Características clínicas da epilepsia e presença de epilepsia refratária em crianças com síndrome da Zika congênita. São Luís, 2016-2018.

Características	Epilepsia de refratária (n=109) ^a				P-valor
	Sim		Não		
	No.	(%)	No.	(%)	
Crises epilépticas (n=109)					<0,001 ^c
Não	0	0,0	9	100,0	
Sim	68	68,0	32	32,0	
Idade nas primeiras crises epilépticas (n=98)					0,055 ^b
<6 meses	43	75,4	14	24,6	
6 a 11 meses	17	68,0	8	32,0	
>=12 meses	7	43,7	9	56,3	
Crises focais motoras (n=98)					0,055 ^b
Não	20	52,6	18	47,4	
Sim	43	71,7	17	28,3	
Crises focais oculógiras (n=97)					<0,001 ^c
Não	5	21,7	18	78,3	
Sim	58	78,4	16	21,6	
Crises generalizadas tônicas (n=97)					0,040 ^b
Não	27	55,1	22	44,9	
Sim	36	75,0	12	25,0	
Crises generalizadas tônico-clônicas (n=97)					0,008 ^c
Não	45	58,4	32	41,6	
Sim	18	90,0	2	10,0	
Quantidade de medicações anticrises utilizadas (109)					<0,001 ^d
0 ou 1	0	0	20	48,8	
2 a 4	38	55,9	21	51,2	
Acima de 4	30	44,1	0	0	

^a109 crianças com Síndrome da Zika Congênita com dados conhecidos de epilepsia.

^bTeste qui-quadrado

^cTeste exato de Fisher.

Tabela 2. Características clínicas, demográficas e laboratoriais e presença de epilepsia refratária em crianças com síndrome da Zika congênita. São Luís, 2016-2018.

Características	Epilepsia refratária (n=109) ^a		P-valor
	Sim	Não	

	No.	(%)	No.	(%)	
Trimestre de infecção materna durante a gravidez (n=83) ^b					0,173 ^d
1°	36	65,4	19	34,6	
2°	13	68,4	6	31,6	
3°	3	33,3	6	66,7	
Tipo de parto (n=109)					0,130 ^c
Vaginal	28	54,9	23	45,1	
Cesárea	40	69,0	18	31,0	
Sexo (n=109)					0,439 ^c
Masculino	38	59,4	26	40,6	
Feminino	30	66,7	15	33,3	
Baixo peso ao nascer (n=106)					0,876 ^c
Não	52	62,6	31	37,4	
Sim	14	60,9	9	39,1	
Nascimento pré termo (n=104)					0,926 ^c
Não	58	64,4	32	35,6	
Sim	8	57,1	6	42,9	
PRNT (n=93)					0,279 ^c
Negativo	35	66,0	18	34,0	
Positivo	22	55,0	18	45,0	

^a109 crianças com Síndrome da Zika Congênita com dados conhecidos de epilepsia.

^b23 mães assintomáticas e 3 outras que não sabiam se tinham sintomas atribuíveis à infecção pelo ZIKV durante a gestação foram excluídas.

^cTeste qui-quadrado

^dTeste exato de Fisher.

Tabela 3. Características de fenótipo da sequência de ruptura cerebral fetal e presença de epilepsia refratária em crianças com a Síndrome da Zika Congênita (n=109). São Luís, 2016-2018.

	Epilepsia refratária (n=109) ^a				P-valor
	Sim		Não		
	No.	(%)	No.	(%)	
Microcefalia ao nascer (n=92) ^b					0,038 ^c
Não	15	48,4	16	51,6	
Sim	43	70,5	18	29,5	
Microcefalia grave ao nascer (n=92) ^b					0,023 ^c
Não	25	52,1	23	47,9	
Sim	33	75,0	11	25,0	
Retração frontotemporal (n=107)					0,846 ^c
Não	18	62,1	11	37,9	
Sim	50	64,1	28	35,9	

Desproporção craniofacial (n=107)					0,708 ^d
Não	6	75,0	2	25,0	
Sim	62	62,6	37	37,4	
Protuberância occipital (n=107)					0,246 ^c
Não	27	57,5	20	42,5	
Sim	41	68,3	19	31,7	
Depressão biparietal (n=107)					0,089 ^c
Não	32	56,1	25	43,9	
Sim	36	72,0	14	28,0	
Excesso de pele na nuca (n=107)					0,011 ^d
Não	46	56,8	35	43,2	
Sim	22	84,6	4	15,4	
Artrogripose (n=106)					0,318 ^d
Não	59	61,5	37	38,5	
Sim	8	80,0	2	20,0	
Pé torto congênito (n=106)					0,253 ^d
Não	60	61,2	38	38,8	
Sim	7	87,5	1	12,5	

^a109 crianças com Síndrome da Zika Congênita com dados conhecidos de epilepsia.

^b15 crianças sem perímetro cefálico ao nascer conhecido e 1(uma) com hidrocefalia hipertensiva ao nascer foram excluídas.

^cTeste qui-quadrado.

^dTeste exato de Fisher.

Tabela 4. Características clínicas, função motora grossa e presença de epilepsia refratária em crianças com a Síndrome da Zika Congênita (n=109). São Luís, 2016-2018.

	Epilepsia refratária (n=109)				P-valor
	Sim		Não		
	No.	(%)	No.	(%)	
Espasticidade (n=106)					0,553 ^d
Não	1	33,3	2	66,7	
Sim	66	64,1	37	35,9	
Distúrbio de sono (n=106)					0,005 ^c
Não	11	40,7	16	59,3	
Sim	56	70,9	23	29,1	
Irritabilidade (n=106)					0,007 ^c
Não	17	45,9	20	54,1	
Sim	50	72,5	19	27,5	
Disfagia (n=106)					<0,001 ^c
Não	19	43,2	25	56,8	

Sim	48	77,4	14	22,6	0,002 ^c
Choro contínuo (n=106)					
Não	21	46,7	24	53,3	
Sim	46	75,4	15	24,6	0,035 ^d
Sistema de classificação da função motora bruta - GMFCS ^b (n=101)					
I, II, III e IV	3	30,0	7	70,0	
V	61	67,0	30	33,0	

^a109 crianças com Síndrome da Zika Congênita com dados conhecidos de epilepsia.

^bGMFCS: Níveis I – caminha sem limitações; II – caminha com limitações; III – caminha usando um aparelho de mobilidade manual; IV - auto-mobilidade com limitações. Pode usar mobilidade motorizada; V – transportado em cadeira de rodas manual.

^cTeste qui-quadrado.

^dTeste exato de Fisher.

Tabela 5. Achados de tomografia computadorizada (TC) de crânio e presença de epilepsia refratária em crianças com a Síndrome da Zika Congênita (n=109). São Luís, 2016-2018.

Achados de TC	Epilepsia refratária (n=109)				P-valor
	Sim		Não		
	No.	(%)	No.	(%)	
Calcificações cerebrais (n=107)					0,704 ^c
Não	4	57,1	3	42,9	
Sim	64	64,0	36	36,0	
Predomínio das calcificações (n=99)					0,194 ^c
Corticais ou subcorticais	41	60,3	27	39,4	
Periventriculares	1	33,3	2	66,7	
Tálamo, gânglios de base/difusas	21	75,0	7	25,0	
Ventriculomegalia (n=106)					0,027 ^c
Não	4	33,3	8	66,7	
Sim	63	67,0	31	33,0	
Redução do volume do parênquima cerebral (n=105)					0,036 ^b
Não	5	35,7	9	64,3	
Sim	61	67,0	30	33,0	
Malformação do desenvolvimento cortical (n=105)					0,805 ^b
Não	13	59,1	9	40,9	
Sim	53	63,9	30	36,1	
Hipoplasia ou malformação do cerebelo (n=106)					0,022 ^c

Não	49	57,6	36	42,4	
Sim	18	85,7	3	14,3	
Hipoplasia ou malformação do tronco encefálico (n=104)					0,275 ^c
Não	52	59,8	35	40,2	
Sim	13	76,5	4	23,5	
Agenesia ou disgenesia do corpo caloso (n=106)					0,453 ^c
Não	64	65,3	34	34,7	
Sim	4	50,0	4	50,0	
Gravidade dos achados tomográficos ^d (n=107)					0,043 ^b
Leve	10	58,8	7	41,2	
Moderado	24	52,2	22	47,8	
Grave	34	77,3	10	22,7	

^a109 crianças com Síndrome da Zika Congênita com dados conhecidos de epilepsia.

^bTeste qui-quadrado.

^cTeste exato de Fisher.

^dGravidade dos achados tomográficos: Leve – presença de calcificações cerebrais e/ou discreta redução do parênquima cerebral com ou sem ventriculomegalia ex-vacuo; Moderado: Presença de malformação do desenvolvimento cortical e/ou fossa posterior; Grave: Redução severa do parênquima cerebral com ventriculomegalia ex-vácuo ou hipertensiva.

Tabela 6. Lesões oftálmicas e presença de epilepsia refratária em crianças com a Síndrome da Zika Congênita (n=109). São Luís, 2016-2018.

Lesões oftálmicas	Epilepsia refratária (n=109)				P-valor
	Sim		Não		
	No.	(%)	No.	(%)	
Qualquer lesão oftálmica (n=109)					0,004 ^b
Não	34	79,1	9	20,9	
Sim	34	51,5	32	48,5	
Danos ao segmento anterior do olho (n=98)					0,155 ^c
Não	57	61,3	36	38,7	
Sim	5	100,0	0	0,0	
Cicatriz coriorretiniana (n=98)					0,002 ^c
Não	42	55,3	34	44,7	
Sim	20	90,9	2	9,1	
Mobilização de pigmento da retina (n=98)					0,170 ^b
Não	44	59,5	30	40,5	
Sim	18	75,0	6	25,0	
Atrofia do nervo óptico (n=98)					0,184 ^c

Não	47	59,5	32	40,5	
Sim	15	78,9	4	21,1	
Hipoplasia do nervo óptico (n=98)					0,649 ^c
Não	58	62,4	35	37,6	
Sim	4	80,0	1	20,0	
Danos bilaterais à retina (n=98)					0,075 ^c
Não	45	58,4	32	41,6	
Sim	17	80,9	4	19,1	
Dano bilateral do nervo óptico (n=98)					0,186 ^c
Não	48	60,0	32	40,0	
Sim	14	77,8	4	22,2	

^a109 crianças com Síndrome da Zika Congênita e dados conhecidos de epilepsia.

^bTeste qui-quadrado.

^cTeste exato de Fisher.

Tabela 7. Escores Z médios do perímetro cefálico ao nascimento, 6, 12, 24 e 36 meses de idade de acordo com a epilepsia refratária em crianças com Síndrome da Zika Congênita. São Luís, 2016-2018.

Z-scores	Epilepsia refratária (n=107) ^a				P-valor
	Sim		Não		
	n	Média	n	Média	
Perímetro cefálico por idade					
Ao nascer (n=92)	58	-3,11	34	-2,38	0,037 ^b
6 meses (n=54)	35	-6,30	19	-4,67	0,010 ^b
12 meses (n=72)	48	-5,88	24	-4,69	0,024 ^b
24 meses (n=91)	57	-5,53	34	-4,71	0,715 ^b
36 meses (n=43)	28	-5,56	15	-4,98	0,437 ^b
Peso por idade					
Ao nascer (n=100)	63	-0,93	37	-0,66	0,257 ^b
6 meses (n=57)	39	-1,43	18	-0,76	0,044 ^c
12 meses (n=72)	48	-1,21	24	-1,18	0,943 ^b
24 meses (n=95)	59	-1,85	36	-1,73	0,744 ^b
36 meses (n=43)	28	-2,42	15	-1,38	0,042 ^b
Peso por altura					
Ao nascer (n=79)	51	-0,67	28	-0,60	0,794 ^b
6 meses (n=50)	34	0,16	16	0,22	0,596 ^c
12 meses (n=67)	45	-0,67	22	-0,67	0,997 ^b
24 meses (n=89)	55	-1,39	34	-1,21	0,643 ^b
36 meses (n=41)	26	-2,03	15	-0,95	0,909 ^b
Altura por idade					
Ao nascer (n=79)	51	-1,51	28	-1,21	0,435 ^b

6 meses (n=50)	34	-2,06	16	-1,34	0,188 ^b
12 meses (n=67)	45	-1,42	22	-1,30	0,777 ^b
24 meses (n=89)	55	-1,71	34	-1,65	0,464 ^b
36 meses (n=42)	27	-1,83	15	-1,34	0,242 ^b

^aDas 109 crianças com SZC e dados conhecidos de epilepsia, 2 foram excluídas das análises de crescimento, por apresentar hidrocefalia hipertensiva ao nascer.

^bTeste T de amostras independentes

^cTeste de Mann Whitney

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo possibilitou melhor compreensão do espectro da SZC, o que é um recurso importante, principalmente pelas dificuldades em se comprovar a infecção por Zika vírus apenas por exames laboratoriais.

Foi possível identificar fenótipo grave da SZC, presente na maioria das crianças, bem como um fenótipo mais leve e sem microcefalia ao nascer, entretanto, crianças nascidas sem microcefalia foram igualmente afetadas pela maioria das condições descritas neste estudo e desenvolveram microcefalia de início pós-natal. As que nasceram com microcefalia tiveram função motora grossa pior que as que nasceram sem microcefalia, o que pode ser explicado por danos causados ao cérebro nos estágios cruciais de crescimento intrauterino.

A epilepsia de difícil controle esteve associada ao grau de dano neurológico da criança com SZC, com destaque para a redução do volume do parênquima cerebral e danos no cerebelo. Também esteve associada à presença de microcefalia ao nascer, pior função motora grossa e demais variáveis clínicas comumente simultâneas à epilepsia – irritabilidade, choro contínuo, distúrbios do sono e disfagia. Os tipos de epilepsia mais presentes em crianças com epilepsia de difícil controle foram as crises focais oculógiras e as generalizadas tônicas e tônico-clônicas. As características clínicas associadas à epilepsia de difícil controle influenciaram no crescimento e, principalmente, no desenvolvimento dessas crianças.

REFERÊNCIAS

ADACHI, K.; NIELSEN-SAINES, K. Zika clinical updates: Implications for pediatrics. **Current Opinion in Pediatrics**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 105–116, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000582>

AID, M. *et al.* Zika Virus Persistence in the Central Nervous System and Lymph Nodes of Rhesus Monkeys. **Cell**, [s. l.], v. 169, n. 4, p. 610-620.e14, 2017.

ALVES, L. V. *et al.* Crises epilépticas em crianças com síndrome congênita do Zika vírus. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**, [s. l.], p. 33–37, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1590/1806-9304201600S100003>. Acesso em: 21 abr. 2021.

AWADH, A. *et al.* Does Zika Virus Cause Microcephaly - Applying the Bradford Hill Viewpoints. **PLoS Currents**, [s. l.], 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.2fced6e886074f6db162a00d4940133b>. Acesso em: 22 abr. 2018.

BELLUCK, P. Microcephaly Found in Babies of Zika - Infected Mothers Months After Birth. **The New York Times**, [s. l.], p. 1–5, 2016.

BHATNAGAR, J. *et al.* Zika virus RNA replication and persistence in brain and placental tissue. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 405–414, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS [recurso eletrônico]**. [S. l.: s. n.], 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf. Acesso at: 30 Oct. 2021.

CARDOSO, C. W. *et al.* Outbreak of Exanthematous Illness associated with Zika, Chikungunya, and Dengue viruses, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 12, p. 2274–2276, 2015. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2112.151167>. Acesso em: 1 maio 2018.

CARVALHO, M. D. C. G. *et al.* Early epilepsy in children with Zika-related microcephaly in a cohort in Recife, Brazil: Characteristics, electroencephalographic findings, and treatment response. **Epilepsia**, [s. l.], v. 61, n. 3, p. 509–518, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1111/epi.16444>

CAVALCANTE, T. B. *et al.* Congenital Zika syndrome: Growth, clinical, and motor development outcomes up to 36 months of age and differences according to microcephaly at

birth. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 105, p. 399–408, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.072>. Acesso at: 21 May 2021.

CDC. **Testing for Zika Virus Infections**. [S. l.], 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/zika/laboratories/types-of-tests.html>. Acesso em: 7 nov. 2021.

CHARREL, R. N. *et al.* Background review for diagnostic test development for Zika virus infection. **Bull World Health Organ**, [s. l.], v. 94, p. 574–584, 2016. Available at: <https://doi.org/10.2471/BLT.16.171207>. Acesso em: 28 abr. 2018.

DA SILVA, A. A. M. *et al.* Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 1953–1956, 2016. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2211.160956>

DEFILIPPIS, V. R. *et al.* Zika Virus: An Emerging Global Health Threat. **Front. Cell. Infect. Microbiol**, [s. l.], v. 7, n. 7, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00486>. Acesso em: 5 maio 2018.

DE OLIVEIRA, D. N. *et al.* Inflammation markers in the saliva of infants born from Zika-infected mothers: exploring potential mechanisms of microcephaly during fetal development. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 13606, 2019.

DE OLIVEIRA, R. R. *et al.* The growing trend of moderate preterm births: An ecological study in one region of Brazil. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 1–11, 2015.

DE PAULA FREITAS, B. *et al.* Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. **JAMA Ophthalmology**, [s. l.], v. 134, n. 5, p. 529–535, 2016.

DURCE, M. *et al.* Early epilepsy in children with Zika-related microcephaly in a cohort in Recife, Brazil: Characteristics, electroencephalographic findings, and treatment response. **Epilepsia**, [s. l.], v. 61, p. 509–518, 2020. Disponível em: <http://www.cpqam.fiocr>. Acesso at: 20 Apr. 2021.

EICKMANN, C. S. H. *et al.* Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. [s. l.], v. 32, n. 7, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00047716>. Acesso em: 17 abr. 2018.

ENFISSI, A. *et al.* Zika virus genome from the Americas. **www.thelancet.com**, [s. l.], v. 387, 2016. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00003-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00003-9). Acesso em: 6 maio 2018.

FRANCA, G. V *et al.* Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10047, p. 891–897, 2016. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30902-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30902-3)

GOSTIN, L. O.; HODGE, J. G. Zika virus and global health security. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 1099–1100, 2016. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30332-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30332-2). Acesso em: 6 maio 2018.

HIRATUKA, E.; MATSUKURA, T. S.; PFEIFER, L. I. Cross-cultural adaptation of the Gross Motor Function Classification System into Brazilian-Portuguese (GMFCS). **Revista brasileira de fisioterapia (Sao Carlos (Sao Paulo, Brazil))**, v. 14, n. 6, p. 537–544, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552010000600013>

KOLIKONDA, M. K. *et al.* Zika Microcephaly. **Innovations in clinical neuroscience**, [s. l.], v. 14, n. 9–10, p. 11, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13578-016-0110-x>. Hazin

KRAUER, F. *et al.* Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barré Syndrome: Systematic Review. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. e1002203, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002203>. Acesso em: 5 abr. 2018.

KRUEGER, M. B. *et al.* Electrical status epilepticus during sleep in patients with congenital Zika virus syndrome: An unprecedented clinical finding. **Seizure**, [s. l.], v. 81, p. 250–253, 2020. Disponível em: Acesso at: 15 Nov. 2021.

KWAN, P. *et al.* **Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies**. [S. l.: s. n.], 2010. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>

KWAN, P.; SCHACHTER, S. C.; BRODIE, M. J. Drug-Resistant Epilepsy. **The New England Journal of Medicine** Downloaded from nejm.org at UNIV OF PENN LIBRARY, [s. l.], v. 365, n. 10, p. 919–926, 2011.

LIMA, M. C. *et al.* The transcriptional and protein profile from human infected neuroprogenitor cells is strongly correlated to zika virus microcephaly cytokines phenotype evidencing a persistent inflammation in the CNS. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 10, n. AUG, 2019.

MAIA, C. Q. *et al.* Epilepsy in children with Congenital Zika Syndrome: A systematic review

and meta-analysis. **Epilepsia**, [s. l.], n. October 2020, p. 1–15, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1111/epi.16890>

MARQUES, V. de M. *et al.* Neurological Complications of Congenital Zika Virus Infection. **Pediatric Neurology**, [s. l.], v. 91, p. 3–10, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.11.003>

MCCARTHY, M. Zika related microcephaly may appear after birth, study finds. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 355, p. i6333, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6333>. Acesso em: 15 ago. 2019.

MELO, A. *et al.* Motor function in children with congenital Zika syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s. l.], n. April, p. dmcn.14227, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14227>

MENDES, A. K. T. *et al.* Congenital zika syndrome: Association between the gestational trimester of maternal infection, severity of brain computed tomography findings and microcephaly at birth. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, [s. l.], v. 62, p. 1–8, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062056>. Acesso em: 25 maio 2021.

MOORE, C. A. *et al.* Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. **JAMA Pediatrics**, [s. l.], v. 171, n. 3, p. 288, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>. Acesso em: 13 maio 2018.

MOORE, C. A.; WEAVER, D. D.; BULL, M. J. Fetal brain disruption sequence. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 116, n. 3, p. 383–386, 1990.

MS/SVS/BR. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em 2020: até a SE 45** Boletim Epidemiológico. [S. l.: s. n.], 2020. Available at: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/14/Boletim-epidemiologico-SVS-28-v2.pdf>.

MUSSO, D. *et al.* Potential sexual transmission of zika virus. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], 2015. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2102.141363>

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika Virus. **Clinical microbiology reviews**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 487–524, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00072-15>. Acesso em: 5 abr. 2018.

NUNES, M. L. *et al.* Epilepsy after congenital zika virus infection: EEG and neuroimaging features. **Seizure**, [s. l.], v. 84, n. November 2020, p. 14–22, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.11.004>

OLIVEIRA-FILHO, J. *et al.* Seizures as a complication of congenital Zika syndrome in early infancy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 98, n. 6, p. 1860–1862, 2018. Available at: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-1020>. Acesso em: 21 abr. 2021.

PAIXÃO, E. S. *et al.* History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. **Am J Public Health**, [s. l.], v. 106, p. 606–612, 2016. Available at: <https://doi.org/10.2105/AJPH>. Acesso em: 28 abr. 2018.

PALISANO, R. *et al.* Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 214–223, 1997. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>

PATTNAIK, A.; SAHOO, B. R.; PATTNAIK, A. K. Current Status of Zika Virus Vaccines: Successes and Challenges. **Vaccines**, [s. l.], v. 8, n. 2, 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7349928/>. Acesso em: 12 Dec. 2021.

PEREIRA, A. M. *et al.* Zika virus and pregnancy in Brazil: What happened? **J Turk Ger Gynecol Assoc**, [s. l.], v. 19, p. 39–47, 2018. Available at: <https://doi.org/10.4274/jtgga.2017.0072>. Acesso em: 5 maio 2018.

PESSOA, A. *et al.* Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children With Evidence of Congenital Zika Virus Infection. **Pediatrics**, [s. l.], v. 141, n. Supplement_2, p. S167–S179, 2018. Disponível em: /pediatrics/article/141/Supplement_2/S167/34329/Motor-Abnormalities-and-Epilepsy-in-Infants-and. Acesso at: 15 Nov. 2021.

PETRIBU, N. C. D. L. *et al.* Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: Case series study. **BMJ (Online)**, [s. l.], v. 359, p. 1–6, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4188>

PINHEIRO, T. J. *et al.* Manifestações neurológicas das infecções pelos vírus zika e chikungunya. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 74, n. 11, p. 937–943, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160138>. Acesso em: 2 maio 2018.

POSSAS, C. *et al.* Zika puzzle in Brazil: peculiar conditions of viral introduction and dissemination -A Review. **Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro**, [s. l.], v. 112, n. 5, p. 319–327, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1590/0074-02760160510>. Acesso em: 28 abr.

2018.

QUILIÃO, M. E. *et al.* Neurological development, epilepsy, and the pharmacotherapy approach in children with congenital Zika syndrome: Results from a two-year follow-up study. **Viruses**, [s. l.], v. 12, n. 10, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/v12101083>. Acesso em: 21 abr. 2021.

RIBEIRO, M. R. C. *et al.* Plaque reduction neutralization test (PRNT) in the congenital zika syndrome: Positivity and associations with laboratory, clinical, and imaging characteristics. **Viruses**, [s. l.], v. 12, n. 11, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/v12111244>

ROLFE, A. J. *et al.* Bioinformatic analysis reveals the expression of unique transcriptomic signatures in Zika virus infected human neural stem cells. **Cell & Bioscience**, [s. l.], v. 6, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13578-016-0110-x>. Acesso em: 6 maio 2018.

SCHNIRRING, L. **Brazil confirms blood-transfusion Zika; PAHO calls for global support | CIDRAP**. [S. l.], 2016. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/02/brazil-confirms-blood-transfusion-zika-paho-calls-global-support>. Acesso em: 6 maio 2018.

SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, [s. l.], v. 65, n. 3, p. 59–62, 2016. Available at: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>

SILVA, I. B. B. *et al.* Zika virus serological diagnosis: commercial tests and monoclonal antibodies as tools. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, [s. l.], v. 26, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0019>. Acesso em: 7 nov. 2021.

SINGH, R. *et al.* Management of Refractory Epilepsy. **International Journal of Epilepsy**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 15–23, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712777>

VAN DER LINDEN, H. *et al.* Epilepsy Profile in Infants with Congenital Zika Virus Infection. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 379, n. 9, p. 891–892, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1716070>. Acesso em: 21 abr. 2021.

VAN DER LINDEN, V. *et al.* Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s. l.], v. 65, n. 47, p. 1343–1348, 2016. Available at: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6547e2>

VILLAR, J *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, [s. l.], v. 384, n. 9946, p. 857–868, 2014. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)

VILLAR, José *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 (London, England)**, [s. l.], v. 384, n. 9946, p. 857–868, 2014. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6). Acesso em: 15 out. 2019.

WHO 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.

WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP. **WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development**. Geneva: World Health Organization, 2006.

YAREN, O. *et al.* Point of sampling detection of Zika virus within a multiplexed kit capable of detecting dengue and chikungunya. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2382-0>. Acesso em: 2 maio 2018.

APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados

Confidential

NINAR
Page 1 of 4

Cadastro

ID criança _____

GOVERNO DO ESTADO DO MARANHÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
HOSPITAL JUVÊNCIO MATOS
CENTRO DE REFERÊNCIA EM NEURODESENVOLVIMENTO, ASSISTÊNCIA E REABILITAÇÃO DE CRIANÇAS

BLOCO A - CADASTRO

Nós precisamos de algumas informações para identificação

1A. Qual o nome da criança? _____

2A. Número do prontuário no NINAR _____

3A. Qual o sexo dele (dela)?

- Masculino
 Feminino

4A. Qual a data de nascimento de [cadastro_1a]? _____

5A. Idade cronológica da criança (em meses) _____

6A. Em que cidade ele (ela) nasceu?

- São Luís
 Ribamar
 Paço do Lumiar
 Raposa
 Outra

Outra: _____

7A. Qual o nome da maternidade onde ele (ela) nasceu?

- Hospital Universitário Materno- Infantil
 Maternidade Benedito Leite
 Maternidade Marly Sarney
 Maternidade Santa Casa
 Maternidade Maria do Amparo
 Maternidade N Sra. da Penha
 Clínica São Marcos
 Clínica Luiza Coelho
 Clínica São José
 Outro

7A. Não sabe

7B. Outra, qual? _____

Confidential

Page 2 of 4

- 8A. Em que cidade [cadastro_1a] está residindo?
- São Luís
 Ribamar
 Paço do Lumiar
 Raposa
 Outra
- Outra: _____
- 9A. Qual o nome completo da mãe biológica de [cadastro_1a]?
- _____
- 9A. Não sabe
- 10A. E o nome completo do pai biológico dele (dela)?
- _____
- 10A. Não sabe
- 11A. Qual o seu grau de parentesco (principal entrevistado) com [cadastro_1a]?
- Mãe biológica
 Pai biológico
 Avô
 Avô
 Tia
 Tio
 Mãe/Pai social
 Outro
- Outro: _____
- 12A. Qual a data da primeira consulta no NINAR
- _____
- 13A. Qual a idade cronológica (em meses) da primeira consulta no NINAR
- _____
- 14A. A criança tem Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zyká?
- Não
 Sim
- 15A. Data do cadastramento
- _____
- 16A. Foto 1:
- 17A. Foto 2:
- 18A. Foto 3:

BLOCO B - DADOS DE RESIDÊNCIAS

AGORA VAMOS FALAR SOBRE AS RESIDÊNCIAS DA FAMÍLIA DE [cadastro_1a]

- 1B. Quantas pessoas viviam na casa onde a sra. (ou da mãe de [cadastro_1a]) morava quando estava grávida? (Considere apenas as pessoas que estavam morando na casa há pelo menos 3 meses, e que não eram temporários, como um tio que estava temporariamente vivendo na residência por menos de 3 meses ou visitantes)?
- _____
- 1B. Não sabe
- 2B. Qual o endereço atual de residência de [cadastro_1a]?
- Rua, avenida, etc: _____

Confidential

Page 3 of 4

Quadra, lote, condomínio: _____
 Número da casa ou apartamento: _____
 CEP: _____
 Bairro: _____
 Ponto de referência: _____
 Telefone residencial 1: _____
 Telefone residencial 2: _____
 Celular 1: _____
 Celular 2: _____
 Celular 3: _____
 2B. Não sabe

3B. Qual é o endereço atual de residência da mãe biológica de [cadastro_1a]?
 Rua, avenida, etc: _____
 Quadra, lote, condomínio: _____
 Número da casa ou apartamento: _____
 CEP: _____
 Bairro: _____
 Ponto de referência: _____
 Telefone residencial 1: _____
 Telefone residencial 2: _____
 Celular 1: _____
 Celular 2: _____
 Celular 3: _____
 3B. Não se aplica, Reside com a criança
 Não sabe

4B. Em que cidade a mãe biológica (ou a Sra.)
 residia quando estava grávida? O mesmo da residência atual
 Outra
 Não sabe

4B. Outra: _____

5B. E o bairro de residência da mãe no período da
 gravidez? O mesmo da residência atual
 Outra
 Não sabe

5B. Outro: _____

6B. Qual é o endereço completo do pai de
 [cadastro_1a] O mesmo da criança
 Outra
 Não sabe

Confidential

Page 4 of 4

Rua, avenida, etc: _____

Quadra, lote, condomínio: _____

Número da casa ou apartamento: _____

CEP: _____

Bairro: _____

Ponto de referência: _____

Telefone residencial 1: _____

Telefone residencial 2: _____

Celular 1: _____

Celular 2: _____

Celular 3: _____

6B. Não sabe

Confidential

NINAR
Page 1 of 1

Resultados Sorologia USP

ID criança	_____
ID IMT - CRIANÇA	_____
Material recebido IMT	_____
Data de coleta no tubo	_____
IgG ZIKA EUROIMMUN DO/CO - CRIANÇA	_____
RESULTADO IgG ZIKA EUROIMMUN - CRIANÇA	_____
IGG DENGUE FOCUS DO/CO - CRIANÇA	_____
RESULTADO IGG DENGUE FOCUS - CRIANÇA	_____
IgG CHIKUNGUNYA EUROIMMUN DO/CO - CRIANÇA	_____
RESULTADO IgG CHIKUNGUNYA EUROIMMUN - CRIANÇA	_____
ID IMT - MÃE	_____
MATERIAL RECEBIDO IMT - MÃE	_____
IgG ZIKA EUROIMMUN DO/CO - MÃE	_____
RESULTADO IgG ZIKA EUROIMMUN - MÃE	_____
IGG DENGUE FOCUS DO/CO - MÃE	_____
RESULTADO IGG DENGUE FOCUS - MÃE	_____
IgG CHIKUNGUNYA EUROIMMUN DO/CO - MÃE	_____
RESULTADO IgG CHIKUNGUNYA EUROIMMUN - MÃE	_____

Confidential

NINAR
Page 1 of 1

RESULTADO DO PRNT - Fiocruz-BA

id criança	_____
ID - Fiocruz BA	_____
Nome	_____
Grupo Diagnóstico	_____
Data da execução	_____
Idade (meses)	_____
Resultado PRNT50	_____
Resultado PRNT90	_____
Conclusão	<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo

Confidential

NINAR
Page 1 of 1

Resultados Exames CEDRO

ID criança _____

Resultado Exames CEDRO: [cadastro_1a]

Data da Coleta _____

Código Cedro _____

Herpes simples I e II IGG(Indice) _____

Resultado _____

Herpes simples I e II IGM _____

Resultado _____

VDRL _____

Toxo IGG _____

Resultado _____

Toxo IGM _____

Resultado _____

Cito IGG _____

Resultado _____

Cito IGM _____

Resultado _____

Rub IGG _____

Resultado _____

Rub IGM _____

Resultado _____

Observação _____

Exames já digitalizados

Confidential

NINAR
Page 1 of 1**Resumo Diagnóstico Zika**

id criança _____

Resumo Diagnóstico Zika: [cadastro_1a]

Data: _____

Idade (em meses): _____

1. Alteração radiológica _____

8. IgM positiva _____

11. Caso confirmado - PCR positivo _____

12. Óbito

- Sim
 Não

13. Excluir

- Sim
 Não

14. DIAGNÓSTICO CLÍNICO SEM PRNT

- Confirmado
 Altamente provável
 Moderadamente provável
 Inconclusivo
 Não

15. PRNT _____

16. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL PÓS PRNT

- Confirmado (PRNT+)
 Caso provável laboratorial (IgM ZIKV positivo na criança)
 Caso altamente provável clínico (achados na tomografia cerebral sugestivos + TORCHS negativos)
 Moderadamente provável (achados na tomografia cerebral sugestivos + TORCHS inconclusivos ou não realizados)
 Inconclusivo (não realizou ou não tem resultado da tomografia cerebral)
 Não é ZIKV

Confidential

NINAR
Page 1 of 37

Questionário Geral

ID criança _____

BLOCO C - DADOS DEMOGRÁFICOS e SOCIOECONÔMICOS

AGORA GOSTARÍAMOS DE CONVERSAR SOBRE CARACTERÍSTICAS DE PESSOAS DA FAMÍLIA de [cadastro_1a]

1C. Qual era a idade da Sra. (ou da mãe) no início da gravidez de [cadastro_1a]? _____

1C.

 Não sabe

2C. Qual o último curso que a Sra. (ou a mãe) frequentou ou frequenta?

- Alfabetização de jovens e adultos
- Fundamental
- Médio
- Curso técnico (curso profissionalizante aprovado pelo MEC)
- Curso profissionalizante
- Superior Incompleto
- Superior completo
- Especialização/residência
- Mestrado
- Doutorado
- Nunca estudou
- Não sabe

3C. Qual a última série que a Sra. (ou a mãe) frequentou ou frequenta?

- Primeira
- Segunda
- Terceira
- Quarta
- Quinta
- Sexta
- Sétima
- Oitava
- Não se aplica (nunca estudou ou curso superior)
- Não sabe

4C. A Sra. (ou A mãe) tinha alguma atividade remunerada dentro ou fora de casa durante a gravidez de [cadastro_1a]?

- Sim
- Não
- Não sabe

5C. Qual era a ocupação da Sra. (ou da mãe - o que fazia nesse trabalho) durante a gravidez de [cadastro_1a]? _____

5C.

- Não se aplica (não tinha atividade remunerada)
- Não sabe

6C. Qual era a idade do pai de [cadastro_1a] no início da gravidez? _____

6C.

 Não sabe

AGORA VAMOS FALAR SÓ SOBRE A GRAVIDEZ QUE RESULTOU NO NASCIMENTO DE [cadastro_1a]

NA GRAVIDEZ DE [cadastro_1a], A SRA. (OU A MÃE) TEVE:

- 19E. Ameaça de aborto? Sim
 Não
 Não sabe
- 19E. Mês da gravidez: _____
- 20E. Ameaça de parto prematuro? Sim
 Não
 Não sabe
- 20E. Mês da gravidez: _____
- 21E. Febre? Sim
 Não
 Não sabe
- 21E. Mês da gravidez: _____
- 22E. Duração da febre: _____
(dias)
- 22E. Não se aplica
 Não sabe
- 23E. Manchas vermelhas na pele (rash)? Sim
 Não
 Não sabe
- 23E. Mês da gravidez: _____
- 24E. Duração das manchas: _____
(dias)
- 24E. Não se aplica
 Não sabe
- 25E. Coceira no corpo (prurido)? Sim
 Não
 Não sabe
- 25E. Mês da gravidez: _____
- 26E. Duração da coceira: _____
(dias)
- 26E. Não se aplica
 Não sabe
- 27E. Dores em articulações? Sim
 Não
 Não sabe
- 27E. Mês da gravidez: _____
- 28E. Duração das dores: _____
(dias)

Confidential

Page 11 of 37

- 28E. Não se aplica
 Não sabe
- 29E. Inchaço (edema) em articulações? Sim
 Não
 Não sabe
- 29E. Mês da gravidez: _____
- 30E. Duração do inchaço: _____
(dias)
- 30E. Não se aplica
 Não sabe
- 31E. Dores musculares? Sim
 Não
 Não sabe
- 31E. Mês da gravidez: _____
- 32E. Duração das dores musculares: _____
(dias)
- 32E. Não se aplica
 Não sabe
- 33E. Conjuntivite? Sim
 Não
 Não sabe
- 33E. Mês da gravidez: _____
- 34E. Duração da conjuntivite: _____
(dias)
- 34E. Não se aplica
 Não sabe
- 35E. Dor de cabeça? Sim
 Não
 Não sabe
- 35E. Mês da gravidez: _____
- 36E. Duração da dor de cabeça: _____
(dias)
- 36E. Não se aplica
 Não sabe
- 37E. Aumento de gânglios (ínguas)? Sim
 Não
 Não sabe
- 37E. Mês da gravidez: _____
- 38E. Duração do aumento dos gânglios: _____
(dias)
- 38E. Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 12 of 37

39E. Durante a gravidez de [cadastro_1a], a Sra. (ou a mãe) teve alguma doença?

- Sim
- Não
- Não sabe

40E. Nome da doença 1:

40E.

- Não se aplica
- Não sabe

40.1E. [doencag1], mês da gravidez:

41E. [doencag1], Duração:

41E.

- Não se aplica
- Não sabe

42E. Nome da doença 2:

42E.

- Não se aplica
- Não sabe

42.1E. [doencag2], mês da gravidez:

43E. [doencag2], Duração:

43E.

- Não se aplica
- Não sabe

44E. Nome da doença 3:

44E.

- Não se aplica
- Não sabe

44.1E. [doencag3], mês da gravidez:

45E. [doencag3], duração

45E.

- Não se aplica
- Não sabe

46E. Nome da doença 4:

46E.

- Não se aplica
- Não sabe

46.1E. [doencag4], mês da gravidez:

47E. [doencag4], duração:

47E.

- Não se aplica
- Não sabe

48E. Nome da doença 5:

48E.

- Não se aplica
- Não sabe

48.1E. [doencag5], mês de gravidez:

49E. [doencag5], duração

49E.

- Não se aplica
- Não sabe

Confidential

Page 13 of 37

LEMBRANDO QUE ESTAMOS FALANDO SÓ SOBRE A GRAVIDEZ QUE RESULTOU NO NASCIMENTO DE ([cadastro_1a])

- 50E. Durante a gestação de [cadastro_1a], a Sra. (ou a mãe) teve relação sexual sem camisinha?
- Sim
 Não
 Não sabe

Durante a gestação, a Sra. (ou a mãe) usou:

- 51E. Álcool?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 52E. Qual a frequência do uso do álcool na gestação?
- Todo dia
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses
 Raramente (não foram todos os meses)
 Não quer informar
 Não se aplica
 Não sabe
- 53E. Durante a gravidez de [cadastro_1a] com que frequência a sra. (ou a MÃE) consumiu quatro ou mais unidades de bebida alcoólica em uma única ocasião?
- Todos os dias
 Quase todos os dias
 1 a 4 vezes na semana
 1 a 3 vezes por mês
 Raramente
 Nunca
 Não se aplica
 Não sabe
- 54E. Cigarro?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 55E. Quantos cigarros por dia?
- _____
- (cigarros)
- 55E.
- Não se aplica
 Não sabe
- 56E. Qual a frequência do uso do cigarro na gestação de [cadastro_1a]?
- Todo dia
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses
 Raramente (não foram todos os meses)
 Não quer informar
 Não se aplica
 Não sabe
- 57E. Maconha/merla?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 58E. Qual a frequência do uso de maconha/merla na gestação?
- Todo dia
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses
 Raramente (não foram todos os meses)
 Não quer informar
 Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 14 of 37

- 59E. Crack/cocaína?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 60E. Qual a frequência do uso de crack/cocaína na gestação?
- Todo dia
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses
 Raramente (não foram todos os meses)
 Não quer informar
 Não se aplica
 Não sabe
- 61E. Opióides (morfina, heroína, codeína, fentanil)?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 62E. Qual a frequência do uso de opióides (morfina, heroína e derivados) na gestação?
- Todo dia
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses
 Raramente (não foram todos os meses)
 Não quer informar
 Não se aplica
 Não sabe
- 63E. Outras drogas?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 63E. Nome: _____
- 64E. Qual a frequência do uso de [drogasg_nome] na gestação?
- Todo dia
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses
 Raramente (não foram todos os meses)
 Não quer informar
 Não se aplica
 Não sabe

DURANTE A GESTAÇÃO DE [cadastro_1a], A SRA. (OU A MÃE) USOU QUE MEDICAMENTOS:

- 65E. Medicamento 1: _____
- 65E. Não se aplica
 Não sabe
- 66E. Mês de início de [med1g]: _____
- 66E. Não se aplica
 Não sabe
- 67E. Tempo de uso de [med1g]: _____
(dias)
- 68E. Medicamento 2: _____
- 68E. Não se aplica
 Não sabe
- 69E. Mês de início de [med2g]: _____

Confidential

Page 15 of 37

- 69E. Não se aplica
 Não sabe
- 70E. Tempo de uso de [med2g]: _____
(dias)
- 71E. Medicamento 3: _____
- 71E. Não se aplica
 Não sabe
- 72E. Mês de início de [med3g]: _____
- 72E. Não se aplica
 Não sabe
- 73E. Tempo de uso de [med3g]: _____
(dias)
- 74E. Medicamento 4: _____
- 74E. Não se aplica
 Não sabe
- 75E. Mês de início de [med4g]: _____
- 75E. Não se aplica
 Não sabe
- 76E. Tempo de uso de [med4g]: _____
(dias)
- 77E. Medicamento 5: _____
- 77E. Não se aplica
 Não sabe
- 78E. Mês de início de [med5g]: _____
- 78E. Não se aplica
 Não sabe
- 79E. Tempo de uso de [med5g]: _____
(dias)
- 80E. Durante a gestação, a Sra. (ou a mãe) recebeu algum tipo de radiação (Tipo - RX/Tomografia/Mamografia/Radioterapia)?
 Sim
 Não
 Não sabe
- 81E. Mês da gestação: _____

Durante a gestação, a Sra. (ou a mãe) fez:

- 82E. Vacina contra tétano? Sim
 Não
 Não se aplica(estava imunizada)
 Não sabe
- 83E. Quantas doses? _____

Confidential

Page 16 of 37

- 84E. Vacina contra Hepatite B?
- Sim
 Não
 Não se aplica(estava imunizada)
 Não sabe
- 85E. Quantas doses?

- 86E. Vacina contra Influenzae?
- Sim
 Não
 Não se aplica(estava imunizada)
 Não sabe
- 87E. Quantas doses?

- 88E. Durante a gravidez de [cadastro_1a], a Sra. (ou A MÃE) viajou para outra cidade ou estado?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 89E. Qual o local 1?

- 89E.
- Não se aplica
 Não sabe
- 90E. Qual o local 2?

- 90E.
- Não se aplica
 Não sabe
- 91E. Em algum momento da vida, a Sra. (ou A MÃE) foi vacinada contra FEBRE AMARELA?
- Sim
 Não
 Não sabe

BLOCO F - EXAMES LABORATORIAIS NA GESTAÇÃO

AGORA, NÓS GOSTARÍAMOS DE SABER SE DURANTE A GRAVIDEZ DE [cadastro_1a], A SRA. (OU A MÃE) FEZ OS SEGUINTE EXAMES:

(Verificar todos os exames e cartão da gestante)

- 1F. VDRL para sífilis?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 2F. O VDRL deu positivo?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 3F. Teste rápido para SÍFILIS?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 4F. O Teste rápido para SÍFILIS deu positivo?
- Sim
 Não
 Não sabe
- 5F. FTA-ABS IgM para SÍFILIS?
- Sim
 Não
 Não sabe

Confidential

Page 17 of 37

- 6F. O FTA-ABS IgM para SÍFILIS deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 7F. FTA-ABS IgG para SÍFILIS? Sim
 Não
 Não sabe
- 8F. O FTA-ABS IgG para SÍFILIS deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

Nós gostaríamos de saber se durante a gestação, de [cadastro_1a] a Sra. (ou a mãe de [cadastro_1a]) fez os seguintes exames:

- 9F. IgM para TOXOPLASMOSE? Sim
 Não
 Não sabe
- 10F. IgM para TOXOPLASMOSE deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 11F. IgG para TOXOPLASMOSE? Sim
 Não
 Não sabe
- 12F. IgG para TOXOPLASMOSE deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 13F. IgM para RUBÉOLA? Sim
 Não
 Não sabe
- 14F. IgM para RUBÉOLA deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 15F. IgM para CITOMEGALOVÍRUS? Sim
 Não
 Não sabe
- 16F. IgM para CITOMEGALOVÍRUS deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 17F. IgG para CITOMEGALOVÍRUS? Sim
 Não
 Não sabe
- 18F. IgG para CITOMEGALOVÍRUS deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 19F. IgM para HERPES SIMPLES 1 E 2? Sim
 Não
 Não sabe

Confidential

Page 18 of 37

- 20F IgM para HERPES SIMPLES 1 E 2 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 21F IgG para HERPES SIMPLES 1 E 2? Sim
 Não
 Não sabe
- 22F IgG para HERPES SIMPLES 1 E 2 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 23F Exame para AIDS? Sim
 Não
 Não sabe
- 24F O exame para AIDS deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

LEMBRANDO QUE ESTAMOS FALANDO SOBRE OS EXAMES QUE A SRA. (OU A MAE) FEZ A GESTAÇÃO DE [cadastro_1a]:

A Sra. (ou a mãe de [cadastro_1a]) fez os seguintes exames:

- 25F RT-PCR para ZIKA? Sim
 Não
 Não sabe
- 26F RT-PCR para ZIKA deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 27F IgM para ZIKA? Sim
 Não
 Não sabe
- 28F IgM para ZIKA deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 29F IgG para ZIKA? Sim
 Não
 Não sabe
- 30F IgG para ZIKA deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 31F IgM para CHIKUNGUNYA? Sim
 Não
 Não sabe
- 32F IgM para Chikungunya deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 33F IgG para CHIKUNGUNYA? Sim
 Não
 Não sabe

Confidential

Page 19 of 37

- 34F IgG para CHIKUNGUNYA deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 35F IgM para DENGUE? Sim
 Não
 Não sabe
- 36F IgM para DENGUE deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 37F IgG para DENGUE? Sim
 Não
 Não sabe
- 38F IgG para DENGUE deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 39F IgM para HTLV1? Sim
 Não
 Não sabe
- 40F IgM para HTLV1 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 41F IgG para HTLV1? Sim
 Não
 Não sabe
- 42F IgG para HTLV1 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 43F IgM para HTLV2? Sim
 Não
 Não sabe
- 44F IgM para HTLV2 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 45F IgG para HTLV2? Sim
 Não
 Não sabe
- 46F IgG para HTLV2 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

BLOCO G - ULTRASSONOGRAFIA NA GESTAÇÃO

Agora vamos falar sobre as ultrassonografias que a Sra. (ou a MÃE) fez durante a gravidez de [cadastro_1a]

- 1G. Durante a gestação, a Sra. (ou a mãe) fez alguma ultrassonografia? Sim
 Não
 Não sabe

Confidential

Page 20 of 37

1G. Número: _____

2G. Em alguma ultrassonografia, foi observada alguma alteração (verifique no exame)?
 Sim
 Não
 Não sabe

3G. Alteração 1

3G.
 Não se aplica
 Não sabe

4G. Alteração 2

4G.
 Não se aplica
 Não sabe

5G. Alteração 3

5G.
 Não se aplica
 Não sabe

6G. Alteração 4

6G.
 Não se aplica
 Não sabe

7G. Alteração 5

7G.
 Não se aplica
 Não sabe

SE A MÃE TEM O EXAME, ANOTAR TAMANHO DE CIRCUNFERÊNCIA CRANIANA E SEMANAS GESTACIONAIS

8G. Circunferência craniana 1

8G.
 Não se aplica
 Não sabe

9G. Semanas gestacionais 1

9G.
 Não se aplica
 Não sabe

10G. Circunferência craniana 2

10G.
 Não se aplica
 Não sabe

11G. Semanas gestacionais 2

11G.
 Não se aplica
 Não sabe

12G. Circunferência craniana 3

12G.
 Não se aplica
 Não sabe

13G. Semanas gestacionais 3

13G.
 Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 21 of 37

BLOCO H - DIAGNÓSTICO DE PROBLEMAS GESTACIONAIS

1H. Durante a sua gravidez, foi dito que o bebê poderia nascer com algum problema?

- Sim
 Não
 Não sabe

2H. Problema 1 [cadastro_1a]

2H.

- Não se aplica
 Não sabe

3H. Problema 2 [cadastro_1a]

3H.

- Não se aplica
 Não sabe

4H. Problema 3 [cadastro_1a]

4H.

- Não se aplica
 Não sabe

5H. Problema 4 [cadastro_1a]

5H.

- Não se aplica
 Não sabe

BLOCO I - DADOS SOBRE O PARTO
Agora vamos fazer algumas perguntas sobre o parto em que nasceu [cadastro_1a]

1I. Qual foi o tipo de parto em que nasceu [cadastro_1a]

- Normal
 Cesárea
 Outro
 Não sabe

1I. Outro:

2I. Com quantas semanas gestacionais (ou meses de gestação) ocorreu o parto?

2I.

- Não sabe

3I. Qual a categoria de atendimento ao parto?

- Setor público do SUS
 Setor conveniado/contratado do SUS
 Plano de saúde
 Particular
 Outro
 Não sabe

3I. Outro:

Confidential

Page 22 of 37

4l. Qual foi o profissional que fez o parto de [cadastro_1a]?

- Obstetra
 Outro Médico
 Enfermeira
 Auxiliar de enfermagem
 Parteira leiga
 Médico e Enfermeira
 Outro
 Não sabe

4l. Outro: _____

5l. Na hora do nascimento, quem atendeu o [cadastro_1a] na sala de parto?

- Pediatra
 Outro Médico
 Enfermeira
 Auxiliar de enfermagem
 Parteira leiga
 Outro
 Não sabe

5l. Outro: _____

6l. Foi feito exame da placenta?

- Sim
 Não
 Não sabe

Foi observado algum problema na placenta?

7l. Problema 1 placenta _____

- 7l. Não se aplica
 Não sabe

8l. Problema 2 placenta _____

- 8l. Não se aplica
 Não sabe

9l. Problema 3 placenta _____

- 9l. Não se aplica
 Não sabe

BLOCO J - DADOS DO NASCIMENTO DA CRIANÇA

Agora vamos conversar sobre peso, comprimento, tamanho da cabeça e condições de nascimento de [cadastro_1a]

1j. Peso ao nascer: _____

(g)

- 1j. Não sabe

2j. Comprimento ao nascer: _____

(cm)

- 2j. Não sabe

Confidential

Page 23 of 37

- 3J. Perímetro cefálico ao nascer: _____
(cm)
- 3J. Não sabe
- 4J. Perímetro torácico ao nascer: _____
(cm)
- 4J. Não sabe

APGAR:

- 5J. 1º minuto _____
- 5J. Não sabe
- 6J. 5º minuto _____
- 6J. Não sabe
- 7J. 10º minuto _____
- 7J. Não sabe
- 8J. Cor da pele da criança (referida pela mãe ou acompanhante) Branca
 Preta
 Parda
 Amarela/oriental
 Indígena
 Não sabe

BLOCO K - SINTOMAS E DIAGNÓSTICO DE PROBLEMAS APÓS O NASCIMENTO

- 1K. Logo após o nascimento, foi dito por algum profissional de saúde que [cadastro_1a] poderia ter algum problema? Sim
 Não
 Não sabe
- 2K. Problema 1 _____
- 2K. Não se aplica
 Não sabe
- 3K. Problema 2 _____
- 3K. Não se aplica
 Não sabe
- 4K. Problema 3 _____
- 4K. Não se aplica
 Não sabe
- 5K. Após o nascimento, [cadastro_1a] foi para: Alojamento conjunto
 Unidade de cuidados intermediários
 UTI neonatal
 Outro
 Não sabe
- 5K. Outro: _____

Confidential

Page 24 of 37

- 6K. Quantos dias [cadastro_1a] ficou internado(a) na UTI?
 (dias) _____
- 6K. Não se aplica
 Não sabe
- 7K. Na maternidade, [cadastro_1a] ficou internado(a) por quantos dias?

- 7K. Não sabe
- 8K. Na internação, [cadastro_1a] precisou de oxigênio?
 Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
- 9K. Na internação, [cadastro_1a] precisou de antibiótico?
 Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
- 10K. Na internação, [cadastro_1a] precisou fazer alguma cirurgia?
 Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
- 10K. Qual? _____

NO MOMENTO DA ALTA, [cadastro_1a] ESTAVA:

- 11K. Mamando no peito?
 Sim
 Não
 Não sabe
- 12K. Usando alguma medicação para um problema de saúde?
 Sim
 Não
 Não sabe
- 13K. Medicação 1 alta:

- 13K. Não se aplica
 Não sabe
- 14K. Medicação 2 alta:

- 14K. Não se aplica
 Não sabe
- 15K. Medicação 3 alta:

- 15K Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 25 of 37

DEPOIS DA ALTA

16K. [cadastro_1a] internou alguma vez?

- Sim
 Não
 Não sabe

16K. Número de vezes:

17K. Motivo 1 internação

17K.

- Não se aplica
 Não sabe

18K. Motivo 2 internação

18K.

- Não se aplica
 Não sabe

19K. Motivo 3 internação

19K.

- Não se aplica
 Não sabe

20K. Motivo 4 internação

20K.

- Não se aplica
 Não sabe

21K. Motivo 5 internação

21K.

- Não se aplica
 Não sabe

22K. [cadastro_1a] precisou usar alguma medicação de forma contínua?

- Sim
 Não
 Não sabe

23K. Medicação 1:

23K.

- Não se aplica
 Não sabe

24K. Medicação 2:

24K.

- Não se aplica
 Não sabe

25K. Medicação 3:

25K.

- Não se aplica
 Não sabe

26K. [cadastro_1a] fez alguma cirurgia?

- Sim
 Não
 Não sabe

26K. Número de vezes:

27K. Motivo 1 cirurgia:

27K.

- Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 26 of 37

- 28K. Motivo 2 cirurgia: _____
- 28K. Não se aplica
 Não sabe
- 29K. Motivo 3 cirurgia: _____
- 29K. Não se aplica
 Não sabe

BLOCO L - EXAMES LABORATORIAIS NA CRIANÇA

Agora, nós gostaríamos de saber se a criança ([cadastro_1a]) fez os seguintes exames:

- 1L. VDRL para sífilis? Sim
 Não
 Não sabe
- 2L. Qual a DATA de realização do VDRL? _____
- 2L. Não se aplica
 Não sabe
- 3L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o VDRL? _____
- 3L. Não se aplica
 Não sabe
- 4L. O VDRL deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 5L. TESTE RÁPIDO para SÍFILIS? Sim
 Não
 Não sabe
- 6L. Qual a DATA de realização do Teste rápido para SÍFILIS? _____
- 6L. Não se aplica
 Não sabe
- 7L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o Teste rápido para SÍFILIS? _____
- 7L. Não se aplica
 Não sabe
- 8L. O TESTE RÁPIDO para SÍFILIS deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 9L. FTA-ABS IgM para SÍFILIS? Sim
 Não
 Não sabe
- 10L. Qual a DATA de realização do FTA-ABS IgM para SÍFILIS? _____
- 10L. Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 27 of 37

11L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o FTA-ABS IgM para SÍFILIS?

11L.

-
- Não se aplica
 Não sabe

12L. O FTA-ABS IgM para SÍFILIS deu positivo?

- Sim
 Não
 Não sabe

13L. FTA-ABS IgG para SÍFILIS?

- Sim
 Não
 Não sabe

14L. Qual a DATA de realização do FTA-ABS IgG para SÍFILIS?

14L.

-
- Não se aplica
 Não sabe

15L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o FTA-ABS IgG para SÍFILIS?

15L.

-
- Não se aplica
 Não sabe

16L. O FTA-ABS IgG para SÍFILIS deu positivo?

- Sim
 Não
 Não sabe

17L. IgM para TOXOPLASMOSE?

- Sim
 Não
 Não sabe

18L. Qual a DATA de realização do IGM PARA TOXOPLASMOSE?

18L.

-
- Não se aplica
 Não sabe

19L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGM PARA TOXOPLASMOSE?

19L.

-
- Não se aplica
 Não sabe

20L. IgM para TOXOPLASMOSE deu positivo?

- Sim
 Não
 Não sabe

21L. IgG para TOXOPLASMOSE?

- Sim
 Não
 Não sabe

22L. Qual a DATA de realização do IGG PARA TOXOPLASMOSE?

22L.

-
- Não se aplica
 Não sabe

23L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGG PARA TOXOPLASMOSE?

Confidential

Page 28 of 37

- 23L. Não se aplica
 Não sabe
- 24L. IgG para TOXOPLASMOSE deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 25L. IgM para RUBÉOLA? Sim
 Não
 Não sabe
- 26L. Qual a DATA de realização do IgM para RUBÉOLA? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 27L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IgM para RUBÉOLA? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 28L. IgM para RUBÉOLA deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 29L. IgG para RUBÉOLA? Sim
 Não
 Não sabe
- 30L. Qual a DATA de realização do IgG para RUBÉOLA? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 31L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IgG para RUBÉOLA? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 32L. IgG para RUBÉOLA deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 33L. IgM para CITOMEGALOVÍRUS no sangue? Sim
 Não
 Não sabe
- 34L. Qual a DATA de realização do IGM PARA CITOMEGALOVÍRUS? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 35L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGM PARA CITOMEGALOVÍRUS? _____
 Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 29 of 37

- 36L. IgM para CITOMEGALOVÍRUS deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 37L. IgG para CITOMEGALOVÍRUS no sangue? Sim
 Não
 Não sabe
- 38L. Qual a DATA de realização do IGG para CITOMEGALOVÍRUS? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 39L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGG PARA CITOMEGALOVÍRUS? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 40L. IgG para CITOMEGALOVÍRUS deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 41L. IgM para HERPES SIMPLES 1 E 2? Sim
 Não
 Não sabe
- 42L. Qual a DATA de realização do IGM HERPES 1 E 2? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 43L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGM HERPES 1 E 2? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 44L. IgM para HERPES SIMPLES 1 E 2 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 45L. IgG para HERPES SIMPLES 1 E 2? Sim
 Não
 Não sabe
- 46L. Qual a DATA de realização do IGG HERPES 1 E 2? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 47L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGG HERPES 1 E 2? _____
 Não se aplica
 Não sabe
- 48L. IgG para HERPES SIMPLES 1 E 2 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

Confidential

Page 30 of 37

- 49L. Exame para AIDS?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 50L. Qual a DATA de realização do exame para AIDS?

- 50L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 51L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o exame para AIDS?

- 51L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 52L. O exame para AIDS deu positivo?
 Sim
 Não
 Não sabe

LEMBRANDO QUE ESTAMOS FALANDO SOBRE OS EXAMES DE SANGUE QUE ([cadastro_1a]) FEZ DEPOIS QUE NASCEU:

- 53L. RT-PCR para ZIKA no sangue?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 54L. Qual a DATA de realização do RT-PCR para ZIKA?

- 54L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 55L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o RT-PCR para ZIKA?

- 55L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 56L. RT-PCR para ZIKA deu positivo?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 57L. IgM para ZIKA no sangue?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 58L. Qual a DATA de realização do IGM para ZIKA?

- 58L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 59L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGM para ZIKA?

- 59L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 60L. IgM para ZIKA deu positivo?
 Sim
 Não
 Não sabe

Confidential

Page 31 of 37

- 61L. IgG para ZIKA no sangue?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 62L. Qual a DATA de realização do IGG para ZIKA?

- 62L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 63L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGG para ZIKA?

- 63L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 64L. IgG para ZIKA deu positivo?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 65L. IgM para DENGUE?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 66L. Qual a DATA de realização do IGM para DENGUE?

- 66L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 67L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGM para DENGUE?

- 67L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 68L. IgM para DENGUE deu positivo?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 69L. IgG para DENGUE?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 70L. Qual a DATA de realização do IGG para DENGUE?

- 70L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 71L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGG para DENGUE?

- 71L.
 Não se aplica
 Não sabe

- 72L. IgG para DENGUE deu positivo?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 73L. IgM para CHIKUNGUNYA?
 Sim
 Não
 Não sabe

- 74L. Qual a DATA de realização do IGM para CHIKUNGUNYA?

Confidential

Page 32 of 37

- 74L. Não se aplica
 Não sabe

- 75L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGM para CHIKUNGUNYA? _____
 Não se aplica
 Não sabe

- 76L. IgM para CHIKUNGUNYA deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

- 77L. IgG para CHIKUNGUNYA? Sim
 Não
 Não sabe

- 78L. Qual a DATA de realização do IGG para CHIKUNGUNYA? _____
 Não se aplica
 Não sabe

- 79L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGG para CHIKUNGUNYA? _____
 Não se aplica
 Não sabe

- 80L. IgG para CHIKUNGUNYA deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

- 81L. IgM para HTLV1? Sim
 Não
 Não sabe

- 82L. Qual a DATA de realização do IgM para HTLV1? _____
 Não se aplica
 Não sabe

- 83L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGM para HTLV1? _____
 Não se aplica
 Não sabe

- 84L. IgM para HTLV1 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

- 85L. IgG para HTLV1? Sim
 Não
 Não sabe

- 86L. Qual a DATA de realização do IgG para HTLV1? _____
 Não se aplica
 Não sabe

- 87L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGG para HTLV1? _____

Confidential

Page 33 of 37

- 87L. Não se aplica
 Não sabe

- 88L. IgG para HTLV1 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

- 89L. IgM para HTLV2? Sim
 Não
 Não sabe

- 90L. Qual a DATA de realização do IgM para HTLV2? _____
90L. Não se aplica
 Não sabe

- 91L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGM para HTLV2? _____
91L. Não se aplica
 Não sabe

- 92L. IgM para HTLV2 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

- 93L. IgG para HTLV2? Sim
 Não
 Não sabe

- 94L. Qual a DATA de realização do IgG para HTLV2? _____
94L. Não se aplica
 Não sabe

- 95L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o IGG para HTLV2? _____
95L. Não se aplica
 Não sabe

- 96L. IgG para HTLV2 deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

- 97L. Fez o exame PRNT para Zika (se IGM deu positivo - teste de neutralização por redução de placas) no sangue? Sim
 Não
 Não sabe

- 98L. Qual a DATA de realização do PRNT para Zika? _____
98L. Não se aplica
 Não sabe

- 99L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o PRNT para Zika? _____
99L. Não se aplica
 Não sabe

- 100L. PRNT para Zika deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

Confidential

Page 34 of 37

AGORA, NÓS GOSTARIAMOS DE SABER SE DEPOIS QUE NASCEU, [cadastro_1a] FEZ OS SEGUINTE EXAMES NA URINA:

- 101F. Fez RT-PCR na urina para Zika? Sim
 Não
 Não sabe
- 102L. Qual a DATA do RT-PCR na urina para Zika?
 102L. Não se aplica
 Não sabe
- 103L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o RT-PCR na urina para Zika?
 103L. Não se aplica
 Não sabe
- 104L. O RT-PCR na urina deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe
- 105L. Fez exame para CMV na urina? Sim
 Não
 Não sabe
- 106L. Qual a DATA do CMV na urina?
 106L. Não se aplica
 Não sabe
- 107L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando fez o CMV na urina?
 107L. Não se aplica
 Não sabe
- 108L. O CMV na urina deu positivo? Sim
 Não
 Não sabe

AGORA GOSTARIAMOS DE SABER SE [cadastro_1a] FEZ ALGUM EXAME NO LÍQUIDO RETIRADO DA COLUNA.

- 109L. Fez exame do líquido retirado da coluna? Sim
 Não
 Não sabe
- 110L. Qual a DATA da coleta do LIQUOR?
 110L. Não se aplica
 Não sabe
- 111L. Que IDADE tinha [cadastro_1a] quando foi coletado o LIQUOR?
 111L. Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 35 of 37

- 112L. Valor da CELULARIDADE GLOBAL do líquor?

112L. Não se aplica
 Não sabe

- 113L. Valor da CELULARIDADE ESPECIFICA do líquor?

113L. Não se aplica
 Não sabe

- 114L. Valor da PROTEÍNA do líquor?

114L. Não se aplica
 Não sabe

- 115L. Valor da GLICOSE no líquor?

115L. Não se aplica
 Não sabe

- 116L. Valor do CLORETO do líquor?

116L. Não se aplica
 Não sabe

- 117L. Resultado da BACTERIOSCOPIA do líquor?

117L. Não se aplica
 Não sabe

- 118L. Valor do ANTI- GABA-R: ENCEFALITE LÍMBICA COM CONVULSÃO no líquor?

118L. Não se aplica
 Não sabe

- 119L. Valor do ANTI-NMDA-R: ENCEFALITE ANTI-NMDA-R no líquor?

119L. Não se aplica
 Não sabe

- 120L. Valor da DOPAMINE (D2): ENCEFALITE DOS GÂNGLIOS DA BASE no líquor?

120L. Não se aplica
 Não sabe

- 121L. Valor do AMPA no líquor?

121L. Não se aplica
 Não sabe

- 122L. Valor do ANTICORPO ANTI DDPX: PROTEÍNA6 DIPEPTIDIL AMINO PEPTIDASE?

122L. Não se aplica
 Não sabe

- 123L. Valor do GAD65 no líquor?

123L. Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 36 of 37

124L. Valor de CITOCINAS no líquido?

124L.

-
- Não se aplica
 Não sabe

BLOCO O - ACOMPANHAMENTO DA CRIANÇA
[cadastro_1a] é acompanhado ou já consultou com:

10. Pediatra?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

20. Neuropediatra?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

30. Enfermagem?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

40. Serviço Social?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

50. Oftalmologista?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

60. Cardiopediatra?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

70. Gastropediatra?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

80. Fonoaudiólogo?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

90. Terapeuta Ocupacional?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

100. Otorrinolaringologista?

- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 37 of 37

110. Cirurgião Pediatra?
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
120. Geneticista?
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
130. Ortopedista?
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
140. Psicólogo
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
150. Fisioterapeuta
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
160. Nutricionista
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe

Ela está sendo acompanhada:

170. No NINAR?
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
180. No SARAH?
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
190. No HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MATERNO-INFANTIL?
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
200. Na MATERNIDADE MARLY SARNEY?
- Sim
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
210. Em outros serviços de saúde?
- Sim (setor privado)
 Sim (setor público)
 Não
 Não se aplica
 Não sabe
210. O Principal:
-

Confidential

NINAR
Page 1 of 1**Resumo Sintomas Neurológicos**

ID criança _____

Resumo Sintomas Neurológicos: [cadastro_1a]

Data: _____

Idade (em meses): _____

1. Padrão motor - hemiparesia Sim, direita
 Sim, esquerda
 Não
2. Padrão motor - diplegia espástica Sim
 Não
3. Padrão motor - tetraparesia Sim, simétrica
 Sim, assimétrica direita
 Sim, assimétrica esquerda
 Não
4. Padrão motor - normal _____
5. Síndrome motora - espástica Sim
 Não
6. Síndrome motora - discinética - coreo-atetoide Sim, simétrica
 Sim, assimétrica direita
 Sim, assimétrica esquerda
 Não
7. Síndrome motora - cerebelar Sim
 Não
8. Síndrome motora - mista Sim
 Não
9. Epilepsia - espasmos infantis Sim
 Não
10. Epilepsia - crises focais motoras Sim
 Não
11. Epilepsia - crises focais ológinas Sim
 Não
12. Epilepsia - crises generalizadas tônicas Sim
 Não
13. Epilepsia - crises generalizadas tônico-clônicas Sim
 Não
14. Epilepsia - crises generalizadas - ausências Sim
 Não
15. Epilepsia - crises generalizadas atônicas Sim
 Não
16. Epilepsia _____

Confidential

NINAR
Page 1 of 5**Resumo Fenótipo**

ID criança _____

Resumo Fenótipo: [cadastro_1a]

Data do nascimento: _____

Sexo: _____

Idade gestacional ao nascimento (semanas): _____

Idade gestacional ao nascimento (dias): _____

1. Peso ao nascer: _____
(g)2. Comprimento ao nascer: _____
(cm)3. Perímetro cefálico ao nascer: _____
(cm)

4. Microcefalia ao nascer: _____

5. Z-score do peso ao nascer: _____

6. Z-score do comprimento ao nascer: _____

7. Z-score do perímetro cefálico ao nascer: _____

8. Peso atual: _____
(g)9. Comprimento atual: _____
(cm)10. Perímetro cefálico atual: _____
(cm)

Confidential

Page 2 of 5

11. Data da ultima consulta

- [datcons]
- [datcons_2]
- [datcons_3]
- [datcons_4]
- [datcons_5]
- [datcons_6]
- [datcons_7]
- [datcons_8]
- [datcons_9]
- [datcons_10]
- [datcons_11]
- [datcons_12]
- [datcons_13]
- [datcons_14]
- [datcons_15]
- [datcons_16]
- [datcons_17]
- [datcons_18]
- [datcons_19]
- [datcons_20]

12. Idade

13. Microcefalia atual

14. Z-score do peso atual:

15. Z-score do comprimento atual:

16. Z-score do perímetro cefálico atual

17. Data consulta 1:

18. Idade consulta 1:

19. Peso consulta 1:

(g)

20. Comprimento consulta 1:

(cm)

21. Perímetro cefálico consulta 1:

(cm)

22. Z-score do peso consulta 1:

23. Z-score do comprimento consulta 1:

24. Z-score do perímetro cefálico consulta 1:

25. Data consulta 2:

26. Idade consulta 2:

27. Peso consulta 2:

(g)

28. Comprimento consulta 2:

(cm)

29. Perímetro cefálico consulta 2:

(cm)

30. Z-score do peso consulta 2:

Confidential

Page 3 of 5

- 31. Z-score do comprimento consulta 2: _____
- 32. Z-score do perímetro cefálico consulta 2: _____
- 33. Data consulta 3: _____
- 34. Idade consulta 3: _____
- 35. Peso consulta 3: _____
(g)
- 36. Comprimento consulta 3: _____
(cm)
- 37. Perímetro cefálico consulta 3: _____
(cm)
- 38. Z-score do peso consulta 3: _____
- 39. Z-score do comprimento consulta 3: _____
- 40. Z-score do perímetro cefálico consulta 3: _____
- 41. Data consulta 4: _____
- 42. Idade consulta 4: _____
- 43. Peso consulta 4: _____
(g)
- 44. Comprimento consulta 4: _____
(cm)
- 45. Perímetro cefálico consulta 4: _____
(cm)
- 46. Z-score do peso consulta 4: _____
- 47. Z-score do comprimento consulta 4: _____
- 48. Z-score do perímetro cefálico consulta 4: _____
- 49. Data consulta 5: _____
- 50. Idade consulta 5: _____
- 51. Peso consulta 5: _____
(g)
- 52. Comprimento consulta 5: _____
(cm)
- 53. Perímetro cefálico consulta 5: _____
(cm)
- 54. Z-score do peso consulta 5: _____
- 55. Z-score do comprimento consulta 5: _____
- 56. Z-score do perímetro cefálico consulta 5: _____
- 57. Data consulta 6: _____
- 58. Idade consulta 6: _____

Confidential

Page 4 of 5

59. Peso consulta 6:	_____
	(g)
60. Comprimento consulta 6:	_____
	(cm)
61. Perímetro cefálico consulta 6:	_____
	(cm)
62. Z-score do peso consulta 6:	_____
63. Z-score do comprimento consulta 6:	_____
64. Z-score do perímetro cefálico consulta 6:	_____
65. Data consulta 7:	_____
66. Idade consulta 7:	_____
67. Peso consulta 7:	_____
	(g)
68. Comprimento consulta 7:	_____
	(cm)
69. Perímetro cefálico consulta 7:	_____
	(cm)
70. Z-score do peso consulta 7:	_____
71. Z-score do comprimento consulta 7:	_____
72. Z-score do perímetro cefálico consulta 7:	_____
73.. Data consulta 8:	_____
74. Idade consulta 8:	_____
75. Peso consulta 8:	_____
	(g)
76. Comprimento consulta 8:	_____
	(cm)
77. Perímetro cefálico consulta 8:	_____
	(cm)
78. Z-score do peso consulta 8:	_____
79. Z-score do comprimento consulta 8:	_____
80. Z-score do perímetro cefálico consulta 8:	_____
81. Data consulta 9:	_____
82. Idade consulta 9:	_____
83. Peso consulta 9:	_____
	(g)
84. Comprimento consulta 9:	_____
	(cm)

Confidential

Page 5 of 5

- 85. Perímetro cefálico consulta 9: _____
(cm)
- 86. Z-score do peso consulta 9: _____
- 87. Z-score do comprimento consulta 9: _____
- 88. Z-score do perímetro cefálico consulta 9: _____
- 89. Data consulta 10: _____
- 90. Idade consulta 10: _____
- 91. Peso consulta 10: _____
(g)
- 92. Comprimento consulta 10: _____
(cm)
- 93. Perímetro cefálico consulta 10: _____
(cm)
- 94. Z-score do peso consulta 10: _____
- 95. Z-score do comprimento consulta 10: _____
- 96. Z-score do perímetro cefálico consulta 10: _____
- 97. Desproporção craniofacial Sim
 Não
- 98. Depressão biparietal Sim
 Não
- 99. Protuberância occipital Sim, visível
 Sim, palpável
 Não
- 100. Excesso de pele na nuca (cútis girata) Sim
 Não
- 101. Retração fronto-temporal Sim
 Não
- 102. Cavalgamento de suturas Sim
 Não

Confidential

NINAR
Page 1 of 1

Resumo Sinais E Sintomas

ID criança _____

Resumo Sinais e sintomas: [cadastro_1a]

Data: _____

Idade (em meses): _____

- 1. Choro contínuo, agudo, irritado, monótono Sim
 Não
- 2. Irritabilidade Sim
 Não
- 3. Distúrbio de sono Sim
 Não
- 4. Disfagia Sim
 Não
- 5. Espasticidade Sim
 Não
- 6. Pé torto congênito Sim
 Não
- 7. Artrogripose Sim
 Não
- 8. Fenda palatina Sim
 Não
- 9. Lábio leporino Sim
 Não
- 10. Malformação ocular Sim
 Não

Confidential

NINAR
Page 1 of 10

GMFM

ID criança _____

MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA GROSSA (GMFM)

Data da avaliação _____

Idade cronológica: _____
(meses)

Idade corrigida: _____
(meses)

Nome do avaliador _____

Nível no GMFMCS
 I
 II
 III
 IV
 V

Classificação de Paralisia Cerebral
 Espástica bilateral
 Espástica unilateral
 Discinética
 Atáxica
 Outro

Outro _____

A: DEITAR E ROLAR

1 SUP: CABEÇA NA LINHA MÉDIA: vira a cabeça com membros simétricos
 0
 1
 2
 3

*2 SUP: traz as mãos para a linha média, dedos uns com os outros
 0
 1
 2
 3
 NT

3 SUP: levanta a cabeça 45o
 0
 1
 2
 3

4 SUP: flexiona quadril e joelho direito em amplitude completa
 0
 1
 2
 3

5 SUP: flexiona quadril e joelho esquerdo em amplitude completa
 0
 1
 2
 3

Confidential

NINAR
Page 1 of 1

Resumo Radiologia Tomografia

ID criança _____

Resumo da Radiologia - Tomografia: [cadastro_1a]

Data: _____

Idade (em meses): _____

1. Redução do volume do parênquima _____

2. Calcificação _____

3. Ventriculomegalia _____

4. Malformações do desenvolvimento cortical _____

5. Hipoplasia ou malformações do cerebelo _____

6. Hipoplasia ou malformações do tronco cerebral _____

Confidential

NINAR
Page 1 of 7**Exame Tomografia**

ID criança _____

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA de [cadastro_1a]

1. Data do exame _____

2. Laudo

3. Imagem 1

4. Imagem 2

Confirmação de exame por Laudo

- Sim
 Não

Confirmação de exame por Imagem

- Sim
 Não

Em alguma TOMOGRAFIA DA CABEÇA foi observado (verifique no exame):

5. Redução do volume do parênquima?

- Não
 Sim
 Não se aplica
 Não sabe

6. Grau de redução volumétrica do parênquima?

- Leve a moderada
 Severa
 Assimétrica (leve a moderada de um lado e severa do outro)
 Não se aplica
 Não sabe

7. Calcificações cerebrais?

- Não
 Sim
 Não se aplica
 Não sabe

8. Distribuição das calcificações (marcar todas as regiões acometidas)

- Cerebrais córtico-subcortical
 Periventriculares
 Tálamo e gânglios da base
 Tronco cerebral
 Cerebelo
 "Cerebrais" (quando de difícil caracterização devido à atrofia severa)
 Não se aplica
 Não sabe

9. Predomínio das calcificações (marcar apenas 1 região)

- Cerebrais córtico-subcortical
 Periventriculares
 Tálamo e gânglios da base
 Tronco cerebral
 Cerebelo
 "Cerebrais" (quando de difícil caracterização devido à atrofia severa)
 Não se aplica
 Não sabe

Confidential

Page 2 of 7

10. Ventriculomegalia?

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

11. Grau da ventriculomegalia:

- Simétrica, leve/moderada
- Simétrica, severa
- Assimétrica (leve/moderada de um lado e severa do outro)
- Não se aplica
- Não sabe

12. Tipo de ventriculomegalia

- Ex-vácuo
- Hipertensiva
- Não se aplica
- Não sabe

13. Malformação do desenvolvimento cortical?

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

14. Hipoplasia ou malformação de cerebelo?

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

15. Hipoplasia ou malformação de tronco cerebral?

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

16. Agenesia ou disgenesia do corpo caloso

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

Outras alterações observadas na TOMOGRAFIA:

56. Alteração 1

57. Alteração 2

58. Alteração 3

17. Data do exame 2

Laudo

Imagem 1

Imagem 2

Confirmação de exame por Laudo

- Sim
- Não

Confirmação de exame por Imagem

- Sim
- Não

18. Redução do volume do parênquima?

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

Confidential

Page 3 of 7

19. Grau de redução volumétrica do parênquima?
- Leve a moderada
 - Severa
 - Assimétrica (leve a moderada de um lado e severa do outro)
 - Não se aplica
 - Não sabe
20. Calcificações cerebrais?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe
21. Distribuição das calcificações (marcar todas as regiões acometidas)
- Cerebrais córtico-subcortical
 - Periventriculares
 - Tálamo e gânglios da base
 - Tronco cerebral
 - Cerebelo
 - "Cerebrais" (quando de difícil caracterização devido à atrofia severa)
 - Não se aplica
 - Não sabe
22. Predomínio das calcificações (marcar apenas 1 região)
- Cerebrais córtico-subcortical
 - Periventriculares
 - Tálamo e gânglios da base
 - Tronco cerebral
 - Cerebelo
 - "Cerebrais" (quando de difícil caracterização devido à atrofia severa)
23. Ventriculomegalia?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe
24. Grau da ventriculomegalia:
- Simétrica, leve/moderada
 - Simétrica, severa
 - Assimétrica (leve/moderada de um lado e severa do outro)
 - Não se aplica
 - Não sabe
25. Tipo de ventriculomegalia
- Ex-vácuo
 - Hipertensiva
 - Não se aplica
 - Não sabe
26. Malformação do desenvolvimento cortical?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe
27. Hipoplasia ou malformação de cerebelo?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe
28. Hipoplasia ou malformação de tronco cerebral?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe

Confidential

Page 4 of 7

29. Agenesia ou disgenesia do corpo caloso

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

Outras alterações observadas na TOMOGRAFIA:

56. Alteração 1

57. Alteração 2

58. Alteração 3

30. Data do exame 3

Laudo

Imagem 1

Imagem 2

Confirmação de exame por Laudo

- Sim
- Não

Confirmação de exame por Imagem

- Sim
- Não

31. Redução do volume do parênquima?

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

32. Grau de redução volumétrica do parênquima?

- Leve a moderada
- Severa
- Assimétrica (leve a moderada de um lado e severa do outro)
- Não se aplica
- Não sabe

33. Calcificações cerebrais?

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

34. Distribuição das calcificações (marcar todas as regiões acometidas)

- Cerebrais córtico-subcortical
- Periventriculares
- Tálamo e gânglios da base
- Tronco cerebral
- Cerebelo
- "Cerebrais" (quando de difícil caracterização devido à atrofia severa)
- Não se aplica
- Não sabe

35. Predomínio das calcificações (marcar apenas 1 região)

- Cerebrais córtico-subcortical
- Periventriculares
- Tálamo e gânglios da base
- Tronco cerebral
- Cerebelo
- "Cerebrais" (quando de difícil caracterização devido à atrofia severa)
- Não se aplica
- Não sabe

Confidential

Page 5 of 7

- 36. Ventriculomegalia?
 - Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe

- 37. Grau da ventriculomegalia:
 - Simétrica, leve/moderada
 - Simétrica, severa
 - Assimétrica (leve/moderada de um lado e severa do outro)
 - Não se aplica
 - Não sabe

- 38. Tipo de ventriculomegalia
 - Ex-vácuo
 - Hipertensiva
 - Não se aplica
 - Não sabe

- 39. Malformação do desenvolvimento cortical?
 - Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe

- 40. Hipoplasia ou malformação de cerebelo?
 - Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe

- 41. Hipoplasia ou malformação de tronco cerebral?
 - Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe

- 42. Agenesia ou disgenesia do corpo caloso
 - Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe

- Outras alterações observadas na TOMOGRAFIA:
- 56. Alteração 1 _____
- 57. Alteração 2 _____
- 58. Alteração 3 _____
- 43. Data do exame 4 _____

- Laudos
- Imagem 1
- Imagem 2
- Confirmação de exame por Laudo
 - Sim
 - Não
- Confirmação de exame por Imagem
 - Sim
 - Não

- 44. Redução do volume do parênquima?
 - Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe

Confidential

Page 6 of 7

45. Grau de redução volumétrica do parênquima?
- Leve a moderada
 - Severa
 - Assimétrica (leve a moderada de um lado e severa do outro)
 - Não se aplica
 - Não sabe
46. Calcificações cerebrais?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe
47. Distribuição das calcificações (marcar todas as regiões acometidas)
- Cerebrais córtico-subcortical
 - Periventriculares
 - Tálamo e gânglios da base
 - Tronco cerebral
 - Cerebelo
 - "Cerebrais" (quando de difícil caracterização devido à atrofia severa)
 - Não se aplica
 - Não sabe
48. Predomínio das calcificações (marcar apenas 1 região)
- Cerebrais córtico-subcortical
 - Periventriculares
 - Tálamo e gânglios da base
 - Tronco cerebral
 - Cerebelo
 - "Cerebrais" (quando de difícil caracterização devido à atrofia severa)
 - Não se aplica
 - Não sabe
49. Ventriculomegalia?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe
50. Grau da ventriculomegalia:
- Simétrica, leve/moderada
 - Simétrica, severa
 - Assimétrica (leve/moderada de um lado e severa do outro)
 - Não se aplica
 - Não sabe
51. Tipo de ventriculomegalia
- Ex-vácuo
 - Hipertensiva
 - Não se aplica
 - Não sabe
52. Malformação do desenvolvimento cortical?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe
53. Hipoplasia ou malformação de cerebelo?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe
54. Hipoplasia ou malformação de tronco cerebral?
- Não
 - Sim
 - Não se aplica
 - Não sabe

Confidential

Page 7 of 7

55. Agenesia ou disgenesia do corpo caloso

- Não
- Sim
- Não se aplica
- Não sabe

Outras alterações observadas na TOMOGRAFIA:

56. Alteração 1

57. Alteração 2

58. Alteração 3

Confidential

NINAR
Page 1 of 2**Resumo Radiologia Tomografia**

ID criança _____

Resumo da Radiologia - Tomografia: [cadastro_1a]

Data: _____

Laudo tomografia

Imagem tomografia

Imagem tomografia 2

Idade (em meses): _____

1. Redução do volume do parênquima Sim
 Não
2. Atenuação da substância branca Sim
 Não
3. Calcificação _____
4. Calcificação cerebral Sim
 Não
5. Calcificação córtico/sub-cortical Sim
 Não
6. Calcificação periventricular Sim
 Não
7. Calcificações no tálamo e gânglios da base Sim
 Não
8. Calcificação no tronco cerebral Sim
 Não
9. Calcificação no cerebelo Sim
 Não
10. Calcificações de difícil classificação devido à atrofia severa Sim
 Não
11. Predomínio da calcificação Cerebral
 Córtico/subcortical
 Periventricular
 Tálamo/gânglios da base
 Tronco cerebral
 Cerebelo
 Dificil classificação devido à atrofia severa
12. Ventriculomegalia ex-vacuo Sim
 Não
13. Ventriculomegalia hipertensiva Sim
 Não
14. Malformações do desenvolvimento cortical Sim
 Não
15. Hipoplasia ou malformações do cerebelo Sim
 Não
16. Hipoplasia ou malformações do tronco cerebral Sim
 Não

Confidential

NINAR
Page 1 of 3

Oftalmologia

ID criança _____

Módulo Oftalmologia

ACUIDADE VISUAL (MARCOS DO DESENVOLVIMENTO):

Data do exame _____

- | | |
|---|--|
| 1.1 Fixa a luz | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 1.2 Segue a luz | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 1.3 Fixa e segue objetos grandes | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 1.4 Interesse por objetos pequenos | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 1.5 Atenção a um objeto entre outros e reconhece pessoas | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 1.6 Boa visão para longe e perto, visão binocular(12 meses) | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 1.7 Acompanha figuras de um livro | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |

AValiação DE SEGUIMENTO ANTERIOR:

- | | |
|---------------------|--|
| 2.1 OD: Normal | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 2.1.1 Olho vermelho | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 2.1.2 Leucoma | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 2.1.3 Lecocoria | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 2.1.4 OBS | _____ |
| 2.2 OE: Normal | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 2.2.1 Olho vermelho | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |
| 2.2.2 Leucoma | <input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não |

Confidential

Page 2 of 3

2.2.3 Lecocoria

- Sim
 Não

2.2.4 OBS

MOTILIDADE OCULAR EXTRÍNSICA

3.1 Nistagmo

- Sim
 Não

3.2 Preferência

- Sim
 Não

- OD
 OE

3.3 Pode Alternar

- Sim
 Não

ET

- Sim
 Não

XT

- Sim
 Não

4. Refração Estática

- sim
 não
 não se aplica

4.1 OD

4.2 OE

5. Mapeamento de retina

- Sim
 Não

5.1 OD: Normal

- Sim
 Não

5.1.1 Atrofia Coriorretiniana

- Sim
 Não

5.1.1.1 Macular

- Sim
 Não

5.1.1.2 Periférica

- Sim
 Não

5.1.2 Mobilização de Pigmento EPR

- Sim
 Não

5.1.2.1 Macular

- Sim
 Não

5.1.2.2 Periférica

- Sim
 Não

Confidential

Page 3 of 3

5.1.3 Nervo Óptico: Normal	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.1.3.1 Palidez Temporal	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.1.3.2 Palidez Difusa	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.1.3.3 Hipoplasia	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.1.4 Outras:	<hr/>
5.2 OE: Normal	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.1 Atrofia Coriorretiniana	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.1.1 Macular	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.1.2 Periférica	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.2 Mobilização de Pigm EPR	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.2.1 Macular	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.2.2 Periférica	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.3 Nervo Óptico: Normal	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.3.1 Palidez Temporal	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.3.2 Palidez Difusa	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.3.3 Hipoplasia	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5.2.4 Outras	<hr/>
6. Fez RETCAM	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Anexar Imagens	
7. Observações	<hr/>

Confidential

NINAR
Page 1 of 1

Consulta

ID criança _____

BLOCO M - DADOS DA CRIANÇA NO NINAR

CONSULTA 1

1M. Data: _____

2M. Peso: _____

(g)

2M. Não sabe

3M. Comprimento: _____

(cm)

3M. Não sabe

4M. Perímetro cefálico: _____

(cm)

4M. Não sabe

5M. Perímetro torácico: _____

(cm)

5M. Não sabe

6M. Idade cronológica: _____

(meses)

7M. Idade corrigida: _____

(meses)

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO***NOME DA PESQUISA:*

“Monitoramento da microcefalia em recém-nascidos e acompanhamento clínico e de crescimento e desenvolvimento de uma coorte de crianças com infecção congênita pelo vírus da ZIKA”.

“Síndrome congênita pelo Zika vírus, soroprevalência e análise espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no Maranhão”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva

TELEFONES PARA CONTATO: (98) 327-29681/3272-9675.

PATROCINADOR FINANCEIRO DA PESQUISA: CNPq/FAPEMA

OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e estamos realizando uma pesquisa para analisar a síndrome congênita pelo Zika vírus e soroprevalência, distribuição espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no estado do Maranhense. Para isso, precisamos coletar alguns dados das pessoas entrevistadas, bem como realizar exame de sangue nas mesmas. Esses dados são coletados das pessoas sorteadas por meio de amostragem complexa, em visita à sua residência. Convidamos você a participar desta pesquisa e pedimos que autorize a participação do seu filho, caso este tenha sido sorteado.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Se concordar em participar, você precisará assinar este formulário.

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

- Sua participação é voluntária. Não é obrigatório você participar da pesquisa.
- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

▢ Ressaltamos que, sua participação é muito importante para que as informações obtidas possam contribuir para o conhecimento mais completo dessas doenças e seus agravos.

▢ Afirmamos ainda que esta pesquisa está sendo iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Comitês de Ética são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

▢ Este termo de consentimento livre e esclarecido será rubricado em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, por você, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou membro da equipe.

▢ Este termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com o pesquisador responsável e outra com você.

O QUE DEVO FAZER PARA PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Se você concordar em participar desta pesquisa, você nos autorizará a coletar material biológico (sangue) seu ou de seu filho, para confirmação diagnóstica do vírus Zika e Chikungunya e avaliação da resposta imune ao vírus, além coletar dados pessoais ou de seu filho, para nos ajudar a compreender os motivos que predispõem a infecção por esses vírus.

QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas. Reiteramos que o estudo não apresenta nenhum risco físico, posto que as entrevistas para coleta de dados realizadas serão feitas por profissionais qualificados. A coleta de sangue pode causar algum desconforto, mas tomaremos todos os cuidados para que isso não ocorra. Entretanto, se você, em qualquer momento da pesquisa, se sentir desconfortável em participar, poderá interromper a participação, se assim desejar.

HÁ BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

A sua participação e de seu filho (a) ajudarão a entender o recente fenômeno de muitos casos de Zika e Chikungunya na Ilha do Maranhão. Conhecer os fatores que podem favorecer essa infecção poderá ajudar você e outras famílias a adotarem medidas preventivas contra essas infecções, bem como fornecer subsídio para a elaboração de medidas protetivas e políticas públicas voltadas para o combate a essas infecções. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem

desse conhecimento, mas sem identificar sua participação no estudo. Além disso, ainda poderá contribuir com novas estratégias para o combate às consequências do grave problema.

E A CONFIDENCIALIDADE?

Os registros referentes aos seus dados e de seu filho permanecerão confidenciais. Vocês serão identificados por um código, e as 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.

O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo, entre em contato com os Profs. Drs: Antonio Augusto Moura da Silva (98) 3272-9681, das 8:00 às 18 horas.

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

Endereço do CEP-HUUFMA: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário. Telefone (98) 2109 1250, endereço Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís-MA. CEP-65.020-070.

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 ou ser penalizado.

Agradecemos muito a sua colaboração.

ASSINATURAS:

Nome do voluntário:

Assinatura do voluntário:

Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador:

Assinatura do Pesquisador:

Data: ____/____/____

APÊNDICE C – ARTIGO 1 “Síndrome da Zika Congênita: Desfechos de crescimento, clínicos e de desenvolvimento motor até os 36 meses de idade e diferenças de acordo com a microcefalia ao nascer”

International Journal of Infectious Diseases 105 (2021) 399–408



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Congenital Zika syndrome: Growth, clinical, and motor development outcomes up to 36 months of age and differences according to microcephaly at birth



Tamires Barradas Cavalcante^a, Marizélia Rodrigues Costa Ribeiro^b,
 Patrícia da Silva Sousa^c, Elaine de Paula Fiod Costa^d,
 Maria Teresa Seabra Soares de Brito e Alves^a, Vanda Maria Ferreira Simões^a,
 Rosângela Fernandes Lucena Batista^a, Eliana Harumi Morioka Takahasi^{a,c},
 Gláucio Andrade Amaral^e, Ricardo Khouri^f, Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco^a,
 Ana Karolina Torres Mendes^a, Luciana Cavalcante Costa^a,
 Marcos Adriano Garcia Campos^a, Antônio Augusto Moura da Silva^{a,*}

^a Department of Public Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

^b Department of Medicine III, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

^c Reference Center on Neurodevelopment, Assistance and Rehabilitation of Children/NINAR – Health Secretariat of the State of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

^d Department of Medicine I, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

^e Sarah Network of Neurorehabilitation Hospitals, São Luís, Maranhão, Brazil

^f Laboratory of Vector-Borne Infectious Diseases, Gonçalo Moniz Institute, Fiocruz-Bahia, and Department of Pathology and Legal Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 December 2020

Received in revised form 14 February 2021

Accepted 16 February 2021

Keywords:

Zika virus infection

Microcephaly

Growth and development

ABSTRACT

Background: Little is known regarding the developmental consequences of congenital Zika syndrome (CZS) without microcephaly at birth. Most previously published clinical series were descriptive and they had small sample sizes.

Study design: We conducted a cohort study to compare the growth, clinical, and motor development outcomes for 110 children with CZS born with and without microcephaly up to their third birthday. Ninety-three had their head circumference (HC) at birth abstracted and they did not have hypertensive hydrocephalus at birth, where 61 were born with microcephaly and 32 without.

Results: The HC z-scores decreased steeply from birth to six months of age, i.e., from -3.77 to -6.39 among those with microcephaly at birth and from -1.03 to -3.84 among those without. Thus, at 6 months of age, the mean HC z-scores for children born without microcephaly were nearly the same as those for children born with microcephaly. Children born without microcephaly were less likely to have brain damage, ophthalmic abnormalities, and drug-resistant epilepsy, but the differences in many conditions were not statistically significant.

Conclusions: Children born without microcephaly were only slightly less likely to present severe neurologic impairment and to develop postnatal-onset microcephaly, and some of the original differences between the groups tended to dissipate with age.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Congenital Zika syndrome (CZS) is characterized by congenital anomalies resulting from maternal Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy (del Campo et al., 2017; França et al., 2016; Meneses et al., 2017; Moore et al., 2017; Schuler-Faccini et al., 2016). Microcephaly was identified as the earliest clinical sign (Schuler-Faccini et al., 2016), but neurologic and ophthalmic

* Corresponding author at: Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, Rua Barão de Itapary, 155, Centro, 65020-070 São Luís, Maranhão, Brazil.

E-mail address: silva.antonio@ufma.br (A.A.M.d. Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.072>

1201-9712/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

damage associated with CZS can even occur in children without microcephaly at birth (Aragao et al., 2017; Cardoso et al., 2019; van der Linden et al., 2016; da Silva et al., 2016; Walker et al., 2019). Most children born without microcephaly seek medical attention because they develop postnatal-onset microcephaly, as well as presenting with neuromotor delay or seizures in the first months of life (van der Linden et al., 2016).

CZS is recognized based on severe microcephaly with a partially collapsed skull, reduced cerebral parenchyma with subcortical calcifications, macular scarring and focal pigmentary retinal mottling, congenital contractures, and hypertonia with extrapyramidal symptoms (Moore et al., 2017). However, not all of these signs are present in every case and the full spectrum of clinical outcomes in children with CZS is yet not well understood (Carvalho et al., 2019; Gordon-Lipkin and Peacock, 2019; Lebov et al., 2019; Moore et al., 2017; Walker et al., 2019).

Little is known regarding the differences in timing of maternal ZIKV infection during pregnancy, clinical features (neuroimaging, ophthalmic damage, phenotype, and neurologic abnormalities), somatic growth, malnutrition, the head circumference (HC) trajectory, and the developmental consequences of CZS without microcephaly at birth (Gordon-Lipkin and Peacock, 2019). Most previously published clinical series were descriptive and they had small sample sizes (Aragao et al., 2017; Cardoso et al., 2019; van der Linden et al., 2016).

To address these gaps in the knowledge, we conducted a cohort study of 110 children with CZS and followed up to their third birthday.

Methods

This prospective cohort study considered children with CZS born in maternity hospitals in Maranhão State, Brazil, from March 2015 to September 2018, and they were followed for up to 36 months at the Reference Center for Neurodevelopment, Assistance, and Rehabilitation of Children (NINAR is the Portuguese acronym).

We used a slightly modified case definition of CZS based on that given by França et al. (França et al., 2016). Cases were classified into four categories and all presented physical or imaging findings: (a) confirmed by plaque reduction neutralization test (PRNT 90) > 1:10, which was performed based on a previously published protocol (Baer and Kehn-Hall, 2014), where 94 cases underwent PRNT and 40 were positive; (b) probable laboratory case with positive immunoglobulin-M enzyme-linked immunosorbent assay when PRNT was negative or not performed, with four cases; (c) highly probable clinical case with brain computed tomography (CT) injuries suggestive of CZS and negative results for STORCH (syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex), with 33 cases; and (d) moderately probable clinical case with brain CT damage suggestive of CZS and incomplete or inconclusive results for STORCH, with 33 cases. qRT-PCR (quantitative real-time Polymerase Chain Reaction) for ZIKV was performed for few cases (13) and all were negative.

Brain CT was performed for children up to two years old and the images were analyzed by two radiologists with experience in neuroimaging who were blinded to the laboratory findings. The following abnormalities were considered suggestive of CZS: calcifications, reduction in cerebral parenchyma volume, secondary ventriculomegaly, malformation of cortical development, malformation/hypoplasia of the cerebellum, malformation/hypoplasia of the brain stem, and agenesis/dysgenesis of the corpus callosum (Aragao et al., 2016; Hazin et al., 2016).

Birth data were obtained retrospectively from the medical notes and the child's health card. Follow-up data were obtained at the time of consultations. Clinical data were collected by a senior neuropediatrician. We abstracted data on spasticity, epileptic

seizures, age at first seizure (in months), drug-resistant epilepsy, difficulty sleeping, irritability, dysphagia, and continuous crying. We considered drug-resistant epilepsy when two or more anticonvulsant medication protocols used alone or in combination failed to control seizures in a sustained manner (Kwan et al., 2009). Maternal symptoms of ZIKV virus infection during pregnancy were considered when the mother reported rash or two of the following symptoms: fever, itching, arthralgia/joint swelling, conjunctivitis, and headache. The gestational trimester of maternal infection was categorized as first, second, or third trimester ($n = 83$).

Weight, length, and HC at birth were abstracted from medical notes. Weight, length, and HC at 6, 12, 24, and 36 months were collected by trained personnel following a standardized protocol (de Onis et al., 2004). HC was measured with a nonextensible tape, which was passed around the head and anchored above the eyebrows and over the occiput. Low birth weight was defined as birth weight <2500 g. Preterm birth was defined as <37 completed weeks of gestational age. Data on birth weight were unavailable for three cases and on preterm birth for five cases. Fronto-temporal retraction, craniofacial disproportion, prominent occiput, biparietal depression, and excess nuchal skin were recorded. Arthrogryposis and clubfoot were considered signs of the fetal akinesia deformation sequence.

A trained physiotherapist evaluated the degree of motor impairment for children according to the gross motor function classification system (GMFCS) (Palisano et al., 1997) validated for Brazilian-Portuguese (Hiratuka et al., 2010) into five levels ranging from level I where the child walks without limitations to level V where the child is transported in a manual wheelchair.

A senior ophthalmologist performed ocular examination by biomicroscopy and indirect ophthalmoscopy. The findings were documented with wide-angle fundus photography by using the RetCam Shuttle system (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, USA). The following ophthalmic damages were examined: chorioretinal scarring, retinal pigment mobilization, optic nerve pallor, optic nerve hypoplasia, bilateral retinal alteration, and bilateral optic nerve alteration.

We used the online program INTERGROWTH-21st (Villar et al., 2014) to calculate z-scores for weight, length, and HC according to sex and gestational age at birth. Z-scores more than two standard deviations (2 SD) below the mean for gestational age and sex defined low weight for age, low length for age, and microcephaly at birth. Severe microcephaly was defined as HC z-score >3SD below the mean for gestational age and sex. Microcephaly was considered proportionate when the child also had a low weight for age or low length for age at birth, and disproportionate when the birth weight and length for age were normal (Silva et al., 2018).

Postnatal-onset microcephaly was defined as HC z-score >2 SD below the mean for sex and age. Corrected gestational age was used for preterm children. We used the World Health Organization criteria for classifying weight for age, weight for length, length for age, and HC for age (microcephaly) after birth. These parameters were considered abnormal when >2 SD below the mean for sex and age (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2007, 2006).

Categorical data were described as absolute and relative frequencies. We evaluated the normality of the numerical variables based on their asymmetry, kurtosis, and boxplots. The chi-square test and Fisher's exact test were used to verify associations between microcephaly at birth and other categorical variables. Z-scores were expressed as means and 95% confidence intervals. We used the independent samples *t*-test to compare mean z-scores between the groups with and without microcephaly at birth.

Results

We obtained data on 110 cases of CSZ based on the criteria specified in the methods. In total, 95 cases had their HC at birth

abstracted and two of these had hypertensive hydrocephalus at birth so they were excluded, thereby resulting in 93 cases eligible for analyzing microcephaly at birth. Sixty-one cases (66%) presented with microcephaly at birth whereas 32 (34%) were born without microcephaly. Forty-four (47.3%) of the 93 children were born with severe microcephaly. Among the 32 cases born without microcephaly, 28 (87.5%) developed postnatal-onset microcephaly detected at any follow-up visit, and most (23, 65.6%) presented with severe postnatal-onset microcephaly.

Among the four cases that did not develop microcephaly postnatally, two had positive PRNT results with cortical/subcortical brain calcifications and two were considered highly probable clinical cases. Although they did not develop postnatal-onset microcephaly, two of the four cases exhibited reductions in HC over time.

The case fatality rate was 5.5% (n = 6) up to 36 months of age and the main causes of death were severity of the congenital anomalies due to CZS and pneumonia. Three of the six children had positive PRNT results and three were moderately probable clinical cases. One case had hypertensive hydrocephalus at birth, one was born without microcephaly, and one had severe microcephaly, and the other three had no record of the HC at birth.

Seventy-five percent of the mothers recalled the timing of the symptoms of maternal ZIKV infection during pregnancy. Infection occurred in the first trimester for two-thirds of these mothers

(Table 1). Twenty-two percent of all children had low birth weights and 13.3% were born preterm. Most infants exhibited at least one morphological characteristic associated with CSZ. The most frequent characteristics were craniofacial disproportion (90.6%), frontotemporal retraction (71.7%), prominent occiput (55.7%), and biparietal depression (46.2%). Excess nuchal skin was present in 24.5%. Characteristics associated with the fetal akinesia syndrome were less common, where 9.9% had arthrogryposis and 7.9% presented with clubfoot (Table 1).

Maternal ZIKV infection was most frequently reported in the first trimester of pregnancy among those born with microcephaly (79.2%) compared with those born without microcephaly (46.1%). Prominent occiput ($p < 0.001$), biparietal depression ($p = 0.017$), and excess nuchal skin ($p = 0.012$) were also more frequently observed among those born with microcephaly than those born without (Table 1).

All 108 cases that underwent brain CT imaging presented with an abnormality. The most prevalent abnormalities were brain calcifications (93.5%), ventriculomegaly (88.8%), reduced cerebral parenchyma (85.8%), and malformations of cortical development (78.3%). Cerebellar or brain stem hypoplasia/malformation and agenesis or dysgenesis of the corpus callosum were identified in fewer than 20% of cases. Ventriculomegaly ($p = 0.002$), reduced cerebral parenchyma ($p < 0.001$), malformations of cortical development ($p = 0.047$), and brain stem hypoplasia or

Table 1
Demographic, clinical, and fetal brain disruption sequence phenotype characteristics according to microcephaly at birth among children with congenital Zika syndrome. São Luís, 2016–2018.

Characteristics	Total ^a		Microcephaly at birth (n = 93)				p-Value
			Yes		No		
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Sex (n = 110)							0.853 ^c
M	65	59.1	35	57.4	19	59.4	
F	45	40.9	26	42.6	13	40.6	
Trimester of maternal infection during pregnancy (n = 83) ^b							0.010 ^d
First	55	66.3	38	79.2	12	46.1	
Second	19	22.9	8	16.7	10	38.5	
Third	9	10.8	2	4.2	4	15.4	
Low birth weight (n = 107)							0.187 ^c
No	84	78.5	44	72.1	27	84.4	
Yes	23	21.5	17	27.9	5	15.6	
Preterm birth (n = 105)							0.223 ^c
No	91	86.7	55	90.2	26	81.2	
Yes	14	13.3	6	9.8	6	18.8	
Frontotemporal retraction (n = 106)							0.087 ^c
No	30	28.3	12	20.0	11	36.7	
Yes	76	71.7	48	80.0	19	63.3	
Craniofacial disproportion (n = 106)							0.093 ^d
No	10	9.4	2	3.3	4	13.3	
Yes	96	90.6	58	96.7	26	86.7	
Prominent occiput (n = 106)							<0.001 ^c
No	47	44.3	16	26.7	21	70.0	
Yes	59	55.7	44	73.3	9	30.0	
Biparietal depression (n = 106)							0.017 ^c
No	57	53.8	26	43.3	21	70.0	
Yes	49	46.2	34	56.7	9	30.0	
Excess nuchal skin (n = 106)							0.012 ^d
No	80	75.5	39	65.0	27	90.0	
Yes	26	24.5	21	35.0	3	10.0	
Arthrogryposis (n = 101)							0.488 ^d
No	91	90.1	50	86.2	26	92.9	
Yes	10	9.9	8	13.8	2	7.1	
Clubfoot (n = 101)							0.569 ^d
No	93	92.1	52	89.7	28	93.3	
Yes	8	7.9	6	10.3	2	6.7	

^a 110 children with congenital Zika syndrome were included, where 93 had their head circumference abstracted and lacked hypertensive hydrocephalus at birth.

^b 24 asymptomatic mothers and three others who did not know if they had symptoms attributable to ZIKV infection during gestation were excluded.

^c Chi-square test.

^d Fisher's exact test.

Table 2
Brain computed tomography (CT) findings according to microcephaly at birth among children with congenital Zika syndrome (n = 108). São Luís, 2016–2018.

Brain CT findings	Total ^a		Microcephaly at birth (n = 93)				p-Value
			Yes		No		
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Brain calcification (n = 108)							
No	7	6.5	2	3.3	3	9.4	0.338 ^c
Yes	101	93.5	58	96.7	29	90.6	
Main site of calcifications (n = 100)							0.114 ^c
Cortical/subcortical	69	69.0	40	69.0	21	72.4	
Periventricular	3	3.0	0	0	2	6.9	
Thalamus and basal ganglia/diffuse	28	28.0	18	31.0	6	20.7	
Ventriculomegaly (n = 107)							0.002 ^c
No	12	11.2	1	1.7	7	21.9	
Yes	95	88.8	59	98.3	25	78.1	
Reduced cerebral parenchyma (n = 106)							<0.001 ^b
No	15	14.2	2	3.4	10	31.3	
Yes	91	85.8	57	96.6	22	68.7	
Malformations of cortical development (n = 106)							0.047 ^b
No	23	21.7	7	11.7	9	28.1	
Yes	83	78.3	53	88.3	23	71.9	
Cerebellar hypoplasia or malformation (n = 105)							0.273 ^c
No	85	81.0	45	76.3	28	87.5	
Yes	20	19.0	14	23.7	4	12.5	
Brainstem hypoplasia or malformation (n = 107)							0.045 ^c
No	86	80.4	45	76.3	30	93.7	
Yes	21	19.6	14	23.7	2	6.3	
Agenesis or dysgenesis of the corpus callosum (n = 107)							0.340 ^c
No	99	92.5	57	96.6	29	90.6	
Yes	8	7.5	2	3.4	3	9.4	

^a 110 children with congenital Zika syndrome were included, where 93 had their head circumference abstracted and lacked hypertensive hydrocephalus at birth.

^b Chi-square test.

^c Fisher's exact test.

malformation ($p = 0.045$) were most frequently identified among those born with microcephaly (Table 2).

The characteristics of faciobrachial dystonic seizure (FBDS) were observed in a child who was born with severe microcephaly and presented with moderate brain volume loss, multiple parenchymal calcifications, and malformation of cortical development (Figure 1). A milder phenotype was seen in another child born without microcephaly who had slight brain volume loss, sparse parenchymal calcifications, and small occipital bone prominence (Figure 2).

Among the neurologic abnormalities, spasticity (97%) and epileptic seizures (90.7%) were the most frequent. Difficulty sleeping, irritability, continuous crying, and dysphagia were present in most cases. In 58.8% of cases, the age at first epileptic seizure was <6 months and 60% had drug-resistant epilepsy. Ninety percent of all cases were at GMFCS level V. Drug-resistant epilepsy ($p = 0.016$), spasticity ($p = 0.032$), and continuous crying ($p = 0.014$) were most common among those who presented with microcephaly at birth. Furthermore, the severity of motor disability was significantly higher in those with microcephaly at birth ($p < 0.001$) (Table 3).

Ophthalmic damage was observed in 43.9% of cases and the most frequent findings were in the retina with chorioretinal scar (22.5%) and focal pigmentary mottling (24.5%). Optic nerve abnormalities were also found, where atrophy was detected in 19.4% and hypoplasia in 5.1%. Most damage to the retina and optic nerve was bilateral. Damage to the anterior segment of the eye was observed less frequently (5.1%). Presence of any ophthalmic damage ($p = 0.013$) and bilateral retina damage ($p = 0.045$) were also more frequently diagnosed among those with microcephaly at birth (Table 4). There were no statistically significant differences in the presence and absence of microcephaly at birth for the other conditions listed in Tables 1–4 ($p \geq 0.05$).

The mean weight for age, weight for length, and length for age z-scores tended to decrease slightly from birth to 36 months (Figure 3). However, the mean HC z-scores decreased steeply from -2.83 at birth to -5.71 at 6 months, before remaining nearly stable up to 36 months of age (Supplementary Table 5).

The mean weight for age z-scores were lower at birth and at 12 and 24 months of age for those born with microcephaly (Figure 3A), whereas the mean weight for length differed between the two groups only at birth. Children without microcephaly had a normal mean weight for length whereas those with microcephaly did not, but the curves converged to a value of -1 for both groups over time (Figure 3B). The mean length for age z-scores differed significantly between the two groups at six, 12, and 24 months of age, and consistent decreases in the z-scores were observed in both groups over time (Figure 3C). The mean HC for age z-scores differed at all ages between the two groups. The HC for age z-scores decreased steeply in both groups from -3.77 at birth to -6.39 at 6 months of age among those born with microcephaly, and from -1.03 at birth to -3.84 at 6 months of age among those born without microcephaly. Thus, at 6 months of age, the mean HC for age z-scores of children born without microcephaly were nearly the same as those of children born with microcephaly at birth (Supplementary Table 5) (Figure 3D).

Thirteen percent of cases had a low weight for age and 38.7% had a low length for age at birth (Supplementary Table 6). Among those born with microcephaly, 82% did not have a low gestational age at birth, but they were disproportionate due to their microcephaly. By contrast, 51.9% were disproportionate according to their length at birth, i.e., the length for age at birth was normal but microcephaly was present. Among those born without microcephaly, most were proportionate but 6.2% had a low weight for age and 18.5% had a low length for gestational age at birth. Malnutrition measured by the weight for age z-score increased

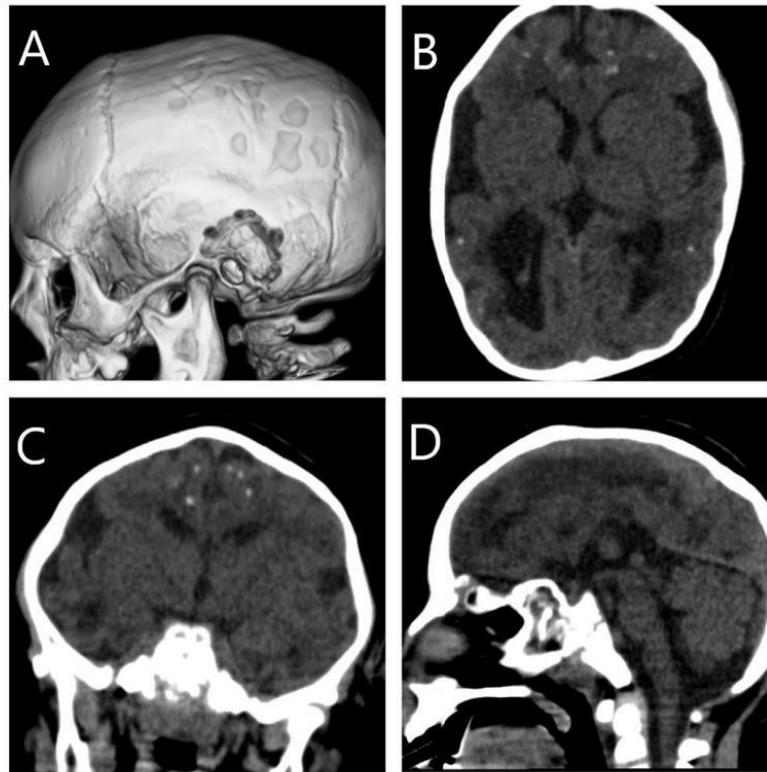


Figure 1. Computed tomography with lateral view of 3D skull reconstruction (A) and multiplanar reformating (B, C and D – axial, coronal and sagittal, respectively) of the brain parenchyma, showing moderate brain volume loss, multiple parenchymal calcifications and malformation of the cortical development. São Luís, 2016–2018.

from 12.9% at birth to 51.6% at 24 months, before remaining stable thereafter. According to the low weight for length values, malnutrition increased from 11.3% at birth to 46.3% at 36 months. At some ages, malnutrition tended to be higher among those born with microcephaly compared with those born without microcephaly (Supplementary Table 6).

The fraction of children with low weight for age increased in both groups over time up to 24 months before then stabilizing, with a higher fraction observed in children born with microcephaly (Figure 4A). The two groups had similar fractions of children with a low weight for length and these fractions both increased over time (Figure 4B). Low length for age remained constant over time but it was higher in the group with microcephaly (Figure 4C). The low HC for age fraction of children born without microcephaly increased greatly during the first 6 months of age (Figure 4D).

Discussion

Most cases of CZS were severe and they exhibited a typical FBDS phenotype (Moore et al., 1990), but some also presented less frequently with a fetal akinesia deformation sequence phenotype (Melo et al., 2016). Almost all (90.7%) presented with convulsions, which appeared more often before the age of six months (Carvalho et al., 2020), and they had severe motor impairment in infancy and early childhood (A. Ventura et al., 2020; Melo et al., 2019). Consequently, most patients were unable to walk or sit without help at an average age of 25.5 years. Ophthalmic damage occurred

in 43.5% and 60% had drug-resistant epilepsy. From birth to six months of age, a sharp reduction was observed in the HC for age z-scores from 3SD to 6SD below the mean, before stabilizing subsequently. Most children exhibited a disproportionate fetal growth pattern where brain growth was disrupted but the femur grew normally (51.9%), with the so-called femur sparing intrauterine growth retardation phenotype (Walker et al., 2019). Approximately half were malnourished at 36 months of age.

It is recognized that microcephaly is one of the components of CZS and that neurologic and ophthalmic damage can occur without microcephaly (van der Linden et al., 2016; Ventura et al., 2016), and it may even be asymptomatic (Oliveira et al., 2020). In our case series, slightly more than one-third (34.4%) were born without microcephaly but nearly all of the cases (87.5%) developed postnatal-onset microcephaly during infancy.

We compared the clinical features, growth, and development among children born with and without microcephaly, where most clinical features did not differ between the two groups. However, children who did not have microcephaly at birth were less likely to be infected in the first trimester of pregnancy. They also tended to have less severe brain CT abnormalities and a lower prevalence of ophthalmic injuries. Furthermore, some of them developed with less severe motor function impairments and they typically presented with normal growth during pregnancy. However, from birth to 6 months of age, their HC for age z-scores decreased sharply from 1SD to 4SD below the mean. The clinical presentation of those born without microcephaly appeared to be less severe

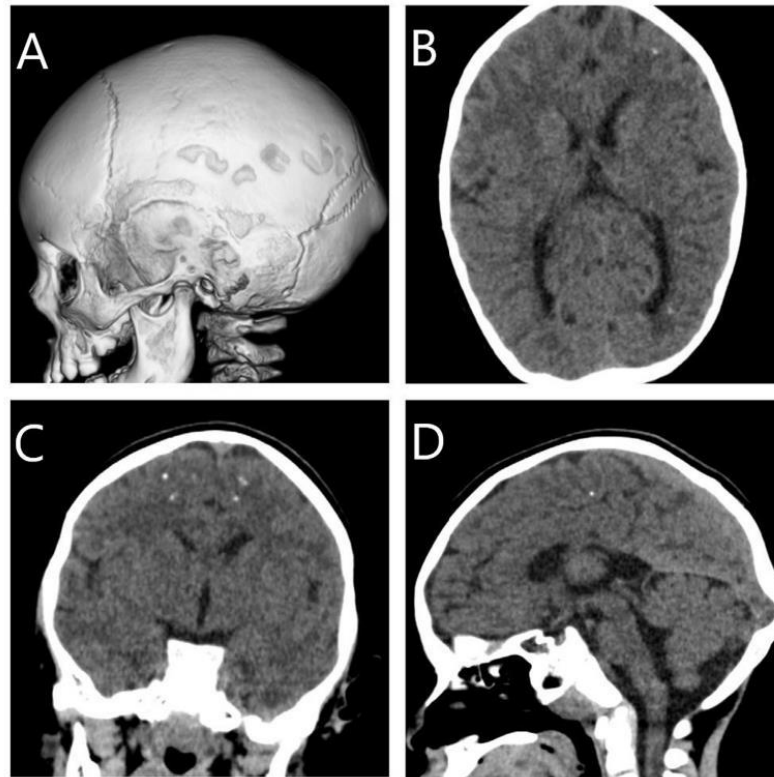


Figure 2. Computed tomography with lateral view of 3D skull reconstruction (A) and multiplanar reformating (B, C and D – axial, coronal and sagittal, respectively) of the brain parenchyma, showing slight brain volume loss, sparse parenchymal calcifications and small occipital bone prominence. São Luís, 2016–2018.

compared with those born with microcephaly, but at around 2 years of age, only 10% of those children born without microcephaly were able to walk without the need for any assistive mobility device and be expected to walk without limitations (GMFCS level I), whereas 6.4% were able to pull to stand on a stable surface and cruise short distances, with a prognosis of walking using a hand-held mobility device (GMFCS level III) at around 2 years of age.

One of the strengths of our study is that the sample size allowed us to detect some differences between the groups born with and without microcephaly. Furthermore, our study is one of the largest clinical series published to date with a longer follow-up duration. However, it also had some limitations. We only included patients who attended a referral center, so it was biased toward the most severe cases. In addition, it was prone to recall bias regarding the timing of ZIKV infection during pregnancy. The attrition rate was high at 36 months (60.9% = 67 out of 110) but we were able to follow 86.4% of cases (95 out of 110) until 24 months. Among the 110 cases, 39% had laboratory confirmation of ZIKV infection. PRNT was performed after 18 months of age, and thus passive transfer of maternal antibodies was highly unlikely to still be present. A positive PRNT can also indicate postnatal exposure to ZIKV but this is unlikely because all cases presented with brain damage or were IgM positive when they had their first consultation with a neuropediatrician in the first months of life. Cross-reactivity with other flaviviruses, especially dengue, is also unlikely because dengue does not produce these clinical outcomes.

In contrast to our expectations, 54 cases (57%) had a negative PRNT result despite presenting with clinical signs and symptoms compatible with CZS, and three of the four cases who had Zika-related IgM had negative PRNT results, thereby strongly suggesting a high false negative rate among the PRNT results. In agreement with our findings, a previous study reported that among 99 mothers who were qRT-PCR positive for ZIKV, only 48.5% were PRNT positive (Ximenes et al., 2019). Therefore, no currently available test can confirm ZIKV infection other than qRT-PCR. Given the high false negative rates with PRNT, CZS mainly requires a clinical diagnosis (Gordon-Lipkin and Peacock, 2019).

Most of the presentations assessed did not differ according to microcephaly at birth. Overall, only clinical, neurologic, brain CT, ophthalmic, and motor function findings related to severe brain damage were worse among those born with microcephaly. The frequency of epileptic seizures did not differ between those with or without microcephaly at birth, but drug-resistant epilepsy was most frequent among infants born with microcephaly. Infants without microcephaly at birth presented with normal HC for age z-scores and were born without intrauterine growth restriction but their HC for age z-scores decreased greatly at 6 months of age, where they reached values close to those of infants with microcephaly at birth and nearly all developed microcephaly postnatally. By contrast, the HC for age z-scores of infants with microcephaly also decreased greatly from birth to 6 months of age but they stabilized subsequently. These great declines in the HC

Table 3
Clinical features and gross motor function according to microcephaly at birth among children with congenital Zika syndrome. São Luís, 2016–2018.

Clinical features	Microcephaly at birth (n = 93)						p-Value
	Total ^a		Yes		No		
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Spasticity (n = 101)							0.032 ^d
No	3	3.0	0	0.0	3	10.7	
Yes	98	97.0	58	100	25	89.3	
Epileptic seizures (n = 108)							0.220 ^d
No	10	9.3	3	4.9	4	12.9	
Yes	98	90.7	58	95.1	27	87.1	
Age at first epileptic seizures (n = 97)							0.956 ^c
<6 months	57	58.8	34	58.6	16	59.3	
≥6 months	40	41.2	24	41.4	11	40.7	
Drug-resistant epilepsy (108)							0.016 ^c
No	43	40.0	17	27.9	17	53.1	
Yes	65	60.0	44	72.1	15	46.9	
Difficulty sleeping (n = 101)							0.918 ^c
No	25	24.8	13	22.4	6	21.4	
Yes	76	75.2	45	77.6	22	78.6	
Irritability (n = 101)							0.281 ^c
No	35	34.7	18	31.0	12	42.9	
Yes	66	65.3	40	69.0	16	57.1	
Dysphagia (n = 101)							0.064 ^c
No	42	41.6	19	32.8	15	53.6	
Yes	59	58.4	39	67.2	13	46.4	
Continuous crying (n = 101)							0.014 ^c
No	41	40.6	19	32.8	17	60.7	
Yes	60	59.4	39	67.2	11	39.3	
Gross motor function classification system (GMFCS) ^b (n = 102)							<0.001 ^d
I	3	2.9	0	0.0	3	9.7	
II	0	0	0	0.0	0	0.0	
III	2	2.0	0	0.0	2	6.4	
IV	5	4.9	0	0.0	4	12.9	
V	92	90.2	56	100.0	22	71.0	

^a 110 children with congenital Zika syndrome were included, where 93 had their head circumference abstracted and lacked hypertensive hydrocephalus at birth.

^b GMFCS: Level I, walks without limitations; II, walks with limitations; III, walks using a hand-held mobility device; IV, self-mobility with limitations and may use powered mobility; V, transported in a manual wheelchair.

^c Chi-square test.

^d Fisher's exact test.

Table 4
Ophthalmic injuries according to microcephaly at birth among children with congenital Zika syndrome. São Luís, 2016–2018.

Ophthalmic injuries	Microcephaly at birth (n = 93)						p-Value
	Total ^a		Yes		No		
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Any ophthalmic damage (n = 98)							0.013 ^b
No	55	56.1	28	49.1	21	77.8	
Yes	43	43.9	29	50.9	6	22.2	
Damage to the anterior segment of the eye (n = 98)							0.241 ^c
No	93	94.9	56	98.2	25	92.6	
Yes	5	5.1	1	1.8	2	7.4	
Chorioretinal scar (n = 98)							0.098 ^c
No	76	77.5	40	70.2	24	88.9	
Yes	22	22.5	17	29.8	3	11.1	
Focal pigmentary retinal mottling (n = 98)							0.100 ^c
No	74	75.5	41	71.9	24	88.9	
Yes	24	24.5	16	28.1	3	11.1	
Optic nerve atrophy (n = 98)							0.567 ^c
No	79	80.6	45	78.9	23	85.2	
Yes	19	19.4	12	21.1	4	14.8	
Optic nerve hypoplasia (n = 98)							0.542 ^c
No	93	94.9	56	98.2	26	96.3	
Yes	5	5.1	1	1.8	1	3.7	
Bilateral retina damage (n = 98)							0.045 ^c
No	77	78.6	41	71.9	25	92.6	
Yes	21	21.4	16	28.1	2	7.4	
Bilateral optic nerve damage (n = 84)							0.208 ^c
No	80	81.6	46	80.7	25	92.6	
Yes	18	18.4	11	19.3	2	7.4	

^a 110 children with congenital Zika syndrome were included, where 93 had their head circumference abstracted and lacked hypertensive hydrocephalus at birth.

^b Chi-square test.

^c Fisher's exact test.

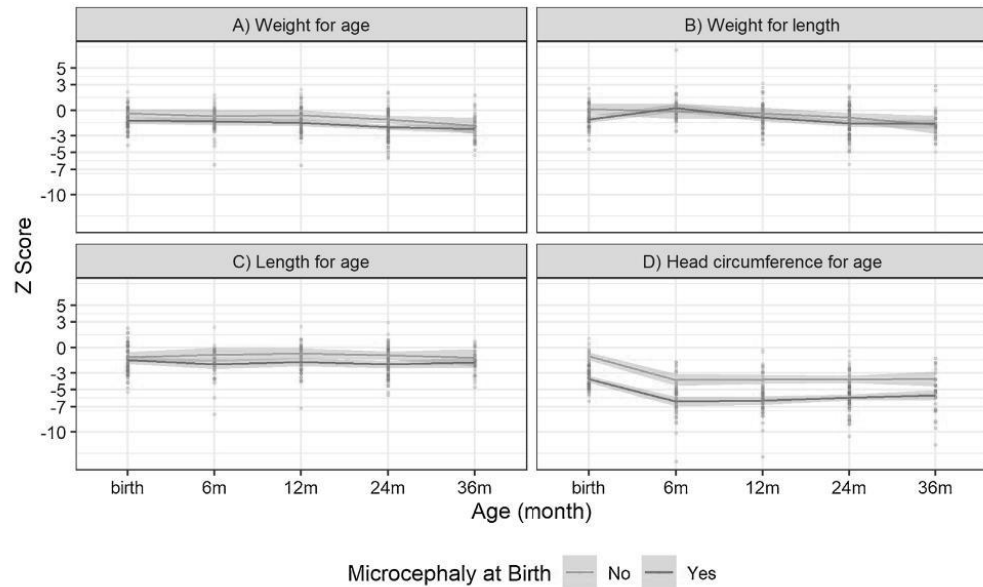


Figure 3. Z-scores at birth and 6, 12, 24, and 36 months of age for weight for age, weight for length, length for age, and head circumference for age in children with congenital Zika syndrome with microcephaly (red) or without microcephaly (blue) at birth. São Luís, 2016–2018. Blue and red lines represent mean values, and shaded areas denote 95% confidence intervals.

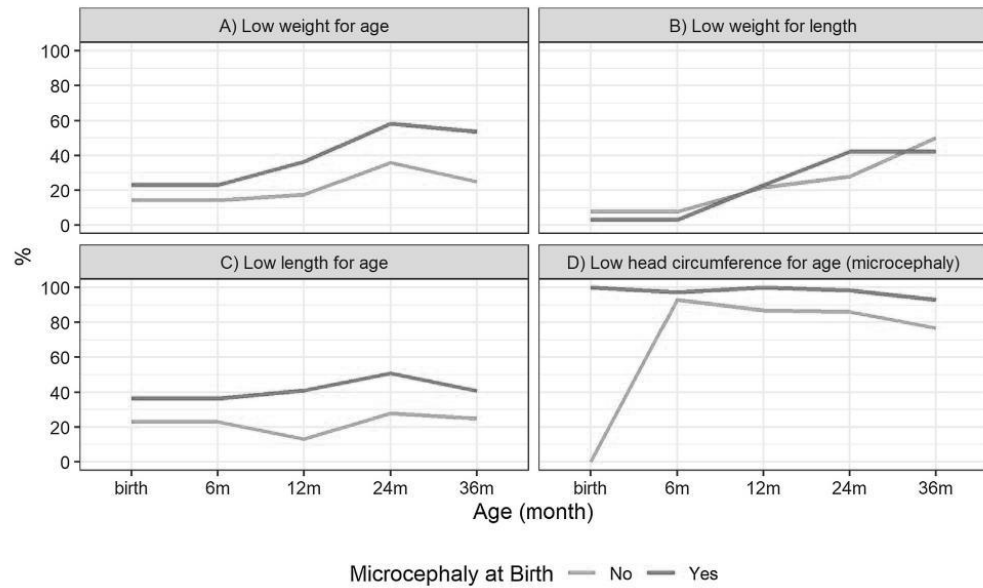


Figure 4. Fraction of children (%) with congenital Zika syndrome at birth and 6, 12, 24, and 36 months of age with low weight for age, low weight for length, low length for age, and low head circumference for age with microcephaly (red) or without microcephaly (blue) at birth. São Luís, 2016–2018.

for age z-scores might suggest persistent ZIKV infection (Aid et al., 2017; Bhatnagar et al., 2017), continuing inflammation after birth (Lima et al., 2019; de Oliveira et al., 2019), or that the effect of neuroprogenitor cell destruction became more apparent over

time because the brain parenchyma that develops from these cells increases in unaffected infants but not in Zika-affected infants. The stabilization of the HC for age z-scores in both groups at 6 months of age, although at lower levels in infants with

microcephaly, indicates that the damage associated with ZIKV might not continue after that period. Somatic growth was also compromised (Adachi et al., 2019; Prata-Barbosa et al., 2019), where the mean weight for age, weight for length, and length for age z-scores decreased slightly from birth to 36 months and they tended to be lower among children born with microcephaly at some ages. Almost 50.0% of cases developed malnutrition at 36 months of age.

In conclusion, a severe phenotype characterized by microcephaly at birth and FBDS was present in most children. However, another milder phenotype without microcephaly at birth was also evident. CZS children born without microcephaly were equally affected by most of the conditions described as those born with microcephaly. The only main difference observed was in terms of GMFCF. Children born with microcephaly had much worse motor development than children born without microcephaly, which can probably be explained by the damage caused to the brain during crucial in utero developmental stages. Most children born without microcephaly tended to develop postnatal-onset microcephaly and some of the original differences between the groups tended to dissipate with age.

Ethical approval

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Maranhão for opinion number 1510315. All mothers or guardians signed a written consent form.

Declaration of interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

This study was supported by the Department of Science and Technology of the Brazilian Ministry of Health, Maranhão State Health Secretariat, National Council for Scientific and Technological Development (CNPq is the Portuguese acronym, grant 440573/2016-5), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES is the Portuguese acronym, grant 88881.130813/2016-01), and the Foundation for the Support of Research and Scientific and Technological Development of Maranhão (FAPEMA is the Portuguese acronym, grant PPSUS-05963/16).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.072>.

References

- A. Ventura P, C. Lage M-L, L. de Carvalho A, S. Fernandes A, B. Taguchi T, Nascimento-Carvalho CM. Early gross motor development among Brazilian children with microcephaly born right after Zika virus infection outbreak. *J Dev Behav Pediatr* 2020;41:134–40.
- Adachi K, Romero T, Nielsen-Saines K, Pone S, Aibe M, Barroso de Aguiar E, et al. Early clinical infancy outcomes for microcephaly and/or SGA Zika-exposed infants. *Clin Infect Dis* 2019;112:211–2.
- Aid M, Abbink P, Larocca RA, Boyd M, Nityanandam R, Nanayakkara O, et al. Zika virus persistence in the central nervous system and lymph nodes of Rhesus monkeys. *Cell* 2017;169:610–620.e14.
- Aragao MDFV, Van Der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Da Silva PS, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016;353:1–10.
- Aragao MFVV, Holanda AC, Brainer-Lima AM, Petribu NCL, Castillo M, Van Der Linden V, et al. Nonmicrocephalic infants with congenital Zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: how large is the Zika virus “iceberg”? *Am J Neuroradiol* 2017;38:1427–34.
- Baer A, Kehn-Hall K. Viral concentration determination through plaque assays: using traditional and novel overlay systems. *J Vis Exp* 2014;93:e52065.
- Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, Reagan-Steiner S, Emias Y, Estetter LBC, et al. Zika virus RNA replication and persistence in brain and placental tissue. *Emerg Infect Dis* 2017;23:405–14.
- Cardoso TF, Santos RS Dos, Corrêa RM, Campos JV, Silva RDB, Tobias CC, et al. Congenital Zika infection: neurology can occur without microcephaly. *Arch Dis Child* 2019;104:199–200.
- Carvalho A, Brites C, Mochida G, Ventura P, Fernandes A, Lage ML, et al. Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. *Brain Dev* 2019;41:587–94.
- Carvalho MDCG, Ximenes RAA, Montarroyos UR, Silva PFS, Andrade-Valença LPA, Eickmann SH, et al. Early epilepsy in children with Zika-related microcephaly in a cohort in Recife, Brazil: characteristics, electroencephalographic findings, and treatment response. *Epilepsia* 2020;61:509–18.
- del Campo M, Feitosa IML, Ribeiro EM, Horovitz DDG, Pessoa ALS, França GVA, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A* 2017;173:841–57.
- de Oliveira DN, Lima EQ, Melo CFOR, Delafiori J, Guerreiro TM, Rodrigues RGM, et al. Inflammation markers in the saliva of infants born from Zika-infected mothers: exploring potential mechanisms of microcephaly during fetal development. *Sci Rep* 2019;9:13606.
- de Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull* 2004;25:S27–36.
- da Silva AAM, Ganz JSS, Sousa P da S, Doriquri MJR, Ribeiro MRC, Branco M dos RFC, et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1953–6.
- França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016;388:891–7.
- Gordon-Lipkin E, Peacock G. The spectrum of developmental disability with Zika exposure. *J Dev Behav Pediatr* 2019;40:387–95.
- Hazin AN, Poretti A, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, et al. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. *N Engl J Med* 2016;374:2193–5.
- Hiratuka E, Matsukura TS, Pfeifer LL. Cross-cultural adaptation of the Gross Motor Function Classification System into Brazilian-Portuguese (GMFCS). *Rev Bras Fisioter* 2010;14:537–44.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009;51:1069–77.
- Lebov JF, Arias JF, Balmaseda A, Britt W, Cordero JF, Galvão LA, et al. International prospective observational cohort study of Zika in infants and pregnancy (ZIP study): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19:1–10.
- Lima MC, de Mendonça LR, Rezende AM, Carrera RM, Anibal-Silva CE, Demers M, et al. The transcriptional and protein profile from human infected neuroprogenitor cells is strongly correlated to Zika virus microcephaly cytokines phenotype evidencing a persistent inflammation in the CNS. *Front Immunol* 2019;10:1928.
- Melo A, Gama GL, Da Silva Júnior RA, De Assunção PL, Tavares JS, Da Silva MB, et al. Motor function in children with congenital Zika syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2019;62:221–6.
- Melo AS de O, Aguiar RS, Amorim MMR, Arruda MB, Melo F de O, Ribeiro STC, et al. Congenital Zika virus infection beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol* 2016;73:1407–16.
- Meneses JDA, Ishigami AC, De Mello LM, De Albuquerque LL, De Brito CAA, Cordeiro MT, et al. Lessons learned at the epicenter of Brazil's congenital Zika epidemic: evidence from 87 confirmed cases. *Clin Infect Dis* 2017;64:1302–8.
- Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Da Fonseca EB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr* 2017;171:288–95.
- Moore CA, Weaver DD, Bull MJ. Fetal brain disruption sequence. *J Pediatr* 1990;116:383–6.
- Oliveira JV, Carvalho TCX, Giovanetti M, Jesus JG, Santos CS, Pessoa LB, et al. Neonatal surveillance for congenital Zika infection during the 2016 microcephaly outbreak in Salvador, Brazil: Zika virus detection in asymptomatic newborns. *Int J Gynecol Obstet* 2020;148:9–14.
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214–23.
- Prata-Barbosa A, Martins MM, Guastavino AB, Cunha AJLda, Prata-Barbosa A, Martins MM, et al. Effects of Zika infection on growth. *J Pediatr (Rio J)* 2019;95:30–41.
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59–62.
- Silva AA, Barbieri MA, Alves MT, Carvalho CA, Batista RF, Ribeiro MR, et al. Prevalence and risk factors for microcephaly at birth in Brazil in 2010. *Pediatr Infect Dis* 2018;141:e20170589.
- van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior H van der L, Filho ELR, et al. Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth – Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1343–8.

T.B. Cavalcante, M.R.C. Ribeiro, P.S. Sousa et al.

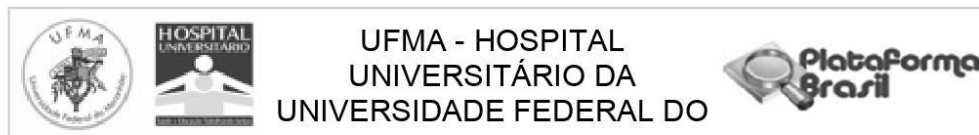
International Journal of Infectious Diseases 105 (2021) 399–408

- Ventura CV, Maia M, Dias N, Ventura LO, Belfort R. Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly. *Lancet* 2016;387:2502.
- Villar J, Cheikh Ismail L, 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;384:857–68.
- Walker CL, Little M-TE, Roby JA, Armistead B, Gale M, Rajagopal L, et al. Zika virus and the nonmicrocephalic fetus: why we should still worry. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:45–56.
- WHO 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.

- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
- Ximenes RA de A, Miranda-Filho D de B, Brickley EB, Montarroyos UR, Martelli CMT, Araújo TVB de, et al. Zika virus infection in pregnancy: establishing a case definition for clinical research on pregnant women with rash in an active transmission setting. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007763.

T. B. Cavalcante is a doctoral student on the Postgraduate Program at Public Health, Federal University of Maranhão, Maranhão, Brazil. Her primary research interests are Zika virus infection, epidemiology, and nursing research.

ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



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: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
FUNDAÇÃO DE AMPARO A 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: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

Brasil revelou picos sazonais não detectados de microcefalia pelo menos desde 2012 e uma tendência de aumento de casos graves que se iniciou em 2013. Neste período, 16208 neonatos tiveram o perímetro cefálico medido e a incidência variou de 2 a 8% de acordo com o critério utilizado (DE ARAÚJO et al., 2016). São necessários estudos que possam estimar a prevalência/incidência de microcefalia em recém-nascidos que possam avaliar o potencial de dano em nível populacional. Em 1 de fevereiro de 2016 a OMS declarou como Emergência de Saúde Pública Internacional a suspeita relação causal entre o vírus Zika e microcefalia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). A partir de dados da epidemia ocorrida pelo vírus Zika na Polinésia Francesa, o risco de microcefalia nos fetos de gestantes infectadas pelo vírus no primeiro trimestre da gravidez foi estimado em modelos matemáticos em 9,5 por 1000, ou aproximadamente 1%, com risco relativo de 53. O modelo também é compatível com infecção congênita no segundo e terceiro trimestre, com risco mais baixo. Durante a epidemia, que durou 23 meses, 66% da população foi infectada. Assim, mesmo que o risco de microcefalia seja baixo, o risco atribuível populacional durante epidemias é alto, pelo grande número de infectados. Cinco dos oito casos de microcefalia identificados terminou em abortamento. Os seguintes sintomas foram mais observados na infecção pelo vírus Zika: exantema maculopapular, febre > 38,5C, conjuntivite, artralgia, mialgia, cefaleia (CAUCHEMEZ et al., 2016). A microcefalia tem sido associada com doenças neurológicas graves, como epilepsia e retardo intelectual (ASHWAL et al., 2009). O vírus Zika tem capacidade de atravessar a barreira placentária, possui características neurotrópicas e as evidências acumuladas sugerem que o mesmo causa anomalias congênitas (LAZEAR; STRINGER; DE SILVA, 2016). As alterações cerebrais descritas como associadas ao vírus Zika são atrofia cortical/subcortical, dilatação ventricular, calcificações intracranianas principalmente na áreas periventriculares, no parênquima, no tálamo e gânglios da base, agenesia do corpo caloso e do verme, alargamento da cisterna magna, além de migração neuronal anormal (lisencefalia, paquigiria)(OLIVEIRA MELO et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016). Anormalidades oculares graves como lesões retinianas, mas especificamente na região macular, caracterizadas por pigmentação anormal e atrofia coriorretiniana também foram descritas em crianças nascidas com microcefalia (VENTURA et al., 2016) .A presença de calcificações cerebrais sugere infecção intrauterina. Entretanto o dano grave observado nos casos de infecção congênita pelo vírus Zika no cerebelo, tronco cerebral e tálamo é raramente associado a outra infecção congênita conhecida. As imagens se parecem com aquelas causadas pelo CMV (Citomegalovírus), entretanto, com um padrão mais destrutivo. Não são observados os nódulos característicos da toxoplasmose congênita COFRE,2016).

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

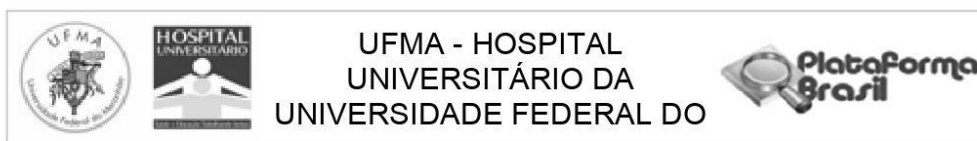
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

Revisão de 35 casos de microcefalia possivelmente associados ao vírus Zika mostrou que 74% das mães apresentaram exantema, sendo 57% no primeiro trimestre, 71% dos bebês tinham perímetro cefálico < 3 SD, 49% tinham anormalidade ao exame neurológico e todos os que fizeram exame de imagem tinham alterações. Além disso, 31% tinham excesso de pele no crânio e 11% apresentavam artrogrípese (SCHULER-FACCINI et al., 2016). Outra questão importante a ser estudada é a resposta imune à infecção pelo Zika vírus. Como se trata de uma doença emergente, ainda se sabe muito pouco sobre isto. Quicke et al. (2016) apontaram que durante a infecção, macrófagos presentes na placenta (Hofbauer cells), são ativados e produzem Interferons, bem como outras citocinas pró inflamatórias. Provavelmente, quando as células são infectadas com vírus, o mesmo é reconhecido pelos receptores de reconhecimento padrão, presente na membrana das células hospedeiras, sendo então desencadeada uma resposta imune inatacentuada, que tem função de controlar a replicação viral. Após esse processo, inicia-se a cascata de sinalização molecular intracelular, culminando com a produção das citocinas inflamatórias, em especial, Interferon. Este perfil de resposta, por muitas vezes pode estar associado à concomitante produção de anticorpos específicos para o vírus, contudo, isto ainda não é considerado um padrão real. Lanciotti et al. (2007) realizaram um estudo com pacientes da Micronésia em fases distintas da infecção, mostrando que na fase aguda (menos de dez dias) estes indivíduos não apresentavam concentrações detectáveis de IgG, somente de IgM e apenas pacientes infectados há mais tempo e sintomáticos apresentavam IgG. Resultados como este, também foram relatados pela Organização Mundial de Saúde em 2015, destacando a correlação da fase clínica com a resposta humoral. Vale ressaltar, que este trabalho associou a produção de anticorpos específicos, a cepa de vírus encontrado na amostra (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015). De fato, os achados a respeito da resposta imunológica desenvolvida durante e após o período agudo, são ainda bastante controversos, como por exemplo, a respeito dos tipos de citocinas inflamatórias. Neste caso destacamos os interferons (BAYER et al., 2016), que têm sido descritos por sua variação relacionada à fase clínica, além de dirigir a participação de uma vasta população celular incluindo os macrófagos, e o aumento dos títulos de anticorpos IgG ou IgM envolvidos neste processo. Baseados nos escassos trabalhos relatando a relação da resposta imune inata, em especial, dos macrófagos na sintomatologia associada a infecção por Zika vírus na mãe e concomitante na sua capacidade de transmitir ao feto, faz-se necessária a investigação do perfil imune celular, bem como o perfil de citocinas inflamatórias tanto nas mães quanto nos bebês sintomáticos e ainda a correlação destes marcadores com as concentrações séricas de IgM e IgG. Necessário ainda,

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

estabelecer parâmetros que permitam traçar um possível fator imunológico preditivo de gravidade de doença. Como a detecção da infecção congênita pelo vírus Zika ainda é recente, há ainda poucos artigos publicados descrevendo características antropométricas, sinais e sintomas, resposta imunológica, quadro radiológico e evolução nos primeiros meses de bebês que nasceram com microcefalia e/ou com alterações cerebrais compatíveis com síndrome congênita possivelmente associada ao vírus Zika. Em conclusão, o vírus Zika parece ter um tropismo pelo cérebro fetal, mas até agora o amplo espectro clínico de sintomas associados à infecção congênita pelo vírus não foi adequadamente caracterizado (LAZEAR; STRINGER; DE SILVA, 2016). Relato recente sugere que a infecção materna pelo Zika vírus ocorrida em qualquer trimestre leva a alterações fetais (BRASIL et al., 2016) mas não se sabe se nos casos de maior gravidade a infecção ocorreu no primeiro trimestre. A febre de chikungunya é uma arbovirose transmitida pelos vetores *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus* (STAPLES; BREIMAN; POWERS, 2009), o primeiro responsável pela transmissão em áreas urbanas e o segundo em áreas rurais (WHO, 2008). Causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), um vírus RNA identificado na Tanzânia, durante uma epidemia (WHO, 2008). Sua taxa de mortalidade é baixa (0,4%) (PRESTI; LAI; CELLA; ZEHENDER CICOZZI, 2014), mas apresenta-se como uma doença epidêmica com elevada morbidade pela artralgia debilitante (BRASIL, 2015). Ocorre principalmente em países dos continentes africano e asiático, mas nas últimas décadas os vetores se disseminaram para a Europa e Américas (WHO, 2016). Os primeiros casos autóctones de febre de Chikungunya no Brasil foram confirmados nos municípios de Oiapoque, na região Norte, e de Feira de Santana, no Nordeste brasileiro, em setembro de 2014, com identificação dos genótipos CHIKV asiáticos e East-Central-South-African (ECSA) (NUNES et al., 2015). Em 2015, foram notificados 20.661 casos autóctones suspeitos de CHIKV, sendo registrados três óbitos de indivíduos com idade avançada e histórico de doenças crônicas preexistentes (BRASIL, 2016a). No Maranhão, epidemias de CHIKV e ZIKV tem preocupado os órgãos gestores de políticas públicas de saúde. Segundo o Ministério da Saúde, até a semana 23 de 2016 com base nos casos notificados, a incidência de ZIKV foi 41,1 por 100.000 em 2016, enquanto a de CHIKV foi de 1,3 por 100.000 em 2015 e de 98,7 por 100.000 em 2016 (BRASIL, 2016b). Ademais, em razão da coexistência de epidemias e da semelhança de sinais e sintomas de ZIKV e CHIKV, é grande a possibilidade de erros de diagnóstico, que levaria à notificação de casos de CHIKV como se fossem casos de ZIKV ou vice-versa. Além disso, a subnotificação é elevada, quer pela não acessibilidade aos exames sorológicos que têm disponibilidade limitada, quer pelo

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

quadro leve que o ZIKV causa, resultando em menor busca por serviços de saúde, ou por outros motivos. Tendo em vista que cerca de 80% dos casos de febre pelo vírus ZIKV e de 35% dos casos de febre pelo vírus CHIKV são assintomáticos, é importante medir a carga destas doenças a partir de sua prevalência e a melhor maneira de medir isto é realizando-se inquérito populacional. Esta medida é importante também para se conhecer o percentual de susceptíveis remanescentes e se poder projetar em modelos matemáticos a carga provável desta doença nos anos futuros próximos. Além disso, medindo-se a carga da doença na gravidez, podem-se realizar estimativas da taxa de transmissão vertical do ZIKV e do número provável de casos de síndrome congênita pelo ZIKV nos anos subsequentes,

baseando-se na taxa de fecundidade, susceptíveis remanescentes e casos notificados de síndrome congênita pelo ZIKV. Ainda se conhece pouco sobre os padrões espaciais e temporais de disseminação vetor *Aedes aegypti*. Nesse contexto, pesquisas são relevantes para conhecer a realidade dos locais em que se encontram os focos do mosquito transmissor, sendo fundamental para a realização de intervenções e efetivas ações para o seu controle. As técnicas de análise espacial têm sido utilizadas pela epidemiologia, permitindo a realização de estudos da distribuição espacial de agravos, doenças e situações de riscos,

possibilitando a detecção de áreas vulneráveis, conhecer mais detalhadamente os padrões das condições de saúde de uma população bem como evidenciar disparidades (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2014). Poucos estudos investigaram CHIKV e ZIKV em conjunto (LOPES et al., 2014; CHAVES et al., 2015; VASCONCELOS, 2015; POLETTI; SOUSA; SAMPAL, 2016), sendo assim os resultados oriundos da presente pesquisa poderão trazer contribuições relevantes para o desenvolvimento de novas ações e estratégias de controle dessas epidemias. Vários fatores têm contribuído para a emergência e disseminação de CHIKV e ZIKV. Evidencia-se a distribuição global dos vetores potenciais dessas doenças, que exige esforços de vigilância e controle. Estudos de distribuição destas doenças no espaço e no tempo são importantes para se entender os seus padrões de disseminação e podem assim, orientar estratégias de controle (AZEVEDO et al., 2015; GALATI et al., 2015).

Hipótese: Ainda se conhece pouco sobre os padrões espaciais e temporais de disseminação vetor *Aedes aegypti*.

Metodologia Proposta:

O presente projeto, de abordagem quantitativa, tem a intenção de esclarecer alguns aspectos da

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

epidemia de infecção congênita pelo vírus Zika que se estabeleceu no país a partir de 2015. A pesquisa abrangerá três estudos: 1) a avaliação da resposta inflamatória em crianças com síndrome congênita, infecção congênita assintomática e sem infecção congênita pelo Zika vírus e em indivíduos IgG reagentes para Zika vírus e Chikungunya; 2) a realização de um inquérito domiciliar por amostragem de conglomerados para se estimar a prevalência da infecção pelos vírus ZIKV e CHIKV na população da Ilha do Maranhão; 3) análise espacial e temporal dos casos notificados de CHIKV, ZIKV, microcefalia e outras alterações congênitas do sistema nervoso central (SNC) e dos índices de infestação do *Aedes aegypti* no estado do Maranhão. Trata-se de um estudo ecológico, de dados secundários, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), no qual se pretende mediante a utilização de geotecnologias ampliar o entendimento da dinâmica dessas doenças.

Metodologia de Análise de Dados

O presente projeto, de abordagem quantitativa, tem a intenção de esclarecer alguns aspectos da epidemia de infecção congênita pelo vírus Zika que se estabeleceu no país a partir de 2015. A pesquisa abrangerá três estudos: 1) a avaliação da resposta inflamatória em crianças com síndrome congênita, infecção congênita assintomática e sem infecção congênita pelo Zika vírus e em indivíduos IgG reagentes para Zika vírus e Chikungunya; 2) a realização de um inquérito domiciliar por amostragem de conglomerados para se estimar a prevalência da infecção pelos vírus ZIKV e CHIKV na população da Ilha do Maranhão; 3) análise espacial e temporal dos casos notificados de CHIKV, ZIKV, microcefalia e outras alterações congênitas do sistema nervoso central (SNC) e dos índices de infestação do *Aedes aegypti* no estado do Maranhão. Trata-se de um estudo ecológico, de dados secundários, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), no qual se pretende mediante a utilização de geotecnologias ampliar o entendimento da dinâmica dessas doenças..

PRIMEIRO ESTUDO: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA, INFECÇÃO CONGÊNITA ASSINTOMÁTICA E SEM INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS E EM INDIVÍDUOS IgG REAGENTES PARA ZIKA VÍRUS E CHIKUNGUNYA Serão realizados exames laboratoriais em

imunologia, com coleta de sangue de 5ml em bebês e 20ml nas mães, por punção venosa em

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Telefone: (98)2109-1250

Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

tubos Vacutainer® com anticoagulante EDTA. O material colhido será enviado ao Laboratório de Imunofisiologia (UFMA). Este material será processado para obtenção das PBMC e do plasma; Serão realizadas culturas com monócitos humanos in vitro: nos ensaios in vitro, será investigada a capacidade dos macrófagos das mães e dos bebês polarizarem para M1 ou M2. Assim sendo, após cada um dos ensaios de infecção in vitro, o sobrenadante será colhido para realização das dosagens de produtos secretórios dos macrófagos e então, eles serão obtidos e submetidos as marcações com anticorpos para avaliação fenotípica; Para obtenção dos monócitos humanos o sangue será diluído com solução fisiológica e colocado sobre o mesmo volume de Ficoll-Paque PLUS para separação das células monocleares de sangue periférico (PBMC) que serão ressuspensas em meio RPMI 1640 (Sigma) suplementado com 2 mM de L-glutamina (Sigma), 1% de estreptomicina (100 g/mL, Merck), penicilina G (100 U/mL, Sigma) e 10% de soro fetal bovino (Sigma) e colocadas em cultura por duas horas para aderência dos monócitos; Será realizada citometria de fluxo para avaliação fenotípica geral, as PBMC (1x10⁶/mL) serão ressuspensas em 100 L de PBS e transferidas para uma placa de fundo redondo, marcadas com os anticorpos específicos e incubadas a 4°C por 15 minutos. Serão montados 4 painéis de marcação com os seguintes anticorpos monoclonais conjugados com fluorocromos: anti-CD3 e anti-Ly6C conjugados com FITC; anti-CD28, anti-IA-IE e anti-CD49b conjugados com PE e anti-CD4, anti-CD8 e anti-NK1.1 conjugados com PerCP; anti-CD86 conjugado com PE-Cy7 (BD Biosciences- Pharmingen). As amostras serão adquiridas em citômetro de fluxo FACSCalibur (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA) e os dados analisados com o programa FlowJo-vX (TreeStar). Para caracterização dos perfis congênita pelo Zika vírus esperado para os próximos anos a partir dos suscetíveis remanescentes. No inquérito sorológico para detecção da prevalência de anticorpos IgG para Zika vírus e Chikungunya será possível mensurar a magnitude da epidemia. Será possível conhecer os padrões de distribuição espacial e temporal dos vírus Zika e Chikungunya, da microcefalia e do índice de infestação pelo Aedes aegypti. Saberemos também como se dá a percepção da síndrome congênita pelo Zika vírus pelos pais e familiares. Tudo isto será importante para o dimensionamento de políticas públicas de combate e enfrentamento das epidemias pelos vírus Zika e Chikungunya.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar a síndrome congênita pelo Zika vírus e soroprevalência, distribuição espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no estado do Maranhão.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

Objetivos Secundários:

- Confirmar laboratorialmente casos prováveis de síndrome congênita pelo ZIKV;
- Avaliar a resposta inflamatória em crianças com síndrome congênita, infecção congênita assintomática e sem infecção congênita pelo ZIKV;
- Estimar a prevalência de manifestações oftalmológicas, descrever essas alterações e acompanhar o desenvolvimento visual das crianças com síndrome congênita pelo ZIKV e com infecção congênita assintomática pelo ZIKV;
- Realizar inquérito populacional domiciliar por amostragem para estimar as prevalências de anticorpos IgG contra os vírus ZIKV e CHIKV na ilha do Maranhão;
- Comparar a resposta inflamatória para ZIKV e CHIKV em indivíduos IgG reagentes sintomáticos e assintomáticos com os IgG não reagentes;
- Realizar análise espacial e temporal dos casos notificados de CHIKV, ZIKV, microcefalia e outras alterações congênitas do sistema nervoso central (SNC) e dos índices de infestação do *Aedes aegypti* no estado do Maranhão, no período de 2015 a 2016.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas. Reiteramos que o estudo não apresenta nenhum risco físico, posto que os exames clínicos realizados serão feitos por profissionais qualificados e fazem parte da rotina de acompanhamento de crianças. A coleta de sangue pode causar algum desconforto, mas tomaremos todos os cuidados para que isso não ocorra. Entretanto, se você, em qualquer momento da pesquisa, se sentir desconfortável em participar, poderá interromper a participação, se assim desejar

Benefícios:

Há benefícios em participar deste estudo. A sua participação e de seu bebê ajudarão entender o recente fenômeno de muitos casos de microcefalia em recém-nascidos, filhos de mães infectadas pelo vírus Zika. Conhecer os fatores que podem favorecer o nascimento de um bebê com microcefalia poderá ajudar você e outras famílias, em futuras gestações, ou outras pessoas que possam vir a ter risco de microcefalia pelo vírus Zika. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento, mas sem identificar sua participação no estudo. Além disso, ainda poderá contribuir com novas estratégias para o combate às consequências do grave

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

problema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Protocolo relevante considerando a possibilidade de monitoramento de microcefalia em recém-nascidos para poder acompanhar a dinâmica da síndrome congênita pelo Zika vírus em tempo real. Será feita comparação com a prevalência de microcefalia nestes mesmos hospitais em período anterior sem epidemia (dados disponíveis da coorte de nascimentos de São Luís de 2010 (projeto BRISA). Será feito estudo qualitativo para compreender a percepção dos pais e das famílias das crianças com síndrome congênita pelo ZIKV sobre a doença e conhecer as formas de enfrentamento por eles utilizadas. Será realizado inquérito de base populacional utilizando amostragem por conglomerados para medir a soroprevalência de anticorpos IgG para estes dois vírus. Será ainda estudado a dinâmica espacial e temporal da microcefalia, Zika vírus, febre pelo Chikungunya e índices de infestação pelo Aedes, visando à identificação de padrões comuns que possam contribuir para as ações de controle destas epidemias.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou Termo de Dispensa do TCLE, Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013(item 3/ 3.3).

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo atende aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares. APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa—CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_879683.pdf	05/06/2017 16:03:08		Aceito
Outros	DECLARACAObIORREPOSITORIO.pdf	29/05/2017 17:30:21	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	19/05/2017 18:04:07	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
Outros	CartaResposta.docx	26/04/2017 16:52:54	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEZikaChicungunya.docx	26/04/2017 16:52:26	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
Orçamento	Orcamentodetalhado.docx	19/03/2017 16:44:12	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termodecompromisso.pdf	19/03/2017 16:39:59	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termodeanuencia.pdf	19/03/2017 16:39:43	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
Cronograma	cronogramaatividades.docx	19/03/2017 16:39:25	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetozikachikung.doc	19/03/2017 16:38:21	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoA.pdf	14/03/2017 12:38:48	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.111.125

Outros	termoFAPEMAZika.pdf	14/03/2017 10:39:23	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito
Outros	termosDeConcessaozika.pdf	10/03/2017 12:11:39	ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 09 de Junho de 2017

Assinado por:
Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **E-mail:** cep@huufma.br

ANEXO B – Normas da revista *International Journal of Infectious Diseases*

INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES

Official Publication of the International Society for Infectious Diseases

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

• Description	p.1
• Impact Factor	p.1
• Abstracting and Indexing	p.1
• Editorial Board	p.1
• Guide for Authors	p.3



ISSN: 1201-9712

DESCRIPTION

The International Journal of Infectious Diseases (IJID) is published monthly by the International Society for Infectious Diseases. IJID is a peer-reviewed, open access journal and publishes original clinical and laboratory-based research, together with reports of clinical trials, reviews, and some case reports dealing with the epidemiology, clinical diagnosis, treatment, and control of infectious diseases with particular emphasis placed on those diseases that are most common in under-resourced countries.

IMPACT FACTOR

2020: 3.623 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2021

ABSTRACTING AND INDEXING

Directory of Open Access Journals (DOAJ)

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Eskild Petersen, Aarhus University Hospital Institute of Clinical Medicine Department of Infectious Diseases, Skejbygaardsvej 100, 8200, Aarhus, Denmark

Handling Editors

Aisha Abubakar, Ahmadu Bello University Teaching Hospital, Zaria, Nigeria

Richard Brou Yapi, Alassane Ouattara University, Medical and Veterinary Entomology Centre, Bouaké, Cote d'Ivoire

Associate Editors

Lucille Blumberg, National Institute for Communicable Diseases, 2131, Johannesburg, South Africa

Laura Kramer, University of Albany School of Public Health, One University Place, 12144, Rensselaer, New York, United States of America

Shui Shan Lee, The Chinese University of Hong Kong Stanley Ho Centre for Emerging Infectious Diseases, /F Postgraduate Educ Centre, Prince of Wales Hospit, Hong Kong, Hong Kong

Assistant Editor**Seif Al Abri**, The Royal Hospital Department of Infectious Diseases, Muscat, Oman**Christina Obiero**, Centre for Geographic Medicine Research Coast, Kilifi, Kenya**Tatiana de Castro Abreu Pinto**, Federal University of Rio de Janeiro Professor Paulo de Goes Institute of Microbiology, RIO DE JANEIRO, Brazil**Editorial Office****Isabela Caus****ISID Publication and Education Committee****Chair****Paul Tambyah**, Singapore**Deputy-chair****Neelika Malavige**, Sri Lanka**Deputy Co-chair****Christina Obiero**, Kenya**Committee Members****Rashad Abdul-Ghani**, Yemen**Patricio Acosta**, Argentina**Jaffar Al-Tawfiq**, Saudi Arabia**Fatma Amer**, Egypt**Tayo Babalobi**, Nigeria**Athanase Badolo**, Burkina Faso**Gonzalo Bearman**, United States of America**Enrique Castro-Sanchez**, United Kingdom**Bethany Davies**, United Kingdom**Aamer Ikram**, Pakistan**Britta Lassmann**, United States of America**Shui-Shan Lee**, Hong Kong**Larry Lutwick****Nada Melhem**, Lebanon**Shaheen Methar**, South Africa**Laurence Mialot**, United States of America**David Moore**, Australia**Fingani Mphande**, Thailand**Eskild Ptersen**, Denmark**Xian Ren**, China**Alfonzo Rodriguez-Morales**, Colombia**Chung Doo Ryeon**, South Korea**Anita Shet**, United States of America**Ernest Tambo**, Cameroon**Ursula Theuretzbacher**, Austria**Sean Wasserman**, South Africa

GUIDE FOR AUTHORS

Your Paper Your Way

We now differentiate between the requirements for new and revised submissions. You may choose to submit your manuscript as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. Only when your paper is at the revision stage, will you be requested to put your paper in to a 'correct format' for acceptance and provide the items required for the publication of your article.

To find out more, please visit the Preparation section below.

The *International Journal of Infectious Diseases(IJID)* is published monthly by the International Society for Infectious Diseases.

IJID is a peer-reviewed, open access journal and publishes position papers, original clinical and laboratory-based research, together with reports of clinical trials, reviews, exceptional case reports. The interest areas of the *IJID* are epidemiology, clinical diagnosis, treatment, and control of infectious diseases with particular emphasis placed on under-resourced countries. The *IJID* does not publish veterinary studies and studies based on animal models alone.

Manuscript types

Original articles on infectious disease topics of broad interest. We particularly welcome papers that discuss epidemiological aspects of international health, clinical reports, clinical trials and reports of laboratory investigations. Original articles should not exceed 3500 words in length. The word count is from the introduction through to the end of the conclusion/discussion and does not include abstract, tables, figures, acknowledgements or reference list.

Reviews on topics of importance to readers in diverse geographic areas. These should be comprehensive and fully referenced.

Article requirements: Word count for the main part of the manuscript from introduction to conclusion/discussion: 2,500 to max of 4000 words. One or two figures/tables, a brief abstract, an introduction, a conclusion, and no more than 30 references.

Perspectives are papers that advance a hypothesis or represent an opinion relating to a topic of current interest or importance. They should be fully referenced, and should not exceed 2000 words in length.

Correspondence relating to papers recently published in the Journal, or containing brief reports of unusual or preliminary findings. Maximum length 400 words, one table or figure and a maximum of 10 references.

Case Reports must be carefully documented and must be of importance because they illustrate or describe unusual features or have important therapeutic implications. Maximum length 1200 words and a maximum of 1 table or figure. Case reports require an abstract, but this does not need to be a structured abstract and should include no more than 15 references.

Short Communications brief reports of unusual or preliminary findings. Maximum length 800 words, two tables or figures and a maximum of 10 references.

Medical Imagery: We would like to invite submission of high-quality, interesting and instructive images (such as clinical and other photographs, figures or diagrams, photomicrographs, or diagnostic imaging) suitable for the general readership of *IJID*. These should include no more than 200 words of explanatory text, and under 5 references. It is necessary to have appropriate permissions from subjects for an identifiable clinical image to be published.

Contact details

If you have any problem submitting your paper online please contact Isabela Caus at IJID@elsevier.com

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our Support Center.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information on Ethics in publishing.

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms *sex* and *gender* should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Declaration of competing interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors should complete the declaration of competing interest statement using [this template](#) and upload to the submission system at the Attach/Upload Files

step. **Note: Please do not convert the .docx template to another file type. Author signatures are not required.** If there are no interests to declare, please choose the first option in the template. More information.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care

changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. More information.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' (see more information on this). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

Please visit our Open Access page for more information.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's Author Services.

Informed consent and patient details

Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, Elsevier must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to Elsevier on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. If such consent has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.elsevier.com/locate/ijid>.

Referees

Authors must suggest three non-conflicted peer reviewers with expertise as much for content as for methodology of their submission, with contact details including email address. This will significantly help facilitate timely peer review.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a single anonymized review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. More information on types of peer review.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the *Guide to Publishing with Elsevier*). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Covering letter

Manuscripts must be accompanied by a covering letter stating that the current "Instructions to Authors" have been read by all authors, thereby indicating compliance with those instructions and acceptance of the conditions posed. The letter should state that the authors have seen and agreed to the submitted version of the paper, that all who have been acknowledged as contributors or as providers of personal communications have agreed to their inclusion, that the material is original and that it has been neither published elsewhere nor submitted for publication simultaneously. In addition the letter should state that if accepted, the paper will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, without written consent of the copyright holder. Please also note that

Authors should provide a list of 3 potential reviewers (e-mail and affiliation) who are knowledgeable in the subject matter, have no conflict of interest, and are likely to agree to review the manuscript. Please ensure that 2 of the potential reviewers are from a different country to the authors.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A structured abstract of 150 to 200 words must be provided as part of each manuscript, except correspondence. The abstract should consist of four paragraphs, with the following headings: objectives, design or methods, results, conclusions, or alternative headings appropriate to the format of the paper. The abstract should not refer to footnotes or references.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of six keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be used.

Abbreviations

Abbreviations in the text are discouraged. If a term appears repeatedly, however, an abbreviation may be introduced parenthetically at the initial mention of the term and used thereafter in place of the term. Abbreviations of conventional or SI units of measurement may be used without introduction.

References to drugs

The generic name of a drug should be used as a general rule; however, the full name or the commercial name of the drug, as well as the name and location of the supplier, may be given in addition if appropriate.

Bacterial nomenclature

Microbes should be referred to by their scientific names according to the binomial system used in the latest edition of *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (The Williams and Wilkins Co.). When first mentioned, the name should be in full and written in italics. Thereafter, the genus should be abbreviated to its initial letter, e.g. '*S. aureus*' not '*Staph. Aureus*'. If abbreviation is likely to cause confusion or render the intended meaning(s) unclear the names of organisms should be given in full. Only those names included in the Approved Lists of Bacterial Names (*Int J Syst Bacteriol* 1980; 30: 225-420) and/or which have been validly published in the *Int J Syst Bacteriol* since January 1980 are acceptable. If there is a good reason to use a name that does not have standing in nomenclature, it should be enclosed in quotation marks and an appropriate statement concerning its use made in the text (e.g. *Int J Syst Bacteriol* 1980; 30: 547-556).

Symbols for units of measurement must accord with the Système International (SI)

However, blood pressure should be expressed in mmHg and haemoglobin as g/dl.

GenBank/DNA sequence linking

Many Elsevier journals cite "gene accession numbers" in their running text and footnotes. Gene accession numbers refer to genes or DNA sequences about which further information can be found in the databases at the National Center for Biotechnical Information (NCBI) at the National Library of Medicine. Elsevier authors wishing to enable other scientists to use the accession numbers cited in their papers via links to these sources, should type this information in the following manner:

For each and every accession number cited in an article, authors should type the accession number in **bold, underlined text**. Letters in the accession number should always be capitalised. (See example below). This combination of letters and format will enable Elsevier's typesetters to recognise the relevant texts as accession numbers and add the required link to GenBank's sequences.

Example: "GenBank accession nos. **AI631510**, **AI631511**, **AI632198**, and **BF223228**), a B-cell tumor from a chronic lymphatic leukemia (GenBank accession no. **BE675048**), and a T-cell lymphoma (GenBank accession no. **AA361117**)".

Authors are encouraged to check accession numbers used very carefully. **An error in a letter or number can result in a dead link**. In the final version of the **printed article**, the accession number text will not appear bold or underlined. In the final version of the **electronic copy**, the accession number text will be linked to the appropriate source in the NCBI databases enabling readers to go directly to that source from the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. Further information on the preparation of electronic artwork.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Each table must be presented at the end of the manuscript on a separate page and numbered in order of appearance in the text. The title of the table must appear after the number. Each table must include appropriate headings. Footnotes, when necessary, must be identified by letters. Units of measurement must be clearly indicated. A table can include references if appropriate.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select

the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/international-journal-of-infectious-diseases>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plugins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference style

Text: All citations in the text should refer to:

1. *Single author:* the author's name (without initials, unless there is ambiguity) and the year of publication;
2. *Two authors:* both authors' names and the year of publication;
3. *Three or more authors:* first author's name followed by 'et al.' and the year of publication.

Citations may be made directly (or parenthetically). Groups of references can be listed either first alphabetically, then chronologically, or vice versa.

Examples: 'as demonstrated (Allan, 2000a, 2000b, 1999; Allan and Jones, 1999).... Or, as demonstrated (Jones, 1999; Allan, 2000)... Kramer et al. (2010) have recently shown ...'

List: References should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters 'a', 'b', 'c', etc., placed after the year of publication.

Examples:

Reference to a journal publication:

Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 2018;19:e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*. New York: E-Publishing Inc; 2009. p. 281–304.

Reference to a website:

Cancer Research UK, Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>, 2003 (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Reference to software:

Coon E, Berndt M, Jan A, Svyatsky D, Atchley A, Kikinon E, et al. *Advanced Terrestrial Simulator (ATS) v0.88 (Version 0.88)*. Zenodo; 2020 (March 25). <https://doi.org/10.5281/zenodo.3727209>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by "et al." For further details you are referred to "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also *Samples of Formatted References*).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply

'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will be notified and receive a link to the published version of the open access article on [ScienceDirect](#). This link is in the form of an article DOI link which can be shared via email and social networks. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Author Services](#).

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>

ANEXO C – Normas da revista *Epilepsia*

Epilepsia, XX(X):xxxx–xxxx, 2019
Wiley Periodicals, Inc.
© 2019 International League Against Epilepsy

Epilepsia®

Official Journal of the International League Against Epilepsy

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Epilepsia is the official journal of the **International League Against Epilepsy (ILAE)**. The Journal publishes original articles on all aspects of epilepsy, clinical and experimental, especially of an international importance. Manuscripts should be the work of the author(s), must not have been published elsewhere, and must not be under consideration by another journal.

If you have a question not addressed in these pages, please contact the journal at epilepsia@epilepsia.com.

EDITORIAL POLICIES

(1) The Editors-in-Chief of *Epilepsia* invite authors to submit manuscripts in all areas of epilepsy-related research, especially if useful for an international audience. Manuscript submission is free. As a general guide, manuscripts will be considered for publication if they contribute significant new findings to the field. The primary aim of *Epilepsia* is to publish innovative and high-quality papers that provide clinical and/or basic science insights.

The Editors will make an initial evaluation of all manuscripts to determine whether they provide new important information in the field, are in the proper format, and are appropriate for the Journal (editorial review). Reports are not likely to be accepted for publication if they are not based on sound science and/or they provide only incremental knowledge of limited general usefulness. To assist authors in deciding whether to submit a manuscript to *Epilepsia*, we provide the following commonly encountered examples of reports that we are not likely to publish:

- (a) Papers that describe clinical features or epidemiology in a given region of the world that do not provide new insights into epilepsy not already published;
- (b) Correlative studies where the sample size is too low to provide statistically sound findings;
- (c) Genetic association studies in which the association has already been confirmed;
- (d) Investigatory articles describing the application of a new technical variation that is not likely to have clinical utility or impact;
- (e) Correlative clinical studies, which are conceived without clear hypotheses and the results of which are of little clinical utility;

- (f) Basic research studies that are not grounded in epilepsy-relevant hypotheses;
- (g) Single group, before-after evaluations of therapeutic interventions and programs that do not include a control group;
- (h) Small case series that largely replicate what is already known;
- (i) Case reports (highly unlikely to be accepted unless they provide novel findings of theoretical or clinical importance).

Epilepsia will accept, review, and publish studies with negative results, provided that appropriate controls have been used, the study is adequately powered, and the results are important and/or useful to others in their research community.

Epilepsia encourages submissions regarding novel genes with compelling genetic data, as well as submissions regarding established epilepsy-related genes with new insights into their associated phenotypes. For both types of submissions, we strongly suggest that authors present genetic variants with sufficient detail for review, that is, accession number of the transcript, codon and amino acid position and substitution, in silico predictions, absence or ethnicity-matched allele frequencies in control datasets or gene-specific databases, and available published functional data, in keeping with current guidelines for variant interpretation set forth by the American College of Medical Genetics and Genomics. In the case of large cohort studies reporting novel associations, appropriate statistical methods must be demonstrated, and consideration for technical (eg, batch effects) and biologic (eg, genetic ancestry) confounders adequately discussed; underpowered studies will not be sent for review. As for all submissions to *Epilepsia*, case descriptions should provide sufficient detail regarding seizure types and epilepsy syndromes presented according to current ILAE guidelines and terminology.

(2) Manuscripts describing original research, and passing the initial editorial screen, will be subject to external peer review. An abstract of the work may have been published, however, if the material in the manuscript has been presented at meetings and the abstract has been published as part of meeting proceedings. At least two reviews are generally obtained for these submissions; additional reviews may be sought at the discretion of the Editors. Appeals of rejection

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

decisions will be considered by the Editors-in-Chief; decisions of the Editors-in-Chief are final.

(3) In the cover letter, authors should indicate that the material described in the manuscript is the work of the author(s) and has not been previously published including as preprint on servers. The authors should also specify that the material included in the manuscript is not simultaneously under consideration by any other journal.

(4) As a condition of publication, *Epilepsia* requires authors to transfer copyright to the ILAE. Authors will be asked to log in to Author Services and complete the appropriate license agreement via Wiley Author Licensing Service.

(5) *Epilepsia* complies with recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>)

(6) Authors are required to include a statement at the end of their manuscript affirming that the work described is consistent with the Journal's guidelines for ethical publication (see below). *Epilepsia* is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE), and we adhere to its principles (<https://publicationethics.org/>). Data reporting should follow appropriate checklists and guidelines (eg, STROBE for observational trials; CONSORT for clinical trials), and other checklists should be consulted for other reports including diagnostic accuracy (STARD), systematic reviews and/or meta-analyses (PRISMA, with systematic review protocol registered on PROSPERO), or neuroepidemiologic studies (STROND). Checklists can be downloaded from the following:
STROBE – <http://strobe-statement.org>
CONSORT – <http://www.consort-statement.org/>
STARD – <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
PRISMA – <http://www.prisma-statement.org/>
PROSPERO – <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

Epilepsia encourages authors to share the data and other artifacts supporting the results in the article by archiving it in an appropriate public repository. Authors should include a data accessibility statement, including a link to the repository they have used, in order that this statement can be published alongside their paper. A global registry, <https://www.re3data.org/>, is available to help authors identify relevant research data repositories. *Epilepsia* requires authors to cite data in the format proposed by the Joint Declaration of Data Citation Principles: authors; year; dataset title; data repository or archive; version (if any); or persistent identifier (eg, DOI). Source: Data Citation Synthesis Group: Joint Declaration of Data Citation Principles. Martone M. (ed.) San Diego CA: FORCE11; 2014 <https://www.force11.org/datacitationprinciples>.

(7) For animal experiments, the authors need to state that the experiments have been performed in accordance with all applicable national and/or international guidelines/laws. The authors should also provide their allowance number for performing animal experiments when available and should

add a statement indicating that the principles outlined in the ARRIVE guidelines and the Basel declaration <https://www.basel-declaration.org/> including the 3R concept have been considered when planning the experiments.

(8) Authors are also required to provide full disclosure of any conflicts of interest as a part of the submitted manuscript (see Disclosure of Conflicts of Interest in the Manuscript Format section under Manuscript Preparation). Manuscripts that do not conform to these guidelines will not be considered for publication. Discovery of or failure to comply will result in rejection of the manuscript, retraction of the published article, and/or a ban on future submissions by the author(s).

(9) In submitting a manuscript, the submitting/corresponding author must acknowledge the following: (a) that all coauthors have been substantially involved in the study and/or the preparation of the manuscript; (b) that no undisclosed groups or persons have had a primary role in the study and/or in manuscript preparation (ie, there are no “ghostwriters”); and (c) that all coauthors have seen and approved the submitted version of the paper and accept responsibility for its content. The Editors reserve the right to require authors to submit their original data for comparison with the manuscript's illustrations, tables, and results.

(10) Sometimes editors make mistakes. If an author believes an editor has made a decision in error, we welcome an appeal. Please contact the editor and in your appeal letter, clearly state why you think the decision is a mistake and set out specific responses to any comments related to the rejection. An appeal does not guarantee a re-review.

TYPES OF MANUSCRIPTS

The following types of material may be considered for publication:

(1) **Peer-reviewed papers** (to be submitted by uploading online via ScholarOne Manuscript Central (<https://mc.manuscriptcentral.com/epilepsia>))

a. Critical Review and Invited Commentary. The Editors-in-Chief encourage submission of reviews and commentaries on topical and controversial issues. Authors planning/proposing such papers should contact the Editors-in-Chief at epilepsia@epilepsia.com before submitting their manuscripts. Authors can also approach one of *Epilepsia*'s Associate Editors about possible reviews. Although there are no strict length limits on this type of paper, manuscripts generally should be around 5000 words and include a maximum of 100 references. Ample figures and tables are encouraged. Longer manuscripts will be considered at the discretion of the Editors-in-Chief, but justification should be provided by the authors.

b. Full-length Original Research. These articles should be limited in length to 4000 words, 50 references, and no more than 6 figures and tables (combined). Additional figures and tables will be permitted at the discretion of the Editors or

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

can be submitted for “online only” Supporting Information (which will be linked to the online version of the published article). Authors should aim for presenting material clearly and completely, in the most concise and direct form possible; the Introduction section should be brief (typically less than 600 words), and the Discussion section should be restricted to issues directly relevant to the Results (typically less than 1200 words).

c. Brief Communications. These articles, including short studies, small series, case reports, and so on, should describe previously unpublished material, including original research and/or clinical observations. The papers are limited generally to 1800 words (excluding the summary), 18 references, and no more than 2 figures and tables (combined). Please note that the Editors may use their discretion to request that Brief Communications be shortened to a length that they feel is appropriate and may provide for a larger number of figures and tables if justified. Brief Communications will be published online only (not in the print version of the journal). They will appear in a specific issue in the electronic (online) version and will be identified and described (Short Summary) in the Table of Contents of the printed version of that issue. The online versions will be dealt with by PubMed/Medline and other indexing/citation systems in the same manner as print articles; they will be referenced by their DOI number and date of online publication.

d. Controversy in Epilepsy. For emerging areas related to epilepsy care and research for which there is more opinion than high-quality data, *Epilepsia* uses the Controversy series as a venue. Authors can propose a pro and con position, with each limited to 2000 words. Contact the editors at epilepsia@epilepsia.com before submitting in this series.

(2) Editorially reviewed material (to be submitted by email to the Editors-in-Chief at epilepsia@epilepsia.com, except letters and commentaries, which should be submitted online at (<https://mc.manuscriptcentral.com/epilepsia>))

Other contributions that do not report original research will be published at the discretion of the Editors-in-Chief, with only editorial review. Such material includes workshop reports and conference summaries, obituaries, letters/commentary to the editors (500-word limit, and only exceptionally including figures or tables), special (brief) reports from the ILAE Commissions or other working groups, and announcements. Such material will usually be published in Gray Matters.

(3) Supplements (to be submitted as directed by the Editors-in-Chief)

Supplements, including meeting abstracts, will be published only after advance arrangements are made with the Editors-in-Chief. Guidelines for preparing supplements are given below. Proposals for, and questions about, supplements should be directed to one of the Editors-in-Chief (epilepsia@epilepsia.com). Such proposals must be explicitly approved by the Editors-in-Chief, who will also confirm the page rate charge for the proposed supplement.

(4) Special Reports: Special reports from the ILAE Commissions or other broadly constituted working groups may be published after peer review. The corresponding author of such papers should confer with the Editors-in-Chief to determine if the full manuscript will be peer-reviewed, or whether only a short version will be considered for publication in *Epilepsia's* Gray Matters (see below). Manuscripts are limited to 5000 words, 7 figures, and a maximum number of 100 references.

MANUSCRIPT PREPARATION

General Style Guidelines

Manuscripts are to be submitted (and will be published) in English. Writers not fluent in English should seek assistance to ensure proper grammar and syntax and to help generate a manuscript organization that facilitates reader understanding. Authors for whom English is a second language may choose to have their manuscript professionally edited before submission to improve the English. A list of independent suppliers of editing services can be found at <https://wileyeditingservices.com/en/>. All services are paid for and arranged by the author and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication. The Editors will not rewrite papers submitted in unacceptable English and will return such manuscripts for revision before sending them out for review.

Use international nonproprietary (generic) names when referring to drugs; avoid proprietary (brand) names. All acronyms should be spelled out at first mention. Make sure to spell out all abbreviations at first use in summary and again in the body of the manuscript. Also spell out any abbreviations in figures and tables in legends and footnotes, respectively. Spell out numbers below 10 and all numbers that are used to begin a sentence; use Arabic numerals for numbers 10 or larger and for units of measure. Confirm that the correct names of tests, agencies, organizations, and manufacturers are being provided. Confirm that data that are presented in the manuscript are consistent in all parts of the manuscript: numbers, percentages, and so on. Numbers should be checked to be sure they add up correctly. Confirm that all tables and figures are correctly cited in text and numbered in the order that they appear and that all references are correctly cited in text. Locations for manufacturers are not required. Manuscript text should be double spaced with at least a 1-inch margin on all sides using size 12 font. Word limits for each type of submission will generally be enforced unless there are good reasons not to do so. If manuscripts exceed these guidelines, authors should submit a cover letter explaining why the additional length is necessary.

Authors are encouraged to use the most recent terminology of seizures and epilepsy.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of sei-

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

zure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522–30. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/epi.13670>)

Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531–542. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/epi.13671>)

Epilepsy classification of the ILAE

Scheffler IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/epi.13709>)

Studies involving treatments should adhere to ILAE's classification of medically refractory epilepsy

Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58:6–16. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/epi.13603>)

Manuscript Format

a. Critical Review and Invited Commentary

□ **Title Page** (see Full-Length Original Research below)

□ **Summary and Keywords**

Reviews and commentaries should generally begin with a summary (less than 300 words) of the content. The unstructured summary should provide the reader with an outline of the main points of the paper. The Summary should be followed by a list of 3 to 6 Keywords; please provide Keywords that will assist in the indexing of your article (ie, make it easy for individuals who are searching PubMed to find your paper). Do not use words already incorporated into your title (those words are picked up automatically by the indexing service).

□ **Body of review**

There is no designated structure for the body of Reviews or Commentaries. Authors are encouraged, however, to use subheadings to separate major sections and to facilitate clarity, and to use figures and tables to illustrate the key issues of the document. Tables, figures, figure legends, references, acknowledgments, statement of compliance with the Journal's guidelines for ethical standards in publishing, disclosure of conflicts of interest, and Supplementary material as for *Full-Length Original Research* (see below)

b. Full-Length Original Research, Special Report, and Brief Communication

□ **Title Page**

Include the following information: Full title of the manuscript, which should be as concise and precise as pos-

sible; authors' names (first and last names, middle initial when commonly used by that author); institutional affiliation for each author named in English language and not in a national language (use superscripted numbers after each author's name, and a corresponding superscripted number before each institutional affiliation; names of institutions should be spelled out, but the abbreviation can be provided in parentheses); contact information for the corresponding author (name, address, telephone number, fax number, e-mail address; ensure name matches that given in author list); Keywords for use by abstracting services (same as following summary); number of text pages; number of words; number of references; number of figures; number of tables; ORCID number for the first and senior authors, and any authors designated as corresponding.

□ **Summary and Keywords**

Provide a summary of no more than 300 words (200 words for Brief Communication). The summary for Full Length Original Research should consist of four sections, labeled: Objective; Methods; Results; Significance. This structured summary should concisely and specifically describe why and how the study was performed, the essential results, and what the authors conclude from the results. To promote brevity, authors may use phrases rather than complete sentences. The summary for Special Reports, Invited Commentaries, and Brief Communications is not structured, but should cover the same topics as the structured summary. The summary (structured or unstructured) should be followed by 3 to 6 Keywords (see above). A second short summary (less than 100 words) is required for Brief Communications that can be used in the print issue Table of Contents. Submit the second short summary as a Supporting Document.

□ **Key Points Box**

Include 3 to 5 key bullet points that summarize your article after the main body of text. Please ensure that each bullet point is no longer than 140 characters. (Brief Communications do not require a Key Point box.)

□ **Introduction**

State the objectives of the study clearly and concisely and provide a context for the study by referring judiciously to previous work in the area. Do not attempt to present a comprehensive view of the field. Provide a statement about the significance of this research for understanding and/or treating epilepsy.

□ **Methods**

Describe the research methods in sufficient detail that the work can be duplicated; alternatively, give references (if they are readily accessible) to previous comprehensive descriptions. Identify the statistical procedures that were used and the rationale for choosing a particular method, especially if it is not standard. Reports of experimental studies on humans must explicitly certify that the

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

research received prior approval by the appropriate institutional review body and that informed written consent was obtained from each volunteer or patient. Studies involving animals must include an explicit statement that animal care and use conformed to institutional policies and guidelines. When animals are subjected to invasive procedures, details must be provided regarding the steps taken to eliminate/minimize pain and suffering, including the specific anesthetics, analgesics, or other drugs used for that purpose (amounts, mode of delivery, frequency of administration). If extensive descriptions of methods are needed, provide basic information within the text and submit supplementary information for online Supporting Information.

□ Results

Results should be reported fully and concisely, in a logical order. Do not repeat methodologic details from the Methods section. Where possible, use figures and/or tables to present the data in a clear and concise format. Do not repeat data in the text that are given in a table but refer to the table. Provide textual explanations for all figures, with clear reference to the figure(s) under discussion. Descriptive information provided in figure legends need not be repeated in the text; use the text, however, to describe key features of the figures. When appropriate, give sample numbers, the range and standard deviation (or mean error) of measurements, and significance values for compared populations.

□ Discussion

Provide an interpretation of the results and assess their significance in relation to previous work in the field. Do not repeat the results. Do not engage in general discussion beyond the scope of the experimental results. Conclusions should be supported by the data obtained in the reported study; avoid speculation not warranted by experimental results, and label speculation clearly. Discuss the significance of the data for understanding and/or treating epilepsy.

□ Statistical Methods

The following guidelines assume familiarity with common statistical terminology and methods. We recommend that authors consult a biostatistician during the planning stages of their study, with further consultations during the analytical and interpretational stages.

1. Analysis guidelines:

- Use robust analytic methods when data are skewed.
- Use Kaplan-Meier methods, Cox proportional hazards, and mixed models analyses for longitudinal data.
- Account properly for statistical outliers.
- Use exact methods as much as possible in analyses of categorical data.

- Use appropriate correction procedures to account for multiple comparisons and conduct post hoc comparisons with statistically appropriate methods.

2. Presentation guidelines:

- Report means accompanied by standard deviations; standard errors should not be used.
- Present results with only as much precision as is appropriate.
- Present confidence intervals, whenever possible, including in figures.
- Describe quantity of missingness and methods used for handling such missingness.
- In general, present two-sided *P* values. *P* values larger than 0.01 should be reported to two decimal places, those between 0.01 and 0.001 to three decimal places, and those smaller than 0.001 should be reported as $P < 0.001$.
- In reporting clinical trials, include a flow diagram, a completed trial checklist, and trial registration information. The CONSORT flow diagram and checklist are recommended (<http://www.consort-statement.org/>).

□ Acknowledgments

Acknowledge sources of support (eg, grants from government agencies and private foundations), including funds obtained from private industry. Also acknowledge (consistent with requirements of courtesy and disclosure) participation of contributors to the study who are not included in the author list.

□ Disclosure of Conflicts of Interest

In addition, each author should provide full disclosure of any conflicts of interest. One of the following sentences must be included at the end of the paper: either "Author A has received support from, and/or has served as a paid consultant for; Author B has received support from. The remaining authors have no conflicts of interest." Or "None of the authors has any conflict of interest to disclose." Note: Disclosure is needed for financial income/payment from commercial sources, the interests of which are relevant to this research activity. Please identify sources from which financial assistance/income was obtained during the period of the research activity and generation of the current report. Grants from government and/or private agencies should be identified in the Acknowledgments section.

□ Ethical Publication Statement

All papers must include the following statement to indicate that the authors have read the Journal's position on issues involved in ethical publication (see below) and affirm that their report is consistent with those guidelines: "We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines."

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

□ References

Authors are responsible for the accuracy of their references. References should follow a modified Vancouver style format. Refer to PubMed to ensure accurate and complete reference information. Citation of references in the text should be in superscript numbers (including those in figure legends and tables). When names are given with reference citations, check the reference list to make sure spelling is consistent. Cite the end references in numerical order. The first six authors should be listed and followed by et al. Use PubMed abbreviations for journals in the reference list at the end of the paper (as opposed to journal names being written out in full). Reference program patches are available on the *Epilepsia* ScholarOne (<https://mc.manuscriptcentral.com/epilepsia>); in the “Instructions and Forms” link. Number of references is limited to the following:
 Full Length Original Research – 50
 Brief Communication – 18
 Review – 100
 Special Report – 100

Sample References:

Journal Article

Faught E, Szaflarski JP, Richman J, Funkhouser E, Martin RC, Piper K, et al. Risk of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and other drugs in older persons and factors associated with risk. *Epilepsia* 2018;59:715–23.

Journal article published electronically ahead of print version

Vakharia VN, Sparks R, Li K, O’Keeffe AG, Miserocchi A, McEvoy AW, et al. Automated trajectory planning for laser interstitial thermal therapy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2018 Mar 12 [Epub ahead of print].

Journal article In Press

Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) and related conditions. *Epilepsia* (in press 2018).

Letter

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. How long for epilepsy remission in the ILAE definition? *Epilepsia* 2017;58:1486–7. Letter

Published Abstract

Alsouk BA, Brodie MJ. Tolerability of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2017;58(suppl 5): p0227. Abstract

Book

Arzimanoglou A, Cross JH, Gaillard WD, Holthausen H, Jayakar P, Kahane P, et al. Pediatric epilepsy surgery. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2017.

Chapter in a Book

Noebels JL. Spontaneous and gene-directed epilepsy mutations in the mouse. In Pitkänen A, Buckmaster PS, Galanopoulou AS, Moshé S (Eds) *Models of seizures and epilepsy*. 2nd Ed. London: Academic Press, 2017:763–76.

Online

Center for Disease Control and Prevention. Epilepsy: one of the nation’s most common neurological conditions— at a glance 2016. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/epilepsy.htm>. Accessed November 20, 2016

□ Figure legends

Number each legend sequentially to conform to the figure number (eg, Figure 1, Figure 2). The legend should provide a brief description of the figure, with explanation of all symbols and abbreviations. Written permission to use nonoriginal material must be obtained by the authors (from the original authors [where possible] and publishers). Credit for previously published material (author(s), date, journal/book title, and publisher) must be included in the legend. A figure legend should be listed at the end of the manuscript following the list of references. When references are made in the text to items within a figure (arrows, inserts, etc), make sure they are in the figure.

□ Tables

Tables should be formatted in the manner that the authors wish the table to appear in print. Present all tables together at the end of the main text document or as separate table files. Do not embed tables in the main text file or upload tables in image formats. Each table should be given a number and a descriptive title. Provide notes and explanations of abbreviations below the table and provide clear headings for each column and row. Do not duplicate data given in the text and/or in figures. Written permission to use nonoriginal material must be obtained by the authors (from the original authors [where possible] and publishers). Credit for previously published material (author(s), date, journal/book title, and publisher) must be included in the table notes.

□ Figures

All figures should be prepared with care and professionalism. Submissions that do not comply with the following formatting requirements will be returned for correction and resubmission. Figures should be submitted as TIF files in the size expected for final publication—approximately 3 inches (7-8 cm) for half columns and 6 to 7 inches (15-17 cm) for double columns. Do not embed figures within the main text document. Submit black and white figures with a minimum of 300 dpi (MRI scans) and for line drawings or figures that include embedded text (bar graphs with numbers) at least 600 dpi. Complex

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

figures (including photographs, micrographs, and MR-related images), either in color, in halftones, or in black and white, should also be submitted in TIF format with a resolution of at least 600 dpi. We recommend saving the TIF files with LZW compression (an option when you “save as” in packages like Photoshop), which will make the files smaller and quicker to upload without reducing the resolution/quality. Save each TIF file with a name that includes the first author’s last name and the figure number as referenced in the text (eg, Smith-fig1.tif). Provide clear labels on the ordinate and abscissa. Figures with more than one part should be combined by the authors in the correct orientation and labeled with A, B, C, and so on. When relevant, include calibration information. Label figures using Calibri font and ensure that all labels are large enough to be clearly legible when the figure is reduced to fit onto a journal page. The maximum size of any figure is 7x9 inches (17x22.5 cm) and 40 megapixels; the total number of pixels for each figure (ie, heightxwidth) must be less than 40 megapixels, otherwise the image will not convert to PDF format for review. There is no charge for color figures. We strongly encourage authors to generate figures in color (to enhance clarity of presentation and aesthetic appeal), using the color palette below.

Photographs or videos of patients should not reveal patient identity; masking eyes and/or other identifiers is compulsory unless the eyes are essential to the meaning of the photograph or video. In addition, such photographs and videos must be accompanied by a letter stating that signed consent forms authorizing publication have been obtained for all identifiable patients, and that the consents will be maintained by the author for 7 years or until the patient reaches 21 years of age, whichever is longer. Do not send *Epilepsia* the consent forms; U.S. Federal privacy rules prohibits sending signed consent forms to *Epilepsia* or Wiley Publishing without written permission from the patient to do so. A sample signed consent form










can be found on the *Epilepsia* ScholarOne site (<https://mc.manuscriptcentral.com/epilepsia>); Click “Instructions and Forms” at the top right-hand corner of the homepage.









□ Supporting Information

Supporting information, to be published online only, can be submitted for review. Such material may include additional figures, large tables, videos, and so on that cannot be accommodated within the normal printed space allocation for an article but provide important complementary information for the reader. As determined by the reviewers and Editors, supporting information will be posted on the Wiley Online Library *Epilepsia* server and integrated directly into the full-text HTML article. Explicit reference to the supporting information in the main body of the text of the article is recommended, and the material must be captioned at the foot of the text, below the reference list. Citations should be in the following format: Figure S1, Table S1, Appendix S1, etc. Supporting information will be published as submitted and will not be corrected or checked for scientific content, typographical errors, or functionality. Although this material is hosted on Wiley Online Library, the responsibility for scientific accuracy and file functionality remains entirely with the authors. A disclaimer will be displayed to this effect with any supporting information published.

Supporting Information files should be accompanied by detailed information (if relevant) about what they are and how they were created (eg, a native dataset from a specific piece of apparatus). Acceptable formats for Supporting Information include:

General – Standard MS Office format (Word, Excel, PowerPoint, Project, Access, and so on); PDF

Color #	RGB Definition	CMYK Definition
 #e4b8b4	228/184/180	0/25/15/9
 #ce8080	206/128/128	0/50/30/18
 #a30234	163/2/52	0/100/60/37
 #511d24	81/29/36	42/85/67/60
 #f1b682	241/182/130	0/29/50/4
 #e37c1d	227/124/29	0/58/100/8
 #ffde76	255/223/118	0/11/64/0
 #abb47d	171/180/125	13/0/47/27
 #67771a	103/119/26	27/0/94/55

Color #	RGB Definition	CMYK Definition
 #a1c5cb	161/197/203	25/0/7/16
 #5698a3	86/152/163	50/0/14/32
 #00545f	0/84/95	100/0/28/64
 #002f30	0/47/48	87/34/47/77
 #bacfec	186/207/236	25/11/0/0
 #0076c0	0/118/192	100/46/0/0
 #002157	0/33/87	100/75/0/60
 #7a5072	122/80/114	50/73/30/18

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Graphics – GIF; TIF (or TIFF); EPS; PNG; JPG (or JPEG); BMP; PS (postscript); embedded graphics (e.g. a GIF pasted into a Word file) are also acceptable.)

c. *Gray Matters*

□ **Title**

Letters, workshop reports, and so on, should be given a brief title. Letters should start with the opening *To the Editors*:

□ **Authors and affiliations**

Provide authors' names (first and last names, middle initial when commonly used by that author); institutional affiliation in English for each author (use superscripted numbers after each author's name, and a corresponding superscripted number for each institutional affiliation); and an e-mail contact address for the corresponding author, ORCID number for the first and senior authors, and any authors designated as corresponding.

□ **Body of submission**

Letters and commentaries should be restricted to 500 words or less, unless otherwise allowed by the Editors. Figures and tables will be included only in exceptional cases. *Gray Matters* will not be used to publish case reports. Tables, figures, figure legends, References, Acknowledgments, Disclosure of Conflicts of Interest, Ethical Publication Statement, and Supporting Information—as for *Full-Length Original Research* (see above).

(3) **Details of Preparation**

Detailed instructions for all aspects of electronic manuscript submission (including useful information on image files) is available on the *Epilepsia* ScholarOne site (<https://mc.manuscriptcentral.com/epilepsia>); click “Instructions and Forms” at the top right-hand corner of the home page; then click on the link “Instructions to Authors.”

a. *Text*

Manuscripts should be prepared using a word processing program. Save text and tables as a Microsoft Word document. Place the lead author's name and the page number in the upper right-hand corner of each page. Begin numbering with the Title page as the first page, and number pages consecutively including references, figure legends, and tables. Text (including acknowledgements, disclosure statement, and figure legends) and references should be double-spaced, and be composed in 12-point font (preferably Times New Roman). When generating a revised manuscript, identify the altered portions of the manuscript with highlighted text, underlined, colored, or bold font to indicate where changes to the original version of the text have been made.

b. *Tables, Figures, and Supporting Information*

See above. Video—QuickTime; MPEG; AVI can be used for video clips. All video clips must be created with commonly used codecs, and the codec used should be noted in the supplementary material legend. Video files should be tested for playback before submission, preferably on

computers not used for its creation, to check for any compatibility issues. Video clips are likely to be large; try to limit their size to less than 10 MB.

MANUSCRIPT SUBMISSION

(1) **Online submission via ScholarOne**

Manuscripts should be submitted via the Journal's website on ScholarOne at <https://mc.manuscriptcentral.com/epilepsia>. Instructions at the site will guide the author through the submission process. Separate files should be submitted for the cover letter to editors, manuscript text, tables, each figure, supplemental material, permissions to use previously published material, and patient consent declaration.

(2) **Cover letter**

All manuscripts should be submitted with a cover letter, addressed to the Editors-in-Chief, which explains why the manuscript should be published in *Epilepsia*. In particular, authors should identify novel findings, innovative approaches, and important insights that would make the manuscript of particular value to the broad readership of *Epilepsia*.

(3) **Text, table and figure files**

All files should be given a label that includes the first author's last name and the nature of the file (eg, Smith-manuscripttext.doc; Smith-Fig1.tif).

(4) **Other materials/forms**

At the time of submission, all other materials (eg, permission forms, supplemental material, patient consent) must be uploaded onto Manuscript Central, or emailed to epilepsia@epilepsia.com.

(5) **Questions/Contacts**

Questions and request for assistance should be addressed to the Journal at epilepsia@epilepsia.com. The Managing Editor, Ms. Laurie Beninsig, will in most cases be able to provide direction or will contact the Editors-in-Chief for further assistance.

MANUSCRIPT PUBLICATION

(1) **Cover Image Art**

The Editors may approach authors to provide one or two of their figures as possible cover material for the printed journal. These figures will need to be large enough and with the appropriate resolution. All authors of accepted manuscripts are welcome to submit ideas for the cover.

(2) **Online tracking of your article**

Online production tracking of your article is available through Wiley's Author Services. Author Services enables authors to track their article once it has been

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

accepted through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated emails at key stages of production. The corresponding author will receive an email with a unique link that enables him/her to register and have the article automatically added to the system. To facilitate this service, please ensure that you provide a complete email address when submitting the manuscript. Visit <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/index.html> for more details on online production tracking and for other publication resources (including FAQs and tips on article preparation, submission, and more).

(3) Proofs

Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online. Page proofs should be carefully proofread for any typesetting errors. Online guidelines are provided within the system. No special software is required, all common browsers are supported. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email. Return of proofs via e-mail is possible in the event that the online system cannot be used or accessed. The proof corrections stage is not the time for fine-tuning language or making any other substantive changes. Confine corrections to errors in printing; authors may be charged for major author-initiated changes.

(4) Early View

The publication-ready PDF of an article will be published initially online. Early View publication will precede print publication by a variable time period. The online publication date will be considered the official publication date. Early View published material will be indexed by PubMed and can be cited by DOI number. In general, manuscripts will be published on Early View within 28 days of the publisher's receipt of the complete accepted manuscript (including CAF and permission forms).

(5) Print issue publication

Publication of an article in a print issue will typically occur after Early View publication. Print issue articles carry their electronic publication date.

(6) Public access of accepted/published articles

Prior to acceptance, articles may be shared (print or electronic copies) with colleagues; at this time the article may be posted on the author's personal website, on his/her employer's website, and/or on free public servers in the author's subject area—with the acknowledgement that the article has been submitted to *Epilepsia*. After an article has been accepted, authors may share print or electronic copies of the article (accepted and revised to address peer review) with colleagues, and may use the material in personal compilations, other publications of

his/her own work, and for educational/research purposes. Articles published in *Epilepsia* are freely accessible to the public via the Wiley Online Library website one year after publication. *Epilepsia* will automatically upload NIH-supported studies to PubMed Central after a 12-month moratorium (provided the appropriate funding acknowledgment has been supplied). Similarly, at this time, authors may post an electronic version of the article on their own personal websites, on their employer's website/repository, and/or on free public servers in the relevant subject area. Electronic versions of the accepted (or published) article must include a link to the published version of the article, together with the following text: "The definitive version is available at <https://www3.interscience.wiley.com/journal/117957420/home>." Authors can also choose to make their articles open access and available free for all readers through the payment of an author fee. This facility allows authors to fulfill the requirements for studies supported by agencies requiring open access before 12 months. For full details visit <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/open-access/onlineopen.html>

(7) Reprints

An order form for reprints will be included with the electronic transmission of initial proofs. For pricing of quantities in excess of 500 copies, please contact Helene Silverman (email: hsilverman@wiley.com).

SUPPLEMENT PUBLICATION

(1) Policy

A decision to publish a supplement is based on the topic, Guest Editor, proposed table of contents and contributing authors, and the availability of necessary funding. Supplement topics must be of importance to *Epilepsia* readers, and supplements will be published only if there is scientific or educational rationale for combining papers on a given theme within one publication. The number and quality of the articles must be sufficient to constitute a body of important information. Each supplement will have a Guest Editor who is an expert on the theme of the supplement. The Guest Editor is responsible for compiling articles and assisting with the editorial process and is responsible for the overall quality and integrity of the supplement. The publication of a supplement usually incurs charges, payable to Wiley Publishing.

(2) Publishing guidelines

Articles in a supplement are subject to the same copyright regulations and ethical publishing guidelines that apply to articles published in regular issues of *Epilepsia*. All supplement articles are peer-reviewed; the first level of review is carried out by the Guest Editor and his/her designates. The second level of review will include the articles being sent out for peer review.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

(3) **Online only and print supplements**

Abstract supplements, from meetings or congresses sponsored by the ILAE or its chapters, will generally be published online only. Longer articles will be published in print supplements (these articles will also appear online). Print supplements may be generated from proceedings of symposia organized by an independent body of professionals in which the funding organization does not have a controlling voice on scientific content. The Guest Editor and/or organizers of such symposia should be members of ILAE chapters. Supplements from other sources including invited supplements initiated by the Editors-in-Chief will also be considered.

(4) **Supplement content**

The content of supplements must not be biased in the interest of any sponsor. *Epilepsia* does not permit presentations that extol a commercial product, and supplements should not be perceived as endorsing a particular product. Publication of supplements does not constitute product or sponsor endorsement by *Epilepsia* or the ILAE. In most cases, supplements should not focus on a single product; however, when a new product is introduced, a single product focus will be considered by the Editors-in-Chief. In all cases, the content of a supplement must be determined by a body of professionals working independently of the sponsor. The Guest Editor is charged with ensuring that the material presented in the supplement is not biased toward the interests of the product manufacturer.

(5) **Supplement sponsorship**

Most supplements require external sponsorship. When a supplement proposal is presented to the Editors-in-Chief, they will fix appropriate fees. Supplement costs may be negotiated with the Editors-in-Chief and the publisher's

supplement representative. The Editors-in-Chief may choose to publish a supplement of particular academic and clinical value without external sponsorship.

(6) **Instructions for submitting supplements**

Agreement to publish a supplement must be obtained from the Editors-in-Chief prior to submission. Proposals for supplements should be submitted to the Editors-in-Chief (epilepsia@epilepsia.com) well in advance of the desired publication date, so that the proposal can be evaluated and discussed. Timing is especially critical if the supplement is linked to a symposium or congress, since rapid publication is often important to assure that the information is current. The proposals should identify the Guest Editor and include a list of topics and potential authors. The proposal should include an estimate of supplement length so that the Editors-in-Chief can provide reasonable information about the cost of publication. The cost of any supplement, and related financial issues, should be discussed with Joann Mitchell at Wiley Publishing (jmitchell@wiley.com). Collection of manuscripts, as well as initial editing and reviewing should be carried out by the Guest Editor on a schedule predetermined in discussion with the Editors-in-Chief. The Guest Editor is responsible for timely submission of articles and should expect to assist the Editors-in-Chief in collecting the final revised manuscripts (including any required permissions).

(7) **Format of supplement articles**

In general, articles should follow the format described above for Critical Review and Invited Commentary (in regular issues of the Journal). Contact the Editors-in-Chief for additional information and special instructions.

Epilepsia's POSITION ON ISSUES INVOLVED IN ETHICAL PUBLICATION

(1) **Authorship/Credit**

Epilepsia follows the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors regarding criteria for authorship (<http://www.icmje.org/>). The author list should include those who have made substantial intellectual/conceptual contributions to the work. Such contributions should include participation in the following: (a) experimental design, data acquisition, and analysis and interpretation of data; (b) drafting and/or critically revising the article with respect to intellectual content; and (c) final approval of the manuscript version to be published. We strongly discourage the inclusion of "honorary" authors (individuals who are listed

as authors but who have not contributed to the work/manuscript, for eg, heads of departments) and "ghost" authorship (individuals who have substantively contributed to the work and/or manuscript but are not listed as authors or contributors). In cases where writing support is necessary, the writer(s) should be acknowledged in the Acknowledgments section, and the source of funding for writing support should be provided under Disclosure of Conflicts of Interest. The corresponding/submitting author must, when submitting a manuscript, give assurance that all authors have read and approved the submitted manuscript. The corresponding/submitting author should also give assurance that all authors

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Epilepsia's POSITION ON ISSUES INVOLVED IN ETHICAL PUBLICATION

have seen and approved the final (accepted) manuscript, and that the manuscript includes all conflict of interest declarations. All individuals who have contributed to the work but do not meet criteria for authorship should be cited in the Acknowledgment section.

(2) Funding

Sources of funding (for the research, data analysis, and manuscript generation) should always be disclosed in the Acknowledgments section. Sources may include government funding agencies, institutions and departments, private industry, and charitable organizations and foundations. Funding for all authors should be acknowledged. If no funding has been provided for the research, please include the following sentence: "This research did not receive any grant from the public, commercial, or not-for-profit sector funding agencies."

(3) Procedures Involving Human and Animal Subjects

The authors should include within the manuscript an explicit statement indicating that the submitted study was approved by the relevant research ethics committee or institutional review board (IRB). When the study involves human participants (including material from human subjects), authors should also provide assurance that appropriate consent was obtained. When studies involve animal subjects, authors should provide methodologic details about steps taken to minimize pain/discomfort. Such papers must contain a statement that affirms that the experimental protocols were approved by the institutional animal care and use committee (IA-CUC).

(4) Confidentiality

In all cases, information and images derived from individual patients must be presented with assurance of appropriate consent and with details removed that might reveal the identity of the individual.

(5) Disclosure

All authors are required to disclose associations that might affect their ability to present and/or interpret data objectively, particularly financial ties to funding sources for the work under review (eg, membership on corporate scientific boards, stock ownership, consultant arrangements, patent ownership or application). Disclosure of such associations for the Editorial personnel of *Epilepsia* (Editors-in-Chief, Associate Editors, Editorial Board members) will be published each year. Reviewers will also be asked to affirm that they have no conflicts of interest when critiquing a manuscript.

**(6) Research Misconduct (Data Fabrication/
Falsification)**

Epilepsia will attempt to ensure that any allegations of misconduct are properly investigated. In the case

of any allegations, authors will be given a right to respond. Although the Journal is limited in its ability to investigate misconduct, we will seek COPE's advice and alert the appropriate bodies and encourage them to investigate.

**(7) Plagiarism, Duplication, and Redundant
Publication**

Epilepsia requires that work submitted for publication is the authors' own work and has not been misappropriated. When previously published material is used, appropriate credit must be given, and written permission obtained (for use of copyrighted material). *Epilepsia* also explicitly discourages duplication of published material and redundant publication. All manuscripts submitted to *Epilepsia* are checked with the iThenticate plagiarism detection software to detect instances of overlapping and similar text. In the case of apparent or substantial overlap, authors will be asked to rewrite their article.

(8) Corrections of Erroneous Information

Authors are expected to proofread their articles carefully before returning page proofs for publication. They should make needed corrections at this time. We recognize that it is only human to err occasionally, and the Journal is committed to correcting mistakes when those errors affect the interpretation of data or information presented in an article. Such corrections will be published in the form of an Erratum and linked to the original article electronically. Errors that result from author oversight in the proofing process, and that do not affect data interpretation, will not be corrected.

(9) Peer Review

Epilepsia is committed to a peer-review system that is fair to the author and enhances the value of the articles published in the Journal. In order to encourage qualified reviewers to offer their time and efforts to the Journal, reviewer identity is kept confidential. Reviewers are chosen for their expertise in the field; conflicts of interest are avoided whenever the Editors are aware of such issues, and reviewers are asked to affirm that they have no conflicts of interest in reviewing a given *Epilepsia* manuscript. Authors are encouraged to identify specific individuals who, they believe, cannot provide unbiased review. Although the Editors-in-Chief reserve the right to make the final decision to accept or reject an article, appeals will be seriously considered. Address appeals to the Editors-in-Chief, who will examine the reviews and the author responses, consult the relevant Associate Editor, and seek additional reviewer input if deemed necessary.