



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS**

**PAULO GIORDANO BAIMA COLARES**

***TALIPES EQUINOVARUS* CONGÊNITO E TÁLUS VERTICAL CONGÊNITO  
DECORRENTE DE DOENÇA DO CORNO ANTERIOR DA MEDULA ESPINHAL:  
LIÇÕES DA SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA A INFECÇÃO PELO VÍRUS  
ZIKA**

**FORTALEZA**

**2025**

PAULO GIORDANO BAIMA COLARES

*TALIPES EQUINOVARUS* CONGÊNITO E TÁLUS VERTICAL CONGÊNITO  
DECORRENTE DE DOENÇA DO CORNO ANTERIOR DA MEDULA ESPINHAL:  
LIÇÕES DA SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA A INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Cirurgia.

Orientador: Prof. Titular José Alberto Dias Leite.

FORTALEZA

2025

PAULO GIORDANO BAIMA COLARES

***TALIPES EQUINOVARUS* CONGÊNITO E TÁLUS VERTICAL CONGÊNITO  
DECORRENTE DE DOENÇA DO CORNO ANTERIOR DA MEDULA ESPINHAL:  
LIÇÕES DA SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA A INFECÇÃO PELO VÍRUS  
ZIKA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Cirurgia.

Aprovada em: 09 / 12 / 2025

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Tit. José Alberto Dias Leite (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. André Luiz Santos Pessoa  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Erlane Marques Ribeiro  
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

---

Prof. Dr. Fernanda Martins Maia Carvalho  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

---

Prof. Dr. Robério Dias Leite  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico esta tese à memória de meu pai, Dr. Antônio de Paula Colares, que me foi o mais pleno exemplo de pai, médico e ser humano. Sua vida, guiada pela ética, pela força e pelo compromisso absoluto com o bem-estar dos pacientes, permanece como a referência que orienta cada gesto da minha prática. Com ele aprendi que a verdadeira medicina transcende a técnica e só se completa quando é iluminada pela escuta atenta, pelo olhar sensível e pelo respeito incondicional à dignidade humana.

Dedico também este trabalho à minha esposa e amiga, Karen, amor da minha vida, cuja presença amorosa, paciência e apoio inabalável foram o alicerce de cada conquista desta jornada. Aos meus filhos, Cássio e Renan, meus maiores amores, que me inspiram diariamente a ser melhor, a sonhar mais alto e a seguir com propósito e gratidão.

Ao meu irmão Keny, exemplo admirável de disciplina, caráter e dedicação acadêmica, cuja trajetória norteia muitos dos caminhos que escolhi trilhar.

E, por fim, dedico este trabalho ao pequeno paciente, razão maior de ser médico. É por ele que busco, na ciência e na prática clínica, os meios mais humanos e eficazes de aliviar a dor, restaurar a esperança e honrar a confiança depositada em mim.

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Ceará (UFC) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, pelo ambiente de aprendizado e incentivo à pesquisa, que proporcionaram o desenvolvimento científico e ético necessários à prática médica contemporânea. Aos professores e colegas do programa, pelas discussões enriquecedoras, pelo companheirismo e pela convivência sempre inspiradora.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Alberto Dias Leite, pela orientação segura, pela paciência e pela confiança em todas as etapas desta pesquisa. Sua experiência e rigor científico foram fundamentais não apenas na construção desta tese, mas também no amadurecimento acadêmico e humano que ela representou.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Fortaleza (UNIFOR), que teve papel essencial no meu crescimento como docente e iniciação a pesquisa durante o mestrado, e aos colegas e professores Henrique Sá, Keny Colares, Daniela Malta, Olívia Bessa, Fernanda Maia e tantos outros que ajudaram a consolidar em mim o amor pelo ensino e pela investigação científica.

Ao serviço de Ortopedia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, em nome do professor José Batista Volpon que certamente alicerçou muitos dos conhecimentos sobre o *Talipes Equinovarus* Congênito e Tálus Vertical Congênito que carrego até hoje comigo. Agradeço ao Dr. Daniel Maranhão, Dr. Paulo Bortolin e Dr Daniel Leal (*in memoriam*), professores e amigos.

Agradeço sobre maneira ao Hospital Infantil Albert Sabin, em nome dos seus coordenadores do Projeto Zika, Dra Erlane Marques Ribeiro, Dr André Luiz Santos Pessoa e Dra Islane Maria Castro Verçosa; por me acolherem e me darem oportunidade de contato com esses pacientes tão especiais e que foram fundamentais para essa tese.

Por fim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade, deixo o meu mais profundo agradecimento. Cada gesto, palavra e presença foi essencial nesta caminhada, que agora se transforma em conquista – fruto de muitos sonhos, de incontáveis desafios e de uma imensa rede de afeto, saber e gratidão.

“Onde houver amor pela humanidade, haverá  
também amor pela arte de curar.”

Confúcio (551 a.C. – 479 a.C.)

## RESUMO

O talipes equinovarus congênito idiopático (TEVCi) e o tálus vertical congênito (TVC) representam deformidades podálicas estruturais cuja etiologia permanece incompletamente esclarecida. Achados clínicos e histopatológicos descritos em casos clássicos levantaram, ao longo de décadas, a possibilidade de participação de mecanismos neurogênicos envolvendo o corno anterior da medula espinhal. De forma semelhante, a Artrogripose Múltipla Congênita (AMC) neurogênica caracteriza-se por contraturas articulares congênitas e padrões musculares e medulares compatíveis com comprometimento precoce dos neurônios motores. A Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika (SCZ), por sua vez, constitui modelo contemporâneo de lesão viral congênita do sistema nervoso central e periférico, incluindo depleção neural e calcificação seletiva do corno anterior da medula, frequentemente associadas a deformidades ortopédicas nos pés. Considerando essas similaridades, este estudo buscou descrever e analisar as deformidades congênitas dos pés em pacientes com SCZ, com ênfase clínica, etiológica e fisiopatológica, a fim de investigar a hipótese de lesão do corno anterior da medula como fator etiológico de deformidades ortopédicas. Secundariamente, pretendeu ilustrar achados clínicos, anatomopatológicos e histopatológicos de dois natimortos com TEVCi e TVC nascidos anteriormente a epidemia do Zika Vírus (casos Pré-Zika), comparou tais achados com SCZ e AMC neurogênica, e descreveu outras deformidades podálicas observadas nessa coorte. Nesse intuito, foi conduzido estudo observacional, descritivo, prospectivo e sem controle composto por dois subgrupos complementares. O Subgrupo 1 incluiu uma coorte de crianças com SCZ acompanhadas entre dezembro de 2016 e junho de 2019 em ambulatório multidisciplinar de Fortaleza, Ceará, com seguimento de 30 meses, sendo realizadas avaliações clínicas e radiográficas semestrais. O Subgrupo 2 consistiu em análise retrospectiva ilustrativa de dois natimortos nascidos antes de 2015 com TEVCi bilateral e TVC submetidos a autópsias. A avaliação incluiu exame macroscópico da coluna lombar, histologia de medula espinhal lombar e músculos dos membros inferiores, com documentação de “fascículos fantasma” e de calcificação e depleção neural do corno anterior da medula espinhal. Avaliações clínicas ortopédicas foram conduzidas por equipe de três ortopedistas pediátricos. Entre 130 pacientes com SCZ (Subgrupo 1), 11 (8,46%) apresentaram TEVC rígido isolado, TVC isolado ou ambas as deformidades; e 4 desses (3,08%) preencheram critérios para AMC. O caso TEVCi pré-Zika apresentava depleção neural e calcificação medular, enquanto ambos os casos pré-Zika exibiram padrão muscular com “fascículos fantasma”, característico de atrofia neurogênica, semelhante ao observado em AMC neurogênica e SCZ. As deformidades

podálicas identificadas mostram padrão clínico e fisiopatológico compatível com lesão de neurônios motores do corno anterior. A análise dos casos pré-Zika pode sugerir similaridades etiológicas entre TEVCi/TVC, AMC neurogênica e SCZ. A diversidade de deformidades observada na SCZ sugere comprometimentos medulares focais capazes de gerar múltiplos fenótipos ortopédicos. Estes achados apoiam a hipótese de etiologia neurogênica para TEVCi e TVC, ou parte desses casos, e indicam novas direções para investigação etiológica, diagnóstica e preventiva.

**Palavras-chave:** *talipes equinovarus*; artrogripose; Zika vírus; doença dos neurônios motores; padrões de herança.

## ABSTRACT

Idiopathic congenital talipes equinovarus (iCTEV) and congenital vertical talus (CVT) are structural foot deformities whose etiologies remain incompletely understood. Clinical and histopathological findings described in classic cases have long raised the possibility of neurogenic mechanisms involving the anterior horn of the spinal cord. Similarly, neurogenic arthrogryposis multiplex congenita (AMC) is characterized by congenital joint contractures and muscular and medullary patterns compatible with early motor neuron impairment. Congenital Zika Syndrome (CZS), in turn, represents a contemporary model of congenital viral injury to the central and peripheral nervous systems, including selective neural depletion and calcification of the anterior horn of the spinal cord, frequently associated with foot deformities. Given these convergences, this study aimed to describe and analyze congenital foot deformities in patients with CZS, with clinical, etiological, and pathophysiological emphasis, to support the hypothesis of anterior horn injury as an etiological factor in orthopedic deformities. Secondly, it illustrates clinical, anatomopathological, and histopathological findings from two pre-Zika stillborns diagnosed with iCTEV and CVT, compares these findings with those observed in CZS and neurogenic AMC, and describes additional foot deformities identified in this case series. Thus, an observational, descriptive, prospective, uncontrolled study was conducted, composed of two complementary subgroups. Subgroup 1 included a cohort of children with CZS followed between December 2016 and June 2019 in a multidisciplinary clinic in Fortaleza, Ceará, with 30-month follow-up and semiannual clinical and radiographic evaluations. Subgroup 2 consisted of an illustrative retrospective analysis of two pre-2015 stillborns with bilateral iCTEV and CVT who underwent autopsy. The evaluation included macroscopic examination of the lumbar spine, histologic analysis of the lumbar spinal cord and lower-limb muscles, and documentation of “ghost fascicles” as well as neural depletion and calcification of the anterior horn. Orthopedic clinical assessments were performed by a team of three pediatric orthopedic surgeons. Among 130 patients with CZS, 11 (8.46%) presented isolated rigid iCTEV, isolated CVT, or both deformities; four (3.08%) met diagnostic criteria for AMC. The pre-Zika iCTEV case showed neural depletion and spinal cord calcification, while both pre-Zika cases exhibited muscular patterns with “ghost fascicles”, characteristic of neurogenic atrophy, similar to those observed in neurogenic AMC and CZS. The foot deformities identified demonstrate a clinical and pathophysiological pattern consistent with motor neuron injury of the anterior horn. The analysis of pre-Zika cases reinforces etiological similarities among iCTEV/CVT, neurogenic AMC, and CZS. The diversity of deformities

observed in CZS suggests focal spinal cord involvement capable of producing multiple orthopedic phenotypes. These findings support the hypothesis of a neurogenic etiology for iCTEV and CVT—or at least for a subset of cases—and indicate new directions for etiological, diagnostic, and preventive investigation.

**Keywords:** clubfoot; arthrogryposis; Zika Virus; motor neuron disease; inheritance patterns.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Irmãos apresentando deformidade de TEVCi.....	21
Figura 2	– Aspecto clínico da deformidade TVC.....	41
Figura 3	– Imagens durante o V Mutirão Zika como um dos atendimentos realizados nos pacientes do estudo de coorte (subgrupo 1) com diagnósticos de SCZ realizado no Caviver – Fortaleza, Ceará.....	65
Figura 4	– Pacientes do subgrupo 1 com diagnósticos de SCZ e deformidades artrogripóticas e PTV.....	66
Figura 5	– Radiografia do pé em perfil com flexão plantar máxima de paciente com SCZ e TVC (Caso 1 – Tabela 3) evidenciando desalinhamento vertical do tálus (linha preta) em relação ao primeiro metatarsiano (linha vermelha).....	67
Figura 6	– Apresentação clínica da microcefalia em um recém-nascido (Caso 1 - Tabela 3) .....	71
Figura 7	– Paciente do subgrupo 1 (caso 2 - Tabela 3) com diagnósticos de SCZ e TEVC a esquerda quando ainda em tratamento pelo método de Ponseti....	71
Figura 8	– Paciente do subgrupo 1 (caso 3 - Tabela 3) com diagnósticos de SCZ e TEVC. bilateral ainda em tratamento pelo método de Ponseti.....	72
Figura 9	– Apresentação clínica em um recém-nascido com artrogripose e <i>genu recurvatum</i> e luxação congênita dos joelhos (Caso 1 - Tabela 3).....	74
Figura 10	– Apresentação clínica em um recém-nascido com TEVC a esquerda (Caso 1 – Tabela 3).....	75
Figura 11	– Apresentação clínica em um recém-nascido com TVC a direita (Caso 1 – Tabela 3).....	75
Figura 12	– Achados radiológicos (Caso 1 - Tabela 3) com calcificações cerebrais e alargamento ventricular.....	76
Figura 13	– Achados radiológicos (Caso 1 - Tabela 3) com TEVC.....	76

Figura 14 –	Visão posterior e plantar macroscópica da perna e pé esquerdos com achados anatomopatológicos de autópsia (Caso TEVCi bilateral - Pré-Zika) de um paciente com pé equino-varo-supinado bilateral.....	77
Figura 15 –	Achados de autópsia (Caso TEVCi bilateral - Pré-Zika) macroscópicos da medula neural lombar.....	78
Figura 16 –	Achados de autópsia (Caso TEVCi bilateral - Pré-Zika) de secção histológica mostrando depleção neural e calcificação (H.E. 500x).....	79
Figura 17 –	Achados de autópsia (Caso 2 TEVCi bilateral - Pré-Zika) de secção histológica com tecido muscular normal e "fascículo fantasma" (H.E. 500x).....	79
Figura 18 –	Achados anatomopatológicos de tálus vertical (Caso TVC a esquerda - Pré-Zika) .....	80
Figura 19 –	Achados anatomopatológicos de tálus vertical (Caso TVC esquerda - Pré-Zika) .....	81
Figura 20 –	Achados anatomopatológicos de tálus vertical (Caso TVC esquerda - Pré-Zika) .....	81
Figura 21 –	Achados anatomopatológicos de tálus vertical (Caso TVC a esquerda Pré-Zika). Secção histológica do músculo tricípite sural. O estudo evidencia "fascículos fantasmas" adjacente a fascículos normais (H.E. 500x).....	82

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Vírus com potencial de transmissão vertical e/ou acometimento medular...	48
Tabela 2 – Deformidades encontradas nos pés de pacientes com SCZ do subgrupo 1 (n=130).....	70
Tabela 3 – Condições de gravidez e parto, diagnóstico e principais sinais clínicos de pacientes com deformidades podálicas rígidas e Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika.....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMC	Artrogripose Múltipla Congênita
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CMV	Citomegalovírus
CV	Coxsackievírus
CV-B	Coxsackievírus do grupo B
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
EV	Enterovírus
EV-D68	Enterovírus D68
EV-A71	Enterovírus A71
H&E	Hematoxilina e Eosina
HIAS	Hospital Infantil Albert Sabin
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV	<i>Herpes simplex</i> vírus
HTLV-1	Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1
IgM	Imunoglobulina M
JEV	Vírus da Encefalite Japonesa
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MEAC	Maternidade Escola Assis Chateaubriand
MTV	Metatarso Varo
NAAT	Teste de Amplificação de Ácido Nucleico
OROV	Vírus Oropouche
PC	Perímetro Cefálico
PoV	Poliovírus
PTO	Pé Talo Oblíquo
PTV	Pé Talo Vertical
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT-PCR	<i>Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction</i>
RT-qPCR	<i>Reverse Transcription quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
RV	Retrovírus
SMP	Síndrome da Medula Presa

SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
STORCH	Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e <i>Herpes</i>
SCZ	Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika
TEVC	<i>Talipes Equinovarus</i> Congênito
TEVCi	<i>Talipes Equinovarus</i> Congênito Idiopático
TORCH	Toxoplasmose, Outros, Rubéola, Citomegalovírus e <i>Herpes</i>
TVC	Tálus Vertical Congênito
UFC	Universidade Federal do Ceará
USG	Ultrassonografia
VZV	Vírus Varicela-Zóster
WNV	Vírus do Nilo Ocidental
ZIKV	Vírus Zika

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>1.1</b>	<b>Talipes Equinovarus Congênito.....</b>	<b>20</b>
<b>1.1.1</b>	<b><i>Definição e epidemiologia.....</i></b>	<b>20</b>
<b>1.1.2</b>	<b><i>Teorias etiológicas do TEVCi.....</i></b>	<b>22</b>
<b>1.1.2.1</b>	<i>Teorias sobre compressão extrínseca e sua refutação.....</i>	22
<b>1.1.2.2</b>	<i>Teorias do tecido conjuntivo.....</i>	23
<b>1.1.2.3</b>	<i>Estudos sobre desequilíbrio muscular e atrofia.....</i>	24
<b>1.1.2.4</b>	<i>Estudos sobre miopatias primárias.....</i>	24
<b>1.1.2.5</b>	<i>Hipóteses etiológicas de origem neurogênica.....</i>	25
<b>1.1.2.5.1</b>	<i>Estudos históricos pioneiros.....</i>	25
<b>1.1.2.5.2</b>	<i>Hipóteses histoquímicas e estruturais.....</i>	27
<b>1.1.2.5.3</b>	<i>Padronização histológica em miopatias neurogênicas e primárias.....</i>	29
<b>1.1.2.5.4</b>	<i>Estudos sobre outras disfunções neurais.....</i>	30
<b>1.1.2.6</b>	<i>Teorias vasculares.....</i>	31
<b>1.1.2.7</b>	<i>Teorias genéticas.....</i>	31
<b>1.1.2.8</b>	<i>Hipóteses genéticas versus ambientais.....</i>	33
<b>1.1.2.9</b>	<i>Teorias multifatoriais.....</i>	33
<b>1.1.3</b>	<b><i>Fatores de risco ambientais.....</i></b>	<b>34</b>
<b>1.1.4</b>	<b><i>Fatores sazonais e possível etiologia viral.....</i></b>	<b>35</b>
<b>1.1.5</b>	<b><i>Modelos experimentais e estudos moleculares recentes.....</i></b>	<b>37</b>
<b>1.2</b>	<b>Tálus Vertical Congênito.....</b>	<b>38</b>
<b>1.2.1</b>	<b><i>Definição e epidemiologia.....</i></b>	<b>38</b>
<b>1.2.2</b>	<b><i>Teorias etiológicas.....</i></b>	<b>39</b>
<b>1.2.3</b>	<b><i>Fisiopatologia.....</i></b>	<b>39</b>
<b>1.2.4</b>	<b><i>Anatomopatologia e histopatologia.....</i></b>	<b>39</b>
<b>1.2.5</b>	<b><i>Aspectos clínicos e diagnósticos.....</i></b>	<b>40</b>
<b>1.3</b>	<b>Artrogripose Múltipla Congênita de origem neurogênica.....</b>	<b>41</b>
<b>1.4</b>	<b>Infecções virais do sistema nervoso.....</b>	<b>45</b>
<b>1.4.1</b>	<b><i>Mielites virais.....</i></b>	<b>45</b>
<b>1.4.2</b>	<b><i>Neurotropismo Viral e Lesões do Corno Anterior da Medula Espinhal.....</i></b>	<b>45</b>
<b>1.4.2.1</b>	<b><i>O paradigma da poliomielite.....</i></b>	<b>45</b>

1.4.2.2	<i>Vírus com capacidade de causar mielite congênita.....</i>	47
1.4.2.3	<i>Infecções congênitas clássicas e o complexo STORCH.....</i>	48
1.4.2.4	<i>O vírus Oropouche.....</i>	49
<b>1.5</b>	<b>O vírus Zika e a Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika.....</b>	<b>51</b>
1.5.1	<i>A epidemia de Zika no Brasil.....</i>	51
1.5.2	<i>Mecanismos de transmissão do ZIKV pós-natal.....</i>	52
1.5.3	<i>Transmissão vertical, neurotropismo e microcefalia na SCZ.....</i>	53
1.5.4	<i>Provas diretas da presença do ZIKV no tecido neural fetal.....</i>	54
1.5.4.1	<i>No tecido cerebral.....</i>	54
1.5.4.2	<i>Na medula espinhal.....</i>	55
1.5.4.3	<i>No nervo periférico.....</i>	56
1.5.4.3	<i>No músculo.....</i>	56
1.5.5	<i>Lesões do corno anterior na SCZ.....</i>	57
<b>1.6</b>	<b>Afecções ortopédicas na SCZ.....</b>	<b>58</b>
1.6.1	<i>Deformidades ortopédicas em geral.....</i>	58
1.6.1.1	<i>TEVC na SCZ.....</i>	60
1.6.1.2	<i>TVC na SCZ.....</i>	61
<b>1.7</b>	<b>Lacunas do Conhecimento e Justificativa.....</b>	<b>62</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
2.1	<b>Objetivo Geral.....</b>	63
2.2	<b>Objetivos Específicos.....</b>	63
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>64</b>
3.1	<b>Desenho do estudo.....</b>	64
3.2	<b>Aspectos éticos.....</b>	64
3.3	<b>Período e Local (Subgrupo 1).....</b>	64
3.4	<b>Critério de inclusão e exclusão.....</b>	64
3.5	<b>Avaliação clínica radiográfica.....</b>	66
3.6	<b>Medidas de desfecho.....</b>	68
3.7	<b>Análise Histopatológica Retrospectiva (Subgrupo 2).....</b>	68
3.8	<b>Análise Estatística.....</b>	68
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>70</b>
4.1	<b>Características da População Estudada.....</b>	70

4.2	Prevalência de Deformidades Podálicas.....	70
4.3	Caso Ilustrativo do Subgrupo 1.....	73
4.3.1	<i>SCZ com múltiplas deformidades (Caso 1 - Tabela 3)</i> .....	73
4.4	Análises Histopatológicas Retrospectivas (Subgrupo 2).....	77
4.4.1	<i>TEVCi bilateral (Pré-Zika)</i> .....	77
4.4.2	<i>TVC a esquerda (Pré-Zika)</i> .....	80
5	DISCUSSÃO.....	83
5.1	Similaridades Clínicas e Histopatológicas entre SCZ, AMC e TEVCi....	83
5.2	A Influência Gênica e os Fatores Ambientais.....	85
5.3	A Hipótese Neurogênica do TEVCi.....	85
5.3.1	<i>Evidências histopatológicas</i> .....	85
5.3.2	<i>Paralelos com a poliomielite congênita</i> .....	88
5.3.3	<i>O modelo da Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika</i> ....	89
5.4	Implicações Clínicas e Perspectivas Futuras.....	89
5.4.1	<i>Potencial preventivo através de vacinação</i> .....	89
5.5	Limitações do Estudo.....	90
5.6	Direções para pesquisas futuras.....	91
6	CONCLUSÃO.....	94
	REFERÊNCIAS.....	96
	<b>APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO UTILIZADO NOS</b>	
	<b>ATENDIMENTOS DURANTE O ESTUDO DE COORTE</b>	
	<b>(SUBGRUPO 1)</b> .....	107
	<b>APÊNDICE B – DECLARAÇÃO SOBRE USO DE INTELIGÊNCIA</b>	
	<b>ARTIFICIAL</b> .....	115
	<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO</b>	
	<b>HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN – CE (SUBGRUPO 1)</b> .....	118
	<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DA</b>	
	<b>MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND / MEAC /</b>	
	<b>UFC (SUBGRUPO 1)</b> .....	119
	<b>ANEXO C – PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE</b>	
	<b>ÉTICA DO COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE</b>	
	<b>FEDERAL DO CEARÁ – COMEPE (SUBGRUPO 2)</b> .....	118

<b>ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE COM SCZ, TEVC E TVC (CASO 1 – TABELA 3) (SUBGRUPO 1) .....</b>	<b>119</b>
<b>ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA PESQUISA “PÉ TORTO: LESÃO NO CORNO ANTERIOR DA MEDULA POR VÍRUS SEMELHANTE A ZIKA” (SUBGRUPO 1) .....</b>	<b>120</b>
<b>ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA PESQUISA “ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES BIOPSISSOCIAIS QUE ACOMPANHAM OS CASOS DE EMBRIOPATIAS POR ZIKA VÍRUS (ZIKV)” (SUBGRUPO 1).....</b>	<b>121</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 *Talipes Equinovarus* Congênito

### 1.1.1 *Definição e epidemiologia*

O *talipes equinovarus* congênito (TEVC), também chamado de pé torto congênito, é definido como uma deformidade estrutural caracterizada por varo do retropé, adução do antepé, aumento do arco medial e equino, resultando em mal alinhamento ósseo e contração de partes moles. Trata-se de uma das anomalias congênitas mais frequentes dos membros inferiores, formando-se nas primeiras semanas do desenvolvimento gestacional (Smythe et al., 2017). Estudos epidemiológicos indicam prevalência média global entre 0,5 e 2,0 casos por 1.000 nascidos vivos, o que corresponde a uma estimativa de 7 a 43 casos ao ano por milhão de habitantes no mundo. Há predomínio no sexo masculino com razão aproximada de 2:1, padrão observado em diferentes populações, além de acometimento bilateral em cerca de 50% dos casos. Variações regionais importantes são descritas, com taxas menores em populações chinesas e maiores em populações polinésias e maori, evidenciando a influência genética e demográfica na distribuição da deformidade (Maranho, Volpon, 2011; Smythe et al., 2017; Pavone et al., 2018).

Stephens (2001), em seu editorial, conceituou o termo *talipes equinovarus* congênito (TEVC) e criticou o termo "pé torto" (PTC), descrito pela primeira vez por Hipócrates (400 a.C.), por sua conotação potencialmente humilhante para o paciente. Termos não científicos semelhantes existem em outras línguas como "*clubfoot*" (inglês), "*piéd bot*" (francês), "*piède torto*" (italiano) e "*klump fuss*" (alemão). Sugere então que o termo arcaico "pé torto" deva ser substituído pela sigla descritiva TEVC, referindo-se à deformidade congênita *talipes equinovarus*. Essa nomenclatura deriva dos termos latinos *tálus* (tornozelo) e *pes* (pés), caracterizados por deformidade tridimensional complexa que compreende equino (flexão plantar do tornozelo), varo do retropé (desvio medial do calcâneo e do tálus) e adução do antepé – características estruturais presentes desde o nascimento (Figura 1).

Clinicamente, o TEVC pode manifestar-se como componente de diversas condições síndrômicas ou neuromusculares, especialmente mielomeningocele, artrogripose distal e doenças neuromusculares congênitas, nas quais a deformidade costuma ser mais rígida e resistente ao tratamento, refletindo alterações primárias do sistema nervoso periférico ou do aparelho muscular. Nessas situações, o TEVC é considerado secundário, compreendendo

aproximadamente 20% dos casos descritos na literatura. No entanto, a forma mais prevalente é o *talipes equinovarus* congênito idiopático (TEVCi), responsável por cerca de 80% de todos os indivíduos afetados, caracterizada por deformidade rígida, sem malformações associadas (Pavone et al., 2018).

Figura 1 – Irmãos apresentando deformidade de TEVCi



Fonte: Arquivo do orientador.

### 1.1.2 Teorias etiológicas do TEVCi

Segundo Maranhão e Volpon (2011), o TEVCi é uma deformidade complexa com sua etiologia considerada multifatorial, com forte evidência de padrão de herança poligênico influenciado por fatores ambientais. A fisiopatologia central proposta pelos autores é um defeito primário das partes moles e das unidades neuromusculares. Consideraram como achado patológico fundamental a presença de tecido fibrótico nos músculos, ligamentos e fâscias da região posteromedial do pé, que conteriam miofibroblastos e expressariam altos níveis de colágeno tipo III, similar a outras fibromatoses.

Modernamente, a etiologia do TEVCi é considerada como multifatorial, resultante de complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. A predisposição genética é apoiada

por estudos em gêmeos e pela identificação de múltiplos genes candidatos, embora nenhum gene principal tenha sido isolado, sugerindo heterogeneidade genética. Fisiopatologicamente, as vias genéticas implicadas apontam para distúrbios em processos fundamentais do desenvolvimento dos membros, incluindo a morfogênese (família de genes *HOX*, via *PITX1-TBX4*), a apoptose e a genes relacionados a proteínas de função contrátil muscular como a troponina e a tropomiosina (Pavone *et al.*, 2018).

Várias são as propostas etiológicas e fisiopatológicas para o TEVCi desde suas primeiras observações ainda na idade Antiga. Foram propostas desde fatores mecânicos, alteração de tecidos conjuntivos, neurológicos, vascular, genético, infecciosos ou uma interação desses processos durante a gestação de um paciente acometido.

#### *1.1.2.1 Teorias sobre compressão extrínseca e sua refutação*

A teoria da compressão extrínseca, uma das mais antigas a explicar o TEVCi, sugere que fatores mecânicos intrauterinos, como a pressão e a posição fetal, causariam a deformidade. Autores como Maranhão e Volpon (2011) e Wallander *et al.* (2010) contextualizam a compressão mecânica entre outras possíveis causas, como as vasculares e neurológicas. O trabalho clássico de Wynne-Davies (1964), abordando a influência de fatores ambientais, cita a teoria da compressão, mas a considera isoladamente insuficiente para explicar todos os casos, sendo um dos possíveis elementos contribuintes no desenvolvimento dessa condição.

Dietz (1985) questionou a etiologia predominante do TEVCi. O autor refuta a hipótese de que o TEVCi é causado por modelagem intrauterina. O autor argumentou que a hipótese de modelagem intrauterina não se sustenta, pois não explica a atrofia da perna e a recidiva da deformidade após o tratamento. Propõe que o TEVCi é causado por distúrbio regional de crescimento, sugerindo que o crescimento dos tecidos no lado posteromedial do pé e da perna é atrasado em comparação com o lado anterolateral. O distúrbio de crescimento é sustentado por achados de atrofia da perna e do pé, que são mais pronunciados em deformidades mais graves, e pela recorrência da deformidade durante o período de maior crescimento do pé.

De modo semelhante, o estudo de revisão de Lochmiller *et al.* (1998) investigou a associação de fatores uterinos com o TEVCi. Avaliou 285 pacientes com TEVCi e encontrou frequência de 8,2% de partos pélvicos, não sendo significativamente maior do que a da população geral. Da mesma forma, os níveis de líquido amniótico, incluindo 6 casos relatados de oligodrâmio, não apresentaram diferenças significativas em comparação com as frequências populacionais. Anormalidades uterinas, como miomas, foram informadas em

apenas 5 mães. Os autores ressaltam, no entanto, que para muitos pacientes, a informação sobre esses fatores era desconhecida, o que limita a exclusão de uma possível associação.

Carey *et al.* (2005), em estudo de caso-controle de base populacional, investigaram fatores de risco para o TEVCi na Austrália Ocidental (1980-1994). A metodologia empregou a vinculação de registros de bancos de dados de saúde para analisar 450 casos e 777 controles. Do ponto de vista etiológico, os resultados mais significativos mostraram um risco substancialmente elevado para crianças do sexo masculino de ascendência aborígene. A análise não corroborou a hipótese de que a restrição intrauterina seja um fator etiológico proeminente, pois indicadores como gestação prolongada e apresentação pélvica não se associaram ao maior risco.

#### 1.1.2.2 Teorias do tecido conjuntivo

Maffulli *et al.* (1992) realizaram estudo histoquímico do músculo tríceps sural em 13 crianças com TEVCi unilateral, com o objetivo de investigar a etiologia da deformidade. Os autores concluem que a etiologia não está diretamente ligada a um desequilíbrio muscular óbvio, pois a porcentagem de fibras de contração lenta (tipo I) foi significativamente maior em ambos os lados da perna, normal e afetada. O estudo destaca que a deformidade no *talipes equinovarus* está relacionada a um aumento do tecido conjuntivo no músculo, o que pode contribuir para a rigidez e a atrofia muscular observada.

Wynne-Davies (1964) investigou a etiologia do TEVCi por meio de um estudo familiar e de anormalidades congênitas associadas. O estudo sugere que o TEVCi é de origem multifatorial, combinando fatores genéticos e ambientais. Defende que o fator genético está relacionado a um defeito na formação do tecido conjuntivo, que resulta em uma maior mobilidade das articulações. Esse defeito torna o pé suscetível a ser levado para fora de sua posição normal por um fator ambiental, como a pressão intrauterina.

Fukuhara, Schollmeier e Uthoff (1994) exploraram a patogênese do TEVCi por meio de análise histomorfológica e imuno-histoquímica de 16 pés com TEVCi e 27 pés normais de fetos humanos abortados espontaneamente no segundo trimestre de gestação. A fisiopatologia, segundo este estudo, não é primariamente uma deformidade óssea, mas sim uma patologia do tecido mole. Os achados indicam que o ligamento de mola e outros ligamentos mediais do tornozelo em TEVCi perdem sua orientação espacial e se contraem. Em casos graves, as células do ligamento se assemelham a miofibroblastos, causando uma desordem que lembra a fibromatose.

### 1.1.2.3 Estudos sobre desequilíbrio muscular e atrofia

Ippolito e Ponseti (1980), em um estudo em 4 fetos humanos, forneceram evidências cruciais sobre a patogênese primária do TEVCi. A etiologia, segundo os autores, aponta para "fibrose retrátil" como fator primário. A análise fisiopatológica revelou conjunto consistente de alterações nos pés afetados, mesmo em estágio fetal precoce. Observou-se diminuição no tamanho e no número de fibras musculares nos compartimentos posteromediais da perna, associada a aumento significativo de tecido conjuntivo fibroso nesses músculos. É importante notar que neste estudo, os autores avaliaram a medula espinhal em um de quatro fetos com TEVCi e não encontraram alterações histopatológicas.

Ippolito *et al.* (2009) investigaram se a atrofia muscular na perna presente no TEVCi é característica patológica primária ou consequência do tratamento. Exames de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de ambas as pernas foram feitos em três grupos de pacientes com TEVCi: 8 recém-nascidos não tratados; 8 crianças tratadas com o método Ponseti e 8 adultos cuja deformidade foi corrigida pelo método de Ponseti. A fisiopatologia revelada pelo estudo revelada foi a atrofia muscular na perna do lado afetado já estava presente nos fetos e recém-nascidos antes de qualquer tratamento, o que indica que é componente patológico primitivo da deformidade.

Em outro estudo, Ippolito *et al.* (2012) analisaram o volume e o comprimento dos compartimentos musculares da perna em pacientes com TEVC unilateral. Os resultados mostraram que os três compartimentos musculares da perna afetada eram mais curtos e mais finos do que os da perna normal, enquanto os tendões distais eram mais longos. A fisiopatologia indica que a diferença de volume no compartimento póstero-medial aumentou drasticamente com a idade, o que sugere crescimento muscular ainda menos acentuado no compartimento lateral.

Ippolito e Gorgolini (2021) exploram a patologia e a patogênese do TEVCi por meio de revisão narrativa da literatura. A fisiopatologia proposta é que o TEVCi é causado por desequilíbrio muscular devido a crescimento muscular deficiente e desigual, que já é fator primitivo presente no feto. As anormalidades ósseas e ligamentares são consideradas secundárias às forças deformantes exercidas pelos músculos encurtados e atrofiados. A atrofia muscular é a única anormalidade que persiste e piora com o crescimento.

### 1.1.2.4 Estudos sobre miopatias primárias

Alguns estudos sugeriram origem miopática para o TEVCi. Siegel, Eisenberg e Glantz (1984) investigaram a possível contribuição da distrofia miotônica congênita — uma miopatia primária — na etiologia do TEVCi, comparando biópsias dos músculos intrínsecos do pé e do vasto lateral de duas crianças com TEVC bilateral, ambas filhas de mães afetadas por distrofia miotônica. As amostras revelaram alterações marcantes, como fibrose, infiltração gordurosa, fibras pequenas e arredondadas e prejuízo na diferenciação dos tipos fibrilares. O estudo também descreveu predominância de fibras tipo I e presença de fibras angulares, achados que, embora tradicionalmente associados a padrões neurogênicos, foram interpretados pelos autores como decorrentes de imaturidade muscular congênita e atraso no desenvolvimento das fibras, e não de desnervação. Esse paradoxo reforça que miopatias congênitas podem produzir padrões morfológicos que mimetizam desnervação, sem implicar lesão do neurônio motor.

Zanette *et al.* (1995) investigaram 17 bebês para verificar a coexistência de distúrbios neuromusculares com eletromiografia e biópsia muscular durante tratamento cirúrgico. A principal descoberta foi a alta taxa de alterações miopáticas (70%) nas biópsias musculares, incluindo distrofia miotônica congênita, miopatia congênita inespecífica e atrofia muscular espinhal leve.

#### *1.1.2.5 Hipóteses etiológicas de miopatia de origem neurogênica*

##### *1.1.2.5.1 Estudos históricos pioneiros*

A teoria neurogênica para TEVCi tem suporte histórico substancial. Adams (1985) citou estudos anteriores de Courtilier (1897) e Morgagni, nos quais Michaud (1870) descobriu focos de esclerose espinhal em casos bilaterais de *talipes equinovarus* congênito. Durante e Courtilier (1899) identificaram lesões inequívocas da medula espinhal nas junções toracolombares em quatro casos, com TEVCi unilateral correspondendo a lesões ipsilaterais da medula espinhal. As lesões envolveram falha aparente do desenvolvimento de células do corno anterior e deficiência de raiz anterior.

*A limited number of cases have demonstrated a primary defect of the spinal cord where weakening or paralysis of some muscles of the foot leaves others normally innervated to contract without opposition. According to Courtilier, "this idea was first proposed by Morgagni. Michaud," while studying a case of bilateral congenital club-foot, discovered two foci of sclerosis in the spinal cord one in the thoracic region and the other in the lumbar area. In each of four cases, Durante and Courtilier"*

*found unquestionable lesions in the spinal cord situated at the junction of the thoracic and lumbar segments. Causes for the lesions consisted of an apparent failure of development of anterior horn cells, an atrophy or developmental deficiency of Clark's columns, and a scarcity of medullated fibers in the anterior roots. In each case, the club-foot was unilateral and the lesions in the spinal cord were ipsilateral. Examples of congenital poliomyelitis and congenital syphilis of the spinal cord have also been reported. \*Dittrich\* suggested that damage to peripheral nerves of the leg can occur in utero as a consequence of traction, and that the foot deformity may be secondary to a neural paralysis of certain groups of muscles (Adams, 1985).*

Em 1930, Mau utilizou dissecação anatômica detalhada e análise histológica de músculos de fetos com TEVC para avaliar volume, inserção e maturação das fibras musculares, comparando com musculatura normal fetal. Ele descreveu processo de degeneração fibrótica e contratura nos músculos do compartimento posteromedial (como o tibial posterior). Em contraste, os músculos do grupo lateral (peroneiros) foram caracterizados por atrofia e hipoplasia. O autor interpretou essa assimetria não como doença muscular primária, mas como a manifestação de profundo desequilíbrio neuromuscular, propondo que a força deformante dos músculos mediais encurtados superava a fraca oposição dos músculos laterais atrofícos, sendo esta a causa fundamental da deformidade (Mau, 1930). A correlação anatômico-histológica levou à hipótese de lesão ou insuficiência de inervação como causa primária.

No mesmo ano, em um estudo anatômico, Dittrich analisa um recém-nascido prematuro portador de TEVCi bilateral e múltiplas malformações, incluindo defeitos vertebrais, alterações do cone medular, bifurcação anômala da medula e tração das raízes lombossacras. Sua metodologia baseou-se em exame de autópsia completo, dissecação detalhada dos pés e membros inferiores, avaliação da musculatura, do tecido subcutâneo, das articulações e da coluna lombossacra, além de documentação radiográfica prévia. Os resultados mostram músculos posteromediais encurtados, fibrosados e com coloração alterada, antagonistas hipotróficos, e partes moles retraídas, sugerindo comprometimento funcional precoce. Observou-se ainda deformidade óssea do tálus, calcâneo e mediopé, interpretada como secundária às alterações musculares. Dittrich discute as principais hipóteses etiológicas vigentes à época: influências mecânicas intrauterinas, consideradas insuficientes para explicar deformidades complexas; predisposição hereditária, ainda sem base genética definida; e a possibilidade de fatores exógenos atuantes na vida fetal. Contudo, a hipótese central defendida pelo autor é a etiologia neurogênica, baseada em mielodisplasia e distúrbios do desenvolvimento medular, que afetariam seletivamente os grupos musculares dorsiflexores e eversores do pé, como músculos fibulares e tibial anterior, produzindo o padrão equinovaro. As alterações musculares e ligamentares observadas são interpretadas como consequência direta da disfunção neurológica, enquanto as deformidades ósseas seriam resultado adaptativo às

tensões anormais durante o desenvolvimento intrauterino. Assim, conclui que o TEVCi, ao menos em casos similares ao examinado, surge como uma expressão periférica de um distúrbio medular do desenvolvimento neuromuscular (Dittrich, 1930).

#### 1.1.2.5.2 Hipóteses histoquímicas e estruturais

Na segunda metade do século XX, novas evidências surgiram propondo que as lesões primárias no paciente com TEVCi podem ser neuromusculares, similares à artrogripose ou poliomielite. Segundo Handelsman e Badalamente (1981), evidências histoquímicas e ultraestruturais robustas sustentam a etiologia neurogênica para o TEVCi. A investigação fisiopatológica de biópsias musculares de pacientes revelou consistentemente acentuada predominância de fibras musculares do tipo I (contração lenta) e a presença de grupamento de fibras do tipo I, sinal considerado de processo crônico de denervação seguido de reinervação. Essa hipótese neurogênica é reforçada pela observação de aumento correlacionado e estatisticamente significativo de junções neuromusculares do tipo I nessas mesmas áreas.

Isaacs *et al.* (1977) já tinham 60 pacientes com TEVCi, dos quais foram obtidas 111 biópsias musculares para estudo histológico e histoquímico, além de 53 amostras examinadas em microscopia eletrônica. As biópsias foram coletadas no intraoperatório dos músculos postero-mediais e peroneais. As amostras foram ainda submetidas a protocolos ultramicroscópicos, permitindo avaliar organização miofibrilar, mitocôndrias, direção de fibras e evidências de desnervação. Os estudos histoquímicos demonstrando alterações consistentes com neuropatia em músculos de TEVCi sugeriram denervação ao nível do corno anterior, estabelecendo base etiológica neurogênica para o TEVCi. A fisiopatologia observada nos músculos avaliados revelou padrão consistente de alterações neurogênicas. Os achados histoquímicos também foram dominados pela predominância de fibras do tipo I e pelo grupamento de fibras, sinais clássicos de processo de denervação crônica seguido de reinervação. Adicionalmente, foram identificadas fibras-alvo e atrofia seletiva de tipos de fibra. Os autores propõem que a etiologia primária é distúrbio da inervação que ocorre no início da vida intrauterina.

Gray e Katz (1981) forneceram evidência de suporte através de análises histoquímicas similares, propondo etiologia neurogênica para o TEVCi, mas refutando a hipótese de processo de denervação-reinervação. Foram realizadas 103 biópsias musculares de 62 pacientes com TEVCi durante cirurgia corretiva. As amostras foram submetidas a colorações histoquímicas e comparações foram feitas com biópsias do membro contralateral normal de

crianças com deformidade unilateral e com espécimes post-mortem juvenis. A análise fisiopatológica de biópsias musculares revelou duas alterações primárias. Primeiramente, a atrofia da panturrilha não decorre da diminuição do diâmetro das fibras musculares, mas de redução congênita no número total de fibras (hipoplasia), sugerindo falha na miogênese dependente de influência neural adequada durante o desenvolvimento. Em segundo lugar, foi identificada alteração específica no músculo sóleo de lactentes, que exibia predominância significativa de fibras do tipo I, indicando maturação acelerada e prematura deste músculo em comparação com outros músculos da perna e com controles normais.

O estudo conduzido por Leite (1988) apresenta uma análise comparativa da anatomia patológica das principais deformidades congênitas do pé — equinvaro, calcaneovalgo e tálus vertical congênito — por meio da dissecação de 20 pés e autópsias completas em sete recém-nascidos, permitindo avaliação detalhada das estruturas musculares, tendíneas, ósseas e capsuloligamentares. As disseções e cortes seriados revelaram padrão consistente de subluxação do navicular em posições distintas: medial no equinvaro, lateral no calcaneovalgo e dorsal no tálus vertical, confirmando variações estruturais específicas para cada deformidade. O exame histoquímico de 13 pacientes evidenciou atrofia muscular seletiva, redução de fibras tipo I e a presença frequente de “fascículos fantasmas” representando fibras normais adjacentes a fascículos completamente substituídos por tecido adiposo e conjuntivo, sobretudo nos casos de tálus vertical congênito (TVC) e em TEVCi com maior rigidez. Esses achados configuram um padrão misto de acometimento miopático e neuropático, esse último interpretado pelo autor como semelhante ao observado em pacientes com artrogripose, nos quais predomina desnervação intrauterina e substituição de fibras musculares por tecido conjuntivo. O autor conclui que tanto o equinvaro quanto o tálus vertical apresentam base fisiopatológica compatível com desequilíbrio muscular congênito de origem primária ou neurogênica, reafirmando que tais deformidades são estruturais e não meramente posicionais, e que compartilham mecanismos patológicos análogos aos encontrados na artrogripose.

Gosztonyi *et al.* (1989) investigaram a composição das fibras musculares em pacientes com TEVCi para determinar sua etiologia. A metodologia incluiu biópsias musculares do grupo flexor da perna de 23 pacientes durante a cirurgia corretiva. As biópsias musculares mostraram ausência de alterações patológicas grosseiras, mas revelaram predominância marcante de fibras tipo I em 16 de 20 casos, muitas vezes atingindo 85–90%. A distribuição anormal de tipos de fibras estava presente já ao nascimento e manteve-se constante em todas as faixas etárias estudadas, tanto em bebês recém-nascidos quanto em crianças mais velhas, sugerindo alteração congênita e não postural. A microscopia eletrônica mostrou apenas

alterações estruturais discretas, sem sinais de desnervação progressiva, indicando que o desequilíbrio entre fibras dos tipos I e II pode explicar a deformidade. Essa anomalia na composição das fibras sugere que não é uma consequência da posição anormal da perna ou do tratamento, mas sim uma anomalia congênita.

Leite (1995) realizou um rigoroso protocolo histoquímico em 23 pacientes com TEVC (11 TEVCi e 12 TEVC artrogripóticos), empregando biópsias de músculos específicos (abdutor do hálux, tríceps sural, tibial posterior, fibulares e deltóide), processadas por congelamento rápido em nitrogênio líquido e analisadas por colorações clássicas e histoquímica (ATPase em múltiplos pHs, NADH, SDH, GPD, PAS, tricrômico de Gomori). Com estas onze colorações, foram examinados 32 músculos, perfazendo 352 lâminas; em média, 400 fibras foram estudadas por biópsia. As descrições anatomopatológicas revelaram alterações estruturais consistentes com desequilíbrio muscular, destacando redução volumétrica de músculos mediais, encurtamento mio tendíneo e padrões de fibrose. Histopatologicamente, identificaram-se 11 padrões distintos, abrangendo desde miopatias congênitas (predominância tipo I, desproporção 1/2, imaturidade, distrofia tipo cinturas-membros) até neuropatias clássicas (amiotrofias espinhais tipos I e II, “fascículos fantasmas”, *type grouping*). No grupo idiopático, 91% das biópsias exibiram substrato miopático, indicando acometimento intrínseco do músculo, enquanto no grupo artrogripótico houve distribuição equilibrada entre miopatias e neuropatias, com clara predominância de padrões neurogênicos quando presentes. Esses achados sustentam uma etiologia heterogênea do TEVCi, envolvendo tanto distúrbios da maturação e diferenciação muscular quanto lesões neuronais pré-natais do corno anterior. As análises etiológicas apontam que o pé equinovaro não é uma entidade única, mas expressão distal de diferentes síndromes neuromusculares. Conclui-se que o estudo histoquímico é determinante para distinguir formas miopáticas e neuropáticas, explicando variações clínicas, prognósticas e de resposta terapêutica entre TEVCi e artrogripótico.

#### 1.1.2.5.3 Padronização histológica em miopatias neurogênicas e primárias

A literatura apresenta divergências significativas quanto ao padrão histopatológico subjacente ao TEVCi, refletindo diferenças metodológicas, interpretativas e conceituais entre os estudos clássicos. Isaacs (1977) descreveu achados típicos de desnervação, como agrupamento de fibras, angularidade e presença de fibras-alvo, sugerindo etiologia neurogênica precoce; entretanto, Gray (1981) não identificou tais elementos e interpretou a predominância de fibras tipo I como compatível com preservação estrutural e ausência de lesão neural.

Handelsman & Badalamante (1981) e Gosztonyi (1989) observaram predominância marcante de fibras tipo I, porém com intensidade variável e sem sinais robustos de degeneração, sustentando uma interpretação intermediária de remodelamento neurogênico congênito. Leite (1995) documentou fascículos fantasma e hipoplasia muscular associados a depleção neuronal, aproximando seus achados dos descritos por Banker (1986) em formas neurogênicas de artrogripose. Essas divergências sugerem que o espectro de alterações no TEVCi pode refletir graus distintos de comprometimento do neurônio motor fetal, reforçando a necessidade de integrar histologia muscular, anatomia patológica e estudos medulares para compreensão etiológica mais precisa.

Nix e Moore (2020) revisaram de forma abrangente os princípios diagnósticos da biópsia muscular e destacam os padrões morfológicos que diferenciam miopatias primárias de alterações neurogênicas. Nas miopatias primárias, os autores descrevem variação acentuada do diâmetro das fibras, necrose segmentar, regeneração ativa, fibras com núcleos internos, alterações metabólicas e desorganização estrutural, refletindo lesão intrínseca da fibra. Já nas doenças neurogênicas, o estudo ressalta atrofia em grupos, fibras angulares, agrupamento de fibras do mesmo tipo, fibras-alvo e reorganização de tipos de fibras decorrente de reinervação colateral. Os autores enfatizam que a distinção adequada exige técnica correta de coleta, congelamento apropriado e painel histoquímico abrangente, além do conhecimento de variantes normais da histologia muscular. Importante notar que os autores não discutem divergências entre estudos anteriores, mas apresenta critérios atualmente consolidados para diferenciar miopatias primárias de padrões neurogênicos, ressaltando sobretudo as armadilhas técnicas que podem simular um quadro ou outro. Dessa forma, mesmo na era da genética, a biópsia permanece essencial para estabelecer o fenótipo estrutural que fundamenta o diagnóstico preciso das doenças musculares e neurogênicas.

#### 1.1.2.5.4 Estudos sobre outras disfunções neurais

Yoshioka *et al.* (2010) revisaram retrospectivamente 837 prontuários de pacientes tratados com técnica de Ponseti para identificar a incidência e características da disfunção do nervo peroneal em TEVCi complexos. O estudo incluiu oito pacientes (dez pés) que apresentaram fraqueza súbita de dorsiflexão ou eversão, confirmada por exame clínico seriado. Esses casos haviam recebido múltiplos gessos, tenotomias ou cirurgias prévias, dificultando determinar se a neuropatia era inicial ou iatrogênica. A disfunção variou de paresia seletiva a paralisia completa, e todos apresentaram atrofia de panturrilha. O protocolo modificado de

Ponseti foi aplicado, com média de cinco gessos, obtendo correção satisfatória do alinhamento, embora a recuperação neurológica tenha sido limitada a três pés. Houve recidiva em 37% dos casos, tratada novamente com gessos. Os autores destacam que neuropatia peroneal é rara, subdiagnosticada e pode mimetizar rigidez própria do pé complexo.

Jackson *et al.* (2017), em estudo de coorte retrospectivo, avaliaram a eficácia do método Ponseti no tratamento de 24 pacientes com TEVCi, comparando com casos associados à síndrome da medula presa (SMP). O estudo conclui que os pacientes com SMP apresentaram taxa de recorrência maior (43%) em comparação com o grupo de TEVCi (12%), o que sugere que a SMP pode ser fator de risco significativo para a recidiva após tratamento dessa deformidade. A principal conclusão foi que o TEVC associado à SMP, condição primariamente neurogênica por definição, é mais resistente ao tratamento.

#### *1.1.2.6 Teorias vasculares*

Atlas, Menacho e Ures (1980) relataram a teoria patogênica para o TEVCi. A metodologia envolveu a análise de 12 espécimes de fetos e embriões humanos, totalizando 15 pés com TEVCi. Os pesquisadores injetaram uma solução de sulfato de bário e nanquim para visualizar a rede vascular por meio de radiografias e disseções anatômicas. A etiologia e fisiopatologia proposta é que o fator primário do TEVCi é de origem vascular. As anomalias vasculares observadas consistiram em uma área isquêmica no nível do seio do tarso, com oclusão de um ou mais ramos da rede vascular. Essa isquemia leva à necrose e à formação de um "nó" fibroso, que progressivamente restringe os movimentos e causa a deformidade.

Merrill *et al.* (2011) utilizaram angiografia por RNM não contrastada para avaliar alterações vasculares e de tecidos moles em 11 pacientes com TEVCi unilateral. Quarenta por cento apresentaram anomalias arteriais no membro afetado, especialmente ausência ou hipoplasia das artérias tibial anterior, tibial posterior ou dorsal do pé. Todos os pacientes exibiram redução do volume muscular e 82% também redução de tecido adiposo subcutâneo no lado acometido. Observou-se ainda discreta redução nos comprimentos de tíbia e fíbula. Pacientes com recidiva clínica apresentaram consistentemente anomalias vasculares associadas a menor volume muscular e adiposo. Os autores sugerem que essas alterações estruturais podem refletir distúrbios do desenvolvimento precoce do membro.

#### *1.1.2.7 Teorias genéticas*

O gene *PITX1* tem sido largamente associado à etiologia genética do TEVCi. Dobbs e Gurnett (2009), em revisão sobre o estado do conhecimento da etiologia e tratamento do TEVCi, reforçam a condição multifatorial com forte base genética. A concordância de 33% em gêmeos monozigóticos e a frequência de casos familiares (cerca de 25%) são apresentadas como evidências. O artigo também destaca a descoberta de mutação no gene *PITX1*, fator de transcrição crucial para o desenvolvimento do membro posterior em vertebrados inferiores, como a primeira evidência genética específica que pode explicar o envolvimento exclusivo do pé. Esse envolvimento específico do membro inferior exclui muitos genes ligados à artrogripose distal como causa do TEVCi, já que suas mutações afetam tanto membros superiores quanto inferiores e não foram encontradas em pacientes com TEVCi.

De maneira semelhante, Gurnett et al. (2008) identificaram a mutação *missense* (E130K) no gene *PITX1* como causa genética para o TEVCi. O estudo descobriu que essa mutação causa redução na atividade transcricional do *PITX1*, sugerindo efeito dominante-negativo que leva a desenvolvimento anormal do membro inferior. Sadler, Gurnett e Dobbs (2019), em revisão conceitual sobre a genética do TEVCi e TEVC sindrômico, identificam associações com a via *PITX1-TBX4*, genes *HOX* que coordenam o desenvolvimento dos membros, e genes de contração muscular (*TNNC2*, *TPM1* e *TPM2*) sugerindo uma herança poligênica na etiologia do TEVCi. Por fim, Alvarado et al. (2011) identificaram microdeleção no cromossomo 5q31, envolvendo o gene *PITX1*, em família com deformidades de membros inferiores como o TEVCi. Para entender a patogênese, criaram ratos com haploinsuficiência do gene *PITX1*, observando o desenvolvimento da deformidade. A etiologia e fisiopatologia do TEVCi, segundo o estudo, estão ligadas à haploinsuficiência do gene *PITX1*, que causa defeito de campo de desenvolvimento, resultando em hipoplasia muscular e óssea, além de hipoplasia da artéria fibular, principalmente no compartimento lateral da perna.

Wang et al. (2008) investigaram a relação entre o gene *HOXD13* e o TEVCi, propondo mecanismo molecular para sua patogênese. Descrevem o *HOXD13* como um gene relacionado a distúrbios do desenvolvimento humano. Suas mutações causam deformidades em humanos e camundongos, indicando sua importância no desenvolvimento dos membros. A metodologia utilizou técnicas de biologia molecular, como coloração por imunofluorescência e ensaios de luciferase, para demonstrar que o gene *HOXD13* (em ratos) regula diretamente a expressão do gene *Fhl1*. O estudo sugere que o *HOXD13* pode desempenhar papel crucial no desenvolvimento do TEVCi em humanos ao regular o gene *FHL1*, que está associado ao crescimento muscular. A regulação negativa do gene *HOXD13* resultaria em expressão

diminuída de *FHLL1*, influenciando o crescimento, desenvolvimento e diferenciação muscular no pé durante a embriogênese humana.

#### *1.1.2.8 Hipóteses genéticas versus ambientais*

Embora fatores hereditários desempenhem papéis significativos em TEVCi – com parentes de primeiro grau tendo risco aumentado de 25 vezes e gêmeos monozigóticos demonstrando concordância com cerca de 35% - estudos em gêmeos sugerem que fatores genéticos sozinhos não podem explicar desenvolvimento de TEVCi, indicando envolvimento substancial de componentes ambientais (Anaraki *et al.*, 2025; Lochmiller *et al.*, 1998; Pavone *et al.*, 2018).

Engell *et al.* (2014) investigaram a etiologia do TEVCi por meio de um estudo populacional utilizando o Registro de Gêmeos Dinamarqueses. A análise epidemiológica de uma série de casos de 34.485 gêmeos encontrou prevalência autorreferida de TEVCi em 0,27%. Entre 55 pares de gêmeos analisados, observou-se que fatores puramente ambientais apresentaram o melhor ajuste no modelo estatístico empregado, ainda que efeitos genéticos aditivos tenham sido considerados possíveis. Os autores relatam que o número reduzido de pares de gêmeos acometidos pode ter limitado o poder estatístico. Com base no modelo selecionado, a herdabilidade para TEVCi foi estimada em 30%. O estudo aponta que a etiologia do TEVCi envolve fatores não genéticos, com provável participação de componentes genéticos, já que a concordância incompleta em gêmeos monozigóticos sugere que apenas fatores genéticos não explicam totalmente a condição.

#### *1.1.2.9 Teorias multifatoriais*

Dietz e Mathews (1996), em revisão sobre o impacto da genética nas doenças ortopédicas, discutem como as novas tecnologias da época permitiram a identificação de genes causadores de diversas condições, incluindo displasias esqueléticas, distúrbios do tecido conjuntivo e miopatias. No contexto etiopatogênico do TEVCi, os autores observaram que, embora a condição seja considerada um distúrbio complexo de herança não mendeliana, estudos de segregação sugerem a possível influência de um gene principal, cuja expressão seria modulada por fatores genéticos secundários e ambientais. Assim, o TEVCi não segue os padrões clássicos de herança mendeliana, nos quais uma única mutação em gene dominante ou recessivo é suficiente para determinar o fenótipo, mas parece resultar da interação entre

múltiplas variantes genéticas de pequeno efeito e componentes não genéticos, como dieta, localização geográfica, nível socioeconômico, ordem de nascimento, idade materna e exposição a agentes infecciosos comuns durante a gestação.

Lochmiller *et al.* (1998) investigam a epidemiologia genética do TEVCi para entender os fatores causais da deformidade. A principal conclusão sobre a etiologia e fisiopatologia é ser uma condição com componentes genéticos poligênicos e ambientais. A alta frequência de histórico familiar (24,4%) e a análise de pedigrees sugerem a existência de um ou mais genes com papel importante na deformidade. A proporção de homens para mulheres (2,5:1) e a maior incidência em gêmeos também reforçam a influência genética.

Bacino e Hecht (2014) discutem a natureza multifatorial do TEVCi. Sua etiologia e fisiopatologia são atribuídas a uma combinação de fatores genéticos e ambientais. O artigo destaca que o tabagismo materno durante a gravidez é um dos fatores ambientais mais fortemente associados ao TEVCi. Além do mais, relatam estudos de imagem que demonstram a deficiência ou hipoplasia da artéria tibial anterior e da artéria dorsal do pé em mais de 90% dos casos não corrigidos. Concomitantemente, a atrofia muscular já está presente ao nascimento, antes de qualquer tratamento, sugerindo que o desenvolvimento muscular pode ter um papel primário na deformidade. Permanece incerto se a anomalia muscular é um evento primário ou secundário à disgenesia arterial. No nível genético, a revisão aponta para genes de desenvolvimento dos membros (*PITX1*, *TBX4*, *HOXA* e *HOXD*), genes de contração muscular (*TPM1*, *TPM2*, *MYH3*, *TNNT3*, *TNNI2*, *PIEZO2*, *MYH8*, *ZC4H2*), genes envolvidos na via apoptótica mediada por mitocôndrias que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento dos membros e músculos (*CASP8*, *CASP10*, *CFLAR*, *CASP9*, *CASP3*, *APAF1*, *BCL2*, *BID*), como possíveis contribuintes para a patogênese.

### **1.1.3 Fatores de risco ambientais**

Werler *et al.* (2015) investigaram a associação entre o consumo materno de cigarros, álcool e café e o risco de TEVCi. A metodologia empregada foi estudo de caso-controle de base populacional, que comparou entrevistas de 646 mães de lactentes com TEVCi com 2.037 mães do grupo controle. A relação mais forte foi observada com o tabagismo materno, tanto para quem continuou fumando até 10 cigarros por dia durante da gestação (*odds ratio* = 2,21) como para quem fumava mais de 10 cigarros diários (*odds ratio* = 2,58). Mesmo aquelas que pararam de fumar após início da gestação ainda tiveram um risco elevado (*odds ratio* = 1,41). Em relação ao álcool, o risco foi maior quando consumo superior a três doses por

dia durante o mesmo período inicial da gestação (*odds ratio* = 2,38). Por fim, o consumo de mais de três doses de café por dia durante o início da gravidez também apresentou maior risco de TEVCi (*odds ratio* = 1,77).

Chen *et al.* (2018), em meta-análise e revisão sistemática, apresentaram evidência clínica sobre a etiologia do TEVCi, analisando dados de 42 estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados. A análise epidemiológica agregada identificou múltiplos fatores de risco com associação estatisticamente significativa, destacando-se a história familiar (*odds ratio* = 7,80), o tabagismo materno (*odds ratio* = 1,65), tabagismo paterno (*odds ratio* = 1,72), amniocentese prévia (*odds ratio* = 2,08), exposição a alguns inibidores seletivos da recaptção de serotonina durante a gestação (*odds ratio* = 1,78) como a paroxetina (*odds ratio* = 4,26), paciente do sexo masculino (*odds ratio* = 1,68), obesidade materna com IMC > 30 (*odds ratio* = 1,46), diabetes gestacional (*odds ratio* = 1,40) e nuliparidade (*odds ratio* = 1,32). A análise combinada não encontrou associação estatisticamente significativa entre qualquer estação do ano e aumento nas chances de TEVCi.

#### **1.1.4 Fatores sazonais e possível etiologia viral**

Alguns estudos apoiam fatores sazonais na etiologia de TEVCi. Pryor *et al.* (1991) avaliaram a variação sazonal do TEVCi por meio de uma análise retrospectiva de 77 neonatos diagnosticados em um único centro ortopédico na Inglaterra ao longo de 7 anos. A metodologia incluiu a classificação subjetiva da deformidade em leve, moderada ou grave; e a normalização da incidência mensal pela taxa de natalidade local para validar os achados. A análise estatística confirmou uma variação sazonal significativa ( $p = 0,01$ ), com um pico consistente de nascimentos no inverno. Notavelmente, essa tendência foi ainda mais pronunciada nos casos de menor severidade. Do ponto de vista etiológico, os autores interpretam a sazonalidade como evidência de um fator ambiental não identificado com ação máxima nos meses de verão. Este período corresponde à 16<sup>a</sup> semana gestacional, um momento ainda vulnerável para o desenvolvimento do pé fetal. Fatores ambientais especulativos incluíram hipertermia materna, toxinas alimentares e vírus sazonais. O trabalho sustenta uma etiologia multifatorial, na qual um gatilho ambiental atua sobre indivíduos geneticamente predispostos, possivelmente em fases mais tardias da gestação, explicando a maior incidência nos casos menos graves.

Robertson e Corbett (1997) investigaram a hipótese de uma etiologia viral para o TEVCi por meio de uma análise retrospectiva da sazonalidade, avaliando os meses de concepção de 330 crianças com a deformidade idiopática. A metodologia empregou uma

análise circular de variância para examinar a distribuição dos dados, revelando uma variação sazonal estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), com um mês médio de concepção em junho. Esse padrão mostrou-se distinto do pico de concepções da população geral dos Estados Unidos. Do ponto de vista etiológico, o trabalho parte da premissa de uma origem neurológica para a deformidade, que explicaria a hipoplasia do pé e da panturrilha. Os autores postularam que uma infecção intrauterina limitada por enterovírus (EV) nas células do corno anterior da medula espinhal poderia ser o agente causal. A sazonalidade do EV em climas temperados, com pico no verão e outono, coincide com o período crítico de desenvolvimento do membro ( $> 8$  semanas) para as concepções ocorridas em junho. Assim, a correspondência entre o pico de concepções de casos e o pico sazonal de infecções virais é apresentada como forte suporte à hipótese etiológica de uma infecção intrauterina.

O estudo de Barker e Macnicol (2002) analisou a distribuição sazonal do TEVCi na Escócia por meio de uma abordagem retrospectiva de base populacional, utilizando dados prospectivos do *Scottish Talipes Register*, referentes a 162 neonatos diagnosticados entre 1994 e 1996. Calcularam a incidência mensal do TEVCi, ajustada pelo número total de nascidos vivos, identificando tendência de aumento nos meses de março e abril e redução em outubro e novembro; entretanto, tal variação sazonal não atingiu significância estatística ( $p = 0,443$ ). Etiologicamente, os autores interpretam a tendência observada como indicativo de um fator ambiental ainda não identificado, atuando em conjunto com predisposição genética, validando o modelo de herança multifatorial. Os autores discutem ainda a hipótese de agentes infecciosos como potenciais fatores ambientais, sugerindo que patógenos sazonais poderiam atuar como gatilho durante a concepção nos meses de verão para os nascimentos no inverno. Em apoio à plausibilidade dessa etiologia, menciona-se um estudo sobre poliomielite – reconhecida causa de deformidade adquirida no contexto pós-natal – levantando a possibilidade de mecanismo viral semelhante em ambiente intrauterino.

Zhao *et al.* (2016) investigaram a variação sazonal na incidência e gravidade do TEVCi no leste e sudeste da China, através de uma análise retrospectiva de 239 neonatos da etnia Han. A metodologia empregada comparou a distribuição mensal de nascimentos dos casos de TEVCi com os dados do Censo Populacional Nacional para normalizar a taxa de incidência. Os resultados demonstraram uma variação sazonal significativa na incidência, com um pico de prevalência no outono, especificamente entre setembro e outubro. Em contrapartida, a análise da severidade da deformidade, avaliada pela classificação de Pirani, não revelou diferenças estatísticas entre os meses ou estações do ano. Do ponto de vista etiológico, os autores postularam que o pico de nascimentos no outono sugere a exposição a fatores de risco ambientais durante

o final do inverno e início da primavera. Este período corresponde ao terceiro mês de gestação, uma janela crítica para a teratogênese dos membros. Fatores exógenos, como poluentes atmosféricos com maior concentração no inverno em áreas densamente povoadas, são hipotetizados como gatilhos que interagem com a base genética da população. Portanto, o estudo corrobora a etiologia multifatorial do TEVCi, destacando a complexa interação gene-ambiente influenciada por fatores regionais.

Contrariamente a relatos anteriores, outros estudos refutam variações sazonais como fatores ambientais em TEVCi. Loder *et al.* (2006), em estudo multicêntrico conduzido com coorte de 1.202 crianças nos Estados Unidos e no Reino Unido, não demonstraram qualquer variação sazonal significativa. Os autores não apoiam uma infecção por EV *in utero* como etiologia de TEVCi. Carney e Coburn (2005) investigaram a existência de uma variação sazonal na etiologia do TEVCi analisando uma coorte de 245 crianças. A análise não identificou qualquer variação sazonal ou mensal estatisticamente significativa na população estudada. Embora a população do estudo tenha apresentado particularidades demográficas, como predomínio masculino e mães mais jovens, estas não se associaram a um padrão de incidência sazonal. Por fim, Carey *et al.* (2005) obtiveram resultados similares, não encontrando evidência de sazonalidade.

### ***1.1.5 Modelos experimentais e estudos moleculares recentes***

Pesquisa recente de Collinson *et al.* (2018) investigou etiologia de TEVCi usando modelo murino mutante de atrofia muscular fibular. Identificaram crescimento axonal reduzido em neurônios motores da medula espinhal como defeito central, resultando em inervação ausente do nervo fibular e atrofia muscular dorsal da perna. O desequilíbrio muscular resultante afeta rotação normal do pé durante desenvolvimento fetal. A fisiopatologia central é defeito autônomo no crescimento dos axônios dos neurônios da coluna motora lateral da medula lombar. Foi identificado que este defeito decorre de superexpressão do gene *Limk1* nesses neurônios motores. Adicionalmente, análises de interação genética com o gene *EphA4* forneceram evidências de que o acúmulo de alelos de risco pode causar a deformidade, sustentando uma base poligênica.

Cai *et al.* (2020) apresentaram análise bioinformática abrangente explorando mecanismos etiológicos do TEVCi. O estudo identificou numerosas vias de sinalização e interações proteicas potencialmente envolvidas na malformação. A análise integrativa demonstrou enriquecimento significativo de vias de sinalização essenciais para o

desenvolvimento do sistema nervoso. Fisiopatologicamente, o estudo destaca a desregulação de vias críticas para a medula espinhal, como as de guiamento axonal (por exemplo, sinalização por SLIT/ROBO e Netrina), fundamentais para a projeção correta dos axônios dos neurônios motores. Os autores mencionam especificamente, com base em dados epidemiológicos, o tabagismo (materno e doméstico), infecções virais, incluindo o EV intrauterino, e o diabetes materno como fatores de risco externos para o TEVCi. A análise de bioinformática do estudo aprofunda essa conexão ao identificar o enriquecimento de vias de sinalização que representam as respostas celulares a esses estímulos. Dentre essas vias, são especificamente mencionadas a resposta celular à hipóxia, ao estresse por calor e ao estresse oxidativo. Adicionalmente, o trabalho aponta a ativação do sistema imune como consequência, destacando vias de sinalização da família das interleucinas. Os autores, além de concordarem com as hipóteses já estabelecidas, como anormalidades da matriz extracelular (ECM), redução do movimento fetal, alterações genéticas, musculares, neurológicas e esqueléticas, bem como compressão uterina e anomalias vasculares, propõem que respostas celulares ou imunológicas a estímulos externos, além de transporte molecular ou metabolismo anormais, representam potenciais novos mecanismos etiológicos para o desenvolvimento do TEVCi.

## 1.2 Tálus Vertical Congênito

### 1.2.1 Definição e epidemiologia

O tálus vertical congênito (TVC) é uma deformidade rígida do pé caracterizada pela verticalização do tálus, dorsoluxação fixa do navicular e convexidade plantar marcante, resultando na aparência típica de “*rocker-bottom foot*”. Trata-se de uma condição rara, porém de grande impacto funcional quando negligenciada, sendo reconhecida como uma das formas mais graves de pé plano rígido congênito. A literatura recente demonstra que sua etiologia permanece complexa e multifatorial. Os estudos mais atuais relatam que aproximadamente metade dos casos é idiopática, enquanto a outra metade associa-se a doenças neuromusculares ou síndromes genéticas, como artrogripose e mielomeningocele (Day *et al.*, 2023; Hegazy *et al.*, 2024).

A epidemiologia confirma a raridade do TVC. A incidência estimada é de aproximadamente 1:10.000 nascidos vivos, sem predileção marcada por sexo e com bilateralidade em cerca de metade dos casos. A dificuldade diagnóstica no período neonatal — uma vez que os ossos tarsais ainda não estão totalmente ossificados — leva ao subdiagnóstico

frequente. Isso reforça a importância da triagem em recém-nascidos com deformidades rígidas do pé (Hegazy *et al.*, 2024; Day *et al.*, 2023).

### **1.2.2 Teorias etiológicas**

No campo etiológico, evidencia-se papel relevante de fatores genéticos. Uma análise genômica demonstra associação de TVC com diversas alterações cromossômicas, incluindo trissomias (13, 15 e 18), deleções subteloméricas e mutações em genes do desenvolvimento do membro inferior, como *HOXD10*, sugerindo herança autossômica dominante em alguns casos (Khan *et al.*, 2020; Bouchard *et al.*, 2022). Hegazy *et al.* (2024) também descrevem série de síndromes associadas, incluindo Cri du Chat, Freeman-Sheldon, de Barsey, Eagle-Barrett e múltiplas síndromes de pterígio, reforçando o caráter multissistêmico da deformidade em suas formas não idiopáticas. Adicionalmente, mecanismos mecânicos e embriológicos, como falhas no desenvolvimento pré-natal do pé, contraturas intrauterinas, paralisia segmentar e hipoxia, também são propostos como possíveis fatores contributivos.

### **1.2.3 Fisiopatologia**

A fisiopatologia do TVC envolve alterações estruturais importantes nas relações peritálares. Hegazy *et al.* (2024) descrevem que o tálus encontra-se marcado por uma orientação vertical, com sua cabeça apontada inferiormente, enquanto o navicular desloca-se dorsal e lateralmente, gerando hipoplasia e perda da congruência articular talonavicular. O calcâneo assume equino associado a rotação externa, aumentando substancialmente o ângulo talocalcâneo. A soma dessas alterações resulta em dorsiflexão rígida do mediopé e abdução fixa do antepé, determinando a convexidade plantar característica. Day *et al.* (2023) e Grzegorzewski *et al.* (2023) reforçam que tais alterações biomecânicas desencadeiam remodelação óssea progressiva e contraturas de múltiplos músculos, incluindo tibial anterior, fibulares e extensores, além de encurtamento do tendão de Aquiles e rigidez capsuloligamentar da articulação talonavicular.

### **1.2.4 Anatomopatologia e histopatologia**

Do ponto de vista anatomopatológico, a deformidade envolve simultaneamente ossos e tecidos moles. Hegazy *et al.* (2024) descrevem que o tálus apresenta achatamento e

desvio medial de sua cabeça e colo, enquanto o navicular torna-se hipoplásico e fixa-se dorsalmente ao tálus, impedindo sua redução mesmo sob manipulação passiva. O calcâneo em equino-valgo contribui para o desalinhamento, e em casos graves observa-se ainda deslocamento lateral do cuboide e alteração do trajeto dos tendões fibulares e tibial posterior. Artigos de revisão destacam a importância do entendimento da deformidade estrutural para definição da abordagem terapêutica, enfatizando que o TVC é distinguido de deformidades posicionais justamente por seu caráter rígido e pela incapacidade de redução espontânea da luxação talonavicular (Bouchard *et al.*, 2022; Day *et al.*, 2023).

A histopatologia do TVC reflete alterações estruturais profundas resultantes da malformação peritalar. Os achados evidenciam que o tálus apresenta achatamento e desvio medial da cabeça e do colo, acompanhado de perda da conformação anatômica normal (Hegazy *et al.*, 2024). O navicular torna-se hipoplásico, com deformidade em cunha decorrente de sua luxação dorsal rígida sobre a cabeça talar, contribuindo para o colapso da arquitetura do arco medial. O calcâneo apresenta equino e rotação externa, havendo ainda hipoplasia do sustentáculo do tálus, o que compromete o suporte ósseo plantar e altera o alinhamento subtalar. O componente de tecidos moles inclui contraturas de grupos musculares dorsolaterais, envolvendo tibial anterior, fibulares e extensores, além de encurtamento do tendão de Aquiles e rigidez capsuloligamentar talonavicular (Day *et al.*, 2023). Em casos graves, observa-se ainda deslocamento anterior dos tendões fibulares e tibial posterior, alterando sua função biomecânica durante a marcha. A literatura analisada não descreve degeneração muscular primária em casos isolados, mas destaca que formas neuromusculares apresentam rigidez mais intensa e pior prognóstico estrutural (Bouchard *et al.*, 2022; Khan *et al.*, 2020).

### ***1.2.5 Aspectos clínicos e diagnósticos***

O quadro clínico é bastante característico, com presença de sola convexa rígida, equino do retropé, abdução do antepé e proeminência plantar da cabeça do tálus. Hegazy *et al.* (2024) relatam que as pregas posteriores profundas e a ausência de contato do calcâneo com o solo reforçam a rigidez da deformidade desde o período neonatal. Com a marcha, crianças não tratadas desenvolvem dor plantar, calosidades e dificuldade importante para uso de calçados. A palpação revela a cabeça talar medialmente, e a tentativa de correção manual confirma a ausência de flexibilidade. Bouchard *et al.* (2022) e Day *et al.* (2023) ressaltam a necessidade de diferenciar o TVC de tálus oblíquo e calcaneovalgismo postural, condições flexíveis e, portanto, de melhor prognóstico.

Figura 2 – Aspecto clínico da deformidade TVC



Fonte: arquivo do orientador

Diversas condições associadas são amplamente documentadas. Khan *et al.* (2020) destacam aneuploidias e mutações isoladas como etiologias genéticas relevantes, enquanto Hegazy *et al.* (2024) identificam e sistematizam mais de 20 síndromes e doenças neuromusculares relacionadas ao TVC, com destaque para artrogripose, mielomeningocele, diastematomielia, síndromes cromossômicas e malformações múltiplas, evidenciando que metade dos casos apresenta alguma condição sistêmica associada. Day *et al.* (2023) confirmam que essas apresentações não idiopáticas tendem a ser mais rígidas e com maior propensão à recidiva após o tratamento.

O diagnóstico baseia-se na associação entre exame clínico e imagens radiológicas. Hegazy *et al.* (2024) descrevem que as radiografias laterais em neutro, dorsiflexão máxima e flexão plantar máxima são essenciais para identificar a verticalização do tálus e a impossibilidade de redução da articulação talonavicular. A ultrassonografia dinâmica mostra-se útil em recém-nascidos devido à ausência de ossificação do navicular, enquanto a ressonância magnética pode demonstrar três dimensões da desarticulação peritalar. Day *et al.* (2023) reforçam que a avaliação dinâmica é necessária para diferenciar TVC verdadeiro de tálus oblíquo, uma vez que apenas aquele apresenta luxação fixa e irreduzível da articulação talonavicular. Bouchard *et al.* (2022) propõem um algoritmo diagnóstico que integra a avaliação clínica, radiografia funcional e classificação etiológica, permitindo estabelecer o plano terapêutico mais adequado.

### 1.3 Artrogripose Múltipla Congênita de origem neurogênica

A Artrogripose Múltipla Congênita (AMC), condição que engloba grupo heterogêneo com mais 400 doenças, caracterizadas por contraturas articulares congênitas afetando duas ou mais regiões corporais e resultante de movimento fetal reduzido ou ausente durante vida intrauterina; também pode estar associada ao comprometimento do corno anterior da medula em sua forma neurogênica por possível lesão viral. Importantes evidências da etiologia viral para lesão do corno anterior da medula na AMC vêm de estudos em animais. De la Concha-Bermejillo (2003) consolida a literatura sobre o vírus Cache Valley, um bunyavírus que causa malformações congênitas em ovinos. Quando a infecção ocorre no primeiro trimestre de gestação, o vírus pode atravessar a placenta e induzir morte embrionária ou malformações congênitas. A fisiopatologia da doença fetal foi atribuída a um efeito lítico direto do vírus em células suscetíveis ou, secundariamente, a oligodrâmnio e acinesia fetal. Entre as deformidades ortopédicas e neurológicas encontradas em cordeiros, destacam-se a artrogripose, torticolo congênito e escoliose.

Complementarmente, com base no estudo de Parsonson, Della Porta e Snowdon (1977), ovelhas foram inoculadas com o vírus Akabane em diferentes estágios de gestação para investigar sua teratogenicidade. A infecção por Akabane, outro bunyavírus, no período de 30 a 36 dias de gestação, resultou em anomalias congênitas. A análise patológica revelou que a infecção causa danos neurológicos, como uma diminuição acentuada do número de neurônios do corno ventral da medula espinhal e atrofia muscular. As deformidades ortopédicas observadas incluíram artrogripose, cifose e escoliose.

Em humanos, Hall (2014) defende que a fisiopatologia primária para todos os casos de AMC é a diminuição do movimento fetal. Essa falta de movimento levaria a deformações secundárias no feto, como o aumento do tecido conjuntivo adjacentes às articulações, atrofia muscular por desuso e anormalidades nas superfícies articulares. Seu estudo categoriza a etiologia da acinesia fetal em diversas vias: processos neuropáticos (envolvendo o sistema nervoso central, como a deficiência de células do corno anterior), processos miopáticos (anormalidades musculares), anormalidades genéticas da placa motora, fatores ambientais (doença ou exposição materna a drogas ou infecções), além de limitação de espaço intrauterino. Assim, a AMC é vista como o resultado fenotípico de uma falha em qualquer ponto da complexa rede neuromuscular que é necessária para o movimento fetal normal.

Segundo revisão realizada por Kowalczyk e Felus (2016), a AMC não representa entidade nosológica única, mas sim fenótipo clínico heterogêneo que abrange diversas patologias distintas. Os autores ratificam que a fisiopatologia central comum para a formação das contraturas articulares congênitas mais aceita é a acinesia fetal prolongada, definida como

a ausência de movimentos ativos por mais de três semanas. Os autores defendem que esta imobilidade intrauterina impede o estiramento normal de músculos e tendões, resultando em fibrose da cápsula articular e dos ligamentos periarticulares, o que leva à fixação das articulações. Defendem que a causa da acinesia é diversa, sendo os fatores neurogênicos os mais prevalentes, respondendo por 70% a 80% dos casos e englobando desde desordens do sistema nervoso central até patologias dos neurônios motores alfa. Em contraste, relataram ainda que as causas por miopatias primárias são mais raras e envolvem as distrofias ou miopatias congênitas, onde as fibras musculares são substituídas por tecido fibroadiposo. Outras causas incluídas foram as anormalidades do tecido conjuntivo, como nas osteocondrodisplasias, e fatores maternos ou ambientais que restringem mecanicamente o movimento fetal.

Investigações neuropatológicas clássicas já demonstravam a depleção marcada de neurônios motores do corno anterior em neonatos com AMC, fornecendo forte evidência para sua base neurogênica. Drachman e Banker (1961), em estudo histopatológico de paciente com diagnóstico de AMC por possível rubéola congênita, defenderam a etiologia neurogênica para a AMC, atribuindo-a a doença primária dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal. As análises de autópsia revelaram acentuada perda de neurônios motores na medula e no tronco encefálico, com evidência de processo degenerativo ativo (neuronofagia), resultando em atrofia por denervação severa da musculatura esquelética. Os autores postularam que a paralisia neuromuscular, de início precoce na gestação (antes do terceiro ou quarto mês), impede os movimentos fetais necessários para o desenvolvimento normal das articulações.

De forma complementar, Banker (1986), em estudo histopatológico de 96 casos, relatou que 93,8% exibiam características neurogênicas, incluindo degeneração, disgenesia ou perda de células do corno anterior, que secundariamente produziram hipoplasia e fibrose muscular. Em seu estudo, a autora defende que a AMC é uma síndrome de origem predominantemente neurogênica, em oposição a base primariamente miopática. A fisiopatologia comum a todas as formas seria a imobilização articular decorrente de alteração primária em um dos componentes da via motora final durante o desenvolvimento fetal. Nesses casos neurogênicos, as alterações primárias localizaram-se nos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal, manifestando-se como espectro de patologias distintas: ausência completa de células, diminuição no número, disgenesia (desenvolvimento anormal e desorganizado) ou degeneração (destruição de neurônios previamente formados).

Estudos recentes têm expandido a compreensão da AMC. Hall (2019), em revisão que explora a necessidade de um sistema de classificação para as mais de 400 condições

heterogêneas de artrogripose, destaca que as causas podem ser divididas em etiologias intrínsecas, decorrentes de problemas no embrião ou feto, e extrínsecas, relacionadas a fatores externos, como infecções maternas (incluindo o ZIKV) ou anomalias estruturais uterinas. Um estudo observacional retrospectivo que analisou 125 pacientes pediátricos para propor recomendações diagnósticas de dosagem sérica de creatinofosfoquinase (CPK), biópsia muscular e eletroneuromiografia (EMG) para a AMC destaca que a amioplasia, a causa mais comum, é possivelmente decorrente de uma lesão isquêmica nas células do corno anterior da medula espinhal (Le Tanno *et al.*, 2021).

Em revisão narrativa de 144 casos de pacientes infectados congenitamente pelo ZIKV, um estudo investigou a etiologia viral da artrogripose, com foco na amioplasia congênita. O estudo propõe que a fisiopatologia da artrogripose nesses pacientes é causada por um agente viral neurotrópico que tem afinidade pelos neurônios motores espinhais. As evidências neuropatológicas revisadas incluem a detecção de proteínas do ZIKV e partículas similares a flavivírus no citoplasma de neurônios da medula espinhal, além de atrofia da medula espinhal e perda de neurônios motores (Hageman; Nihom, 2023).

Por fim, o estudo de Nugraha *et al.* (2025) investigou a prevalência da SMP em crianças com AMC, uma condição frequentemente associada a contraturas articulares. A metodologia consistiu em uma análise retrospectiva de RNM da coluna de 105 pacientes pediátricos com AMC, com a presença de SMP definida por um cone medular terminando no terço inferior da segunda vértebra lombar ou abaixo. Do ponto de vista etiológico, o estudo demonstrou uma prevalência notavelmente alta de 40% de SMP na coorte com AMC, valor significativamente maior que o da população pediátrica não afetada ( $p < 0,0001$ ). Este achado estabelece uma forte associação entre a artrogripose e malformações do eixo neural.

Nos dados apresentados por Staheli (2008), o TEVC e o TVC aparecem como deformidades características no contexto da artrogripose, especialmente na amioplasia, seu tipo mais prevalente. Nesta forma, há incidência superior a 90% de TEVC, configurando um dos achados ortopédicos mais consistentes e úteis para o reconhecimento clínico dessa condição. Os membros inferiores apresentam padrão posicional típico, com pés rigidamente fixados em equinvaro, possivelmente resultado da limitação de movimento fetal e substituição muscular por tecido fibroadiposo. O autor descreve esses pés como extremamente rígidos, sem sulcos plantares habituais e com pregas profundas ao redor do tornozelo. A deformidade tende a exigir manipulação precoce, gessos seriados e frequentes liberações cirúrgicas, dada sua severidade e alta taxa de recorrência. O equinvaro, portanto, constitui tanto marcador diagnóstico quanto elemento central no manejo ortopédico da artrogripose.

## 1.4 Infecções virais do sistema nervoso

Os vírus neurotrópicos têm sido extensivamente implicados em lesões que afetam tanto o sistema nervoso central (SNC) quanto o sistema nervoso periférico (SNP), manifestando-se como encefalite, meningite asséptica, mielite e neuropatias inflamatórias periféricas, com alguns casos apresentando deformidades musculoesqueléticas secundárias (Thompson *et al.*, 2012; Asundi *et al.*, 2019). Esses patógenos causam infecções neuroinvasivas através de vários mecanismos, incluindo invasão direta do tecido nervoso, reativação viral em hospedeiros imunocomprometidos ou não, além de respostas inflamatórias exageradas mediadas por imunidade inata para-infecciosa ou pós-infecciosa.

### 1.4.1 Mielites virais

Patógenos importantes também podem acometer a medula espinhal por neurotropismo ocasional, incluindo retrovírus (RV), HSV, arbovírus, EV e vírus respiratórios, podendo a fisiopatologia variar significativamente entre os agentes. Os herpesvírus, como HSV-2 e VZV, frequentemente causam radiculomielite por reativação latente nos gânglios da raiz dorsal. Notavelmente, o VZV distingue-se por poder induzir vasculopatia e infarto medular como mecanismo patogênico distinto. Por sua vez, os RV, como o vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), estão associados a mielopatia crônica e progressiva. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode manifestar-se tanto como mielite transversa aguda quanto como mielopatia vacuolar crônica em estágios avançados da imunodeficiência. Em contraste, os picornavírus, como o poliovírus (PoV), ou outros EV não-polio como o enterovírus D68 (EV-D68) e enterovírus A71 (EV-A71), e os flavivírus, como o Vírus do Nilo Ocidental (WNV) e o ZIKV, demonstram acentuado tropismo pelo corno anterior da medula por efeito citolítico direto (Asundi *et al.*, 2019).

### 1.4.2 Neurotropismo Viral e Lesões do Corno Anterior da Medula Espinhal

#### 1.4.2.1 O paradigma da poliomielite

Várias condições virais demonstram neurotropismo com predileção pelo corno anterior da medula espinhal. Dentre esses, o PoV se tornou o modelo clássico de dano

comprovado ao neurônio motor, principalmente no período pós-natal. Porém, a sua forma congênita tem sido historicamente controversa, com a maioria dos estudos de meados do século XX falhando em fornecer evidência virológica conclusiva de transmissão intrauterina.

Abramson, Greenberg e Magee (1953) descreveram 4 casos neonatais de poliomielite, estudando a ocorrência da doença no período neonatal e fornecendo evidências que desafiaram a crença da época de que o vírus não atravessava a barreira placentária. Os autores apresentaram o caso de um recém-nascido que desenvolveu poliomielite paralítica 6 dias após o nascimento, apesar de ter sido completamente isolado de sua mãe, que adoeceu 2 dias antes do parto. Este curto período de incubação em neonato isolado constituiu importante evidência circunstancial para a etiologia congênita. Em outro caso descrito, a fisiopatologia confirmada por achados de autópsia foi consistente com a poliomielite clássica, com lesões inflamatórias destrutivas direcionadas ao cérebro e aos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal.

Similarmente, Bates (1955), através de relato de caso e revisão da literatura, fortaleceu a hipótese da poliomielite congênita como entidade etiológica real, embora rara. O estudo apresenta o caso de neonato que manifestou poliomielite paralítica com 40 horas de vida, nascido de mãe com a doença aguda, o que sugere fortemente infecção intrauterina, dado o curto período de incubação. A fisiopatologia proposta é da transmissão vertical que dependeria da fase de viremia materna para permitir ao PoV alcançar e, ocasionalmente, cruzar a barreira placentária para infectar o feto.

Entretanto, foi Schaeffer, Fox e Li (1954) que forneceram demonstração virológica bem documentada de infecção intrauterina. Uma mulher de 24 anos, que sofreu aborto durante poliomielite aguda, teve PoV tipo 1 isolado em macacos após serem inoculados com material tanto do feto quanto da placenta, oferecendo assim evidência direta de transmissão congênita do PoV. Este achado central estabeleceu o isolamento do PoV-1 tanto de tecido fetal quanto placentário, demonstrando a capacidade desse vírus infectar o feto *in utero*. Um outro estudo de 1956 descreveu a lesão do corno anterior da medula por PoV relatando o caso de uma mãe que contraiu poliomielite na 25ª semana de gestação durante um surto familiar. A mãe notou a cessação dos movimentos fetais seis dias antes do parto, e o recém-nascido, que sobreviveu por apenas 32 minutos, com flacidez muscular completa. A autópsia do feto revelou a lesão quase completa das células do corno anterior da medula espinhal e infiltração de linfócitos, confirmando a poliomielite fetal por transmissão transplacentária. Este é considerado o caso mais precoce de poliomielite fetal documentado histologicamente na literatura da época, apesar de não terem conseguido isolar o vírus das amostras fetais (Elliott; Mcallister; Calgary, 1956).

#### 1.4.2.2 *Vírus clássicos com capacidade de causar mielite congênita*

Além dos escassos casos relatados de infecção congênita de fetos por PoV, apenas outros poucos vírus classicamente apresentam potencial para lesionar de forma específica a medula após transmissão vertical. O EV-D68 e o EV-A71 demonstram capacidade comprovada de destruir neurônios motores do corno anterior em infecções pós-natais, causando mielite flácida aguda (Messacar *et al.*, 2019; Sonu *et al.*, 2020), porém sem evidência de acometimento medular nos raros casos de transmissão vertical descritos. Similarmente, o coxsackievírus (CV), particularmente do grupo B (CV-B), apresenta relatos de passagem transplacentária e associação com sequelas neurológicas graves no recém-nascido, porém sem descrição de acometimento medular (Longo *et al.*, 2024; Euscher *et al.*, 2001). Estudos em modelos animais confirmam a transmissão vertical do CV-B para o sistema nervoso central da prole, porém sem encontrar o vírus nas medulas espinhais avaliadas (Jmii *et al.*, 2016).

O WNV é outro candidato com capacidade de invadir o SNC (Sutter *et al.*, 2024), além de transmissão vertical documentada, embora rara e sem acometimento medular (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2004).

Outros patógenos neurotrópicos congênicos, como CMV e HVS, causam predominantemente lesões cerebrais que resultam em déficits de neurônios motores superiores, diferindo do padrão de lesão medular seletiva observado com os enterovírus (Fowler; Boppana, 2018).

É importante destacar que a infecção pelo ZIKV, com sua capacidade de transmissão vertical e seu neurotropismo largamente comprovado, inclusive da medula espinhal, emerge como modelo crucial para compreender as lesões virais congênicas do corno anterior da medula espinhal, fornecendo um paralelo contemporâneo ao entendimento histórico proporcionado pelo estudo da poliomielite no contexto pós-natal. Enquanto a poliomielite nos ensinou sobre os devastadores efeitos das lesões virais do corno anterior após o nascimento, a infecção pelo ZIKV agora oferece uma janela única para compreender como essas lesões medulares podem ocorrer durante o desenvolvimento fetal. A manifestação clínica dessas infecções congênicas pode incluir acinesia fetal e AMC, confirmadas como de origem neurogênica nos casos da Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika (Van Der Linden *et al.*, 2016). Uma análise comparativa quanto ao potencial de lesão do corno anterior da medula entre os vírus clássicos capazes de serem transmitidos verticalmente está descrita na tabela 1.

### 1.4.2.3 Infecções congênicas e o complexo STORCH

No contexto pré-natal, o acrônimo STORCH descreve agentes infecciosos associados a várias malformações neurológicas congênicas, incluindo microcefalia e disfunção neurológica periférica. Este grupo engloba classicamente diversos vírus como o da rubéola, citomegalovírus (CMV), HSV-1 e HSV-2, VZV, parvovírus B19, HIV e – com particular proeminência – o ZIKV.

A recente epidemia de microcefalia congênita associada ao ZIKV impulsionou a reclassificação deste arbovírus como patógeno do complexo STORCH. A etiologia das síndromes congênicas associadas a estes agentes reside na sua capacidade de transmissão vertical, superando a barreira placentária para infectar o feto. A fisiopatologia da travessia placentária é multifacetada e ainda não completamente elucidada, mas os mecanismos propostos sugerem que a camada de sinciciotrofoblastos, que está em contato direto com o sangue materno, é frequentemente contornada em vez de diretamente infectada. Uma vez no compartimento fetal, o ZIKV exibe notável neurotropismo, infectando e destruindo células.

Tabela 1 – Vírus clássicos com potencial de transmissão vertical e/ou acometimento medular.

Vírus	Gênero	Transmissão Vertical Confirmada em Humanos	Lesão do corno anterior da medula espinhal confirmado em fetos humanos	Doenças comumente associadas
PoV	Enterovírus	Rara (?)	Rara (?)	Poliomielite (paralítica e não paralítica), Síndrome pós-polio
EV-D68	Enterovírus	Não	Não	Doença respiratória, MFA
EV-A71	Enterovírus	Rara, com envolvimento encefálico grave	Não	Doença mão-pé-boca, herpangina, rombencefalite, MFA
CV-B	Enterovírus	Rara, com envolvimento encefálico grave	Não	Doença mão-pé-boca, herpangina, miocardite, meningite asséptica
JEV	Flavivírus	Rara	Não	Febre, dor de cabeça, convulsões, coma, paralisia motora, encefalite, epilepsia
WNV	Flavivírus	Rara (sem lesão do corno anterior)	Não	Febre do Nilo Ocidental, meningoencefalite, MFA
ZIKV	Flavivírus	Sim	Sim	Febre Zika, Síndrome de Guillain-Barré,

---

Fonte: produção do próprio autor.

Legenda: PoV - poliovírus; EV-D68 - enterovírus D68; EV-A71 - Enterovírus A71; CV - coxsackievírus do grupo B; JEV – vírus da encefalite japonesa; WNV – vírus do Nilo Ocidental; ZIKV – vírus Zika; MFA – mielite flácida aguda; SCZ – Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika; AMC - artrogripose múltipla congênita.

progenitoras neurais. A gravidade das malformações é frequentemente dependente da idade gestacional no momento da infecção, embora o ZIKV tenha demonstrado capacidade de causar danos fetais mesmo em estágios avançados da gestação (Coyne; Lazear, 2016).

Entre os vírus clássicos pertencentes ao grupo STORCH, o ZIKV é o único que comprovadamente causa mielite congênita com acometimento do corno anterior da medula espinhal. Enquanto outros vírus classicamente considerados sendo do complexo STORCH podem causar lesões neurológicas congênitas, estas geralmente envolvem o encéfalo, resultando em calcificações cerebrais, hidrocefalia ou microcefalia. O ZIKV distingue-se por sua capacidade única de causar lesão seletiva dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal, podendo resultar em artrogripose e deformidades podálicas congênitas, um padrão não observado com os outros patógenos STORCH tradicionais (CHIMELLI *et al.*, 2017; ARAGÃO *et al.*, 2017).

#### 1.4.2.4 O vírus Oropouche

Com base na análise conjunta dos dois estudos anexados, observa-se que o vírus Oropouche (OROV) não pertence ao grupo STORCH clássico. O estudo de Schwartz (2025) demonstra que o OROV passou a ser reconhecido como novo agente de transmissão vertical com potencial teratogênico, produzindo óbitos fetais, microcefalia e síndromes malformativas, fenômenos típicos das infecções tradicionalmente associadas ao grupo TORCH/STORCH. Contudo, o autor afirma que o OROV “junta-se à lista das infecções TORCH” em sentido conceitual e clínico, por apresentar comportamento biológico semelhante, e não por integrar formalmente o acrônimo clássico. De modo complementar, o protocolo multicêntrico brasileiro STORCH Brazil define de forma explícita quais são os agentes do grupo STORCH — sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples — não incluindo o OROV nesse conjunto, mesmo reconhecendo que o “O” de TORCH pode, historicamente, abranger outros agentes infecciosos congênitos emergentes. Assim, a literatura atual indica que o Oropouche não é formalmente um vírus STORCH, porém passa a ser discutido na mesma lógica clínica e epidemiológica das infecções STORCH-like devido à sua comprovada capacidade de

transmissão materno-fetal e dano neurológico congênito (SOARES-MARANGONI *et al.*, 2025).

Schwartz, Dashraath e Baud (2024) analisam criticamente a emergência do vírus Oropouche (OROV) como agente de infecção congênita durante a epidemia de 2023–2024, propondo-o como novo patógeno de relevância perinatal. O estudo descreve evidências diretas de transmissão vertical, com detecção do RNA viral por RT-PCR em placenta, sangue do cordão umbilical e múltiplos órgãos fetais, incluindo o sistema nervoso central. Clinicamente, os desfechos incluem abortamento, óbito fetal intraútero e recém-nascidos com microcefalia. A fisiopatologia proposta envolve viremia materna sustentada, infecção hematogênica da placenta e subsequente neuroinvasão fetal, favorecida pelo tropismo do OROV por tecidos neuroepiteliais. Os autores destacam a ocorrência de ventriculomegalia, atrofia cerebral e afinamento do parênquima encefálico, sustentando a hipótese de agressão direta à neurogênese fetal, em analogia parcial ao vírus Zika.

Uma série de casos detalhada foi descrita com desfechos gestacionais adversos associados à infecção materna pelo OROV durante a reemergência do vírus no Brasil. O estudo documenta abortamento espontâneo, óbito fetal intraútero e encefalopatia fetal grave, com confirmação de transmissão vertical por RT-qPCR, imunohistoquímica e sorologia em tecidos fetais e placentários. Do ponto de vista neuropatológico, são descritas encefalomalácia extensa, meningoencefalite viral, comprometimento vascular cerebral e dano multissistêmico. A fisiopatologia enfatiza a combinação de replicação viral direta no sistema nervoso fetal e inflamação vascular, levando à isquemia, necrose neuronal e colapso estrutural encefálico. O estudo reforça que a gravidade fetal não se correlaciona necessariamente com a intensidade dos sintomas maternos, sugerindo vulnerabilidade específica do compartimento fetal ao OROV (MEDEIROS *et al.*, 2025).

Ribeiro *et al.* (2025) descrevem detalhadamente três casos humanos de infecção congênita pelo vírus Oropouche, propondo a caracterização de uma possível nova síndrome teratogênica. Além de microcefalia grave, os recém-nascidos apresentaram alterações neurológicas profundas, como hipotonia, ausência de reflexos primitivos, crises epiléticas e comprometimento da sucção e deglutição. A artrogripose múltipla congênita é descrita de forma explícita em dois dos três casos, associada a grave dano encefálico e afinamento global da medula espinhal à neuroimagem. Os autores interpretam a artrogripose como manifestação secundária a um processo disruptivo embriofetal, decorrente de lesão precoce do neuroeixo e possível comprometimento dos circuitos motores centrais, em analogia parcial ao espectro congênito do vírus Zika.

Recentemente, Braga *et al.* (2026) realizaram uma revisão narrativa abrangente sobre a infecção pelo vírus Oropouche na gestação, sintetizando evidências sobre transmissão vertical e desfechos perinatais. O estudo consolida dados clínicos e epidemiológicos que indicam a capacidade do OROV de atravessar a barreira placentária, com detecção viral em tecidos fetais e associação consistente com anomalias do sistema nervoso central. As manifestações neurológicas descritas incluem microcefalia, ventriculomegalia, disgenesia do corpo caloso, atrofia cerebral e anomalias da fossa posterior, frequentemente associadas a artrogripose. A fisiopatologia proposta baseia-se no neurotropismo viral, na infecção placentária inflamatória e na ruptura da interface materno-fetal, culminando em comprometimento da neurogênese. Os autores enfatizam a necessidade de vigilância obstétrica especializada e inclusão do OROV no diagnóstico diferencial das arboviroses na gestação.

## **1.5 O vírus Zika e a Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika**

Entre os vírus TORCH, o ZIKV, arbovírus do gênero *Flavivirus*, é transmitido primariamente por mosquitos *Aedes aegypti*, embora rotas de transmissão sexual, vertical e transfusional tenham sido documentadas (Mlakar *et al.*, 2016; Foy *et al.*, 2011; D'ortenzio *et al.*, 2016; Motta *et al.*, 2016).

Estudos estabelecidos demonstraram associação positiva entre infecção materna por ZIKV – ocorrendo primariamente durante o primeiro trimestre – e constelação de anomalias congênitas: microcefalia severa, afinamento do córtex cerebral, calcificações subcorticais, cicatrização macular com manchas focais de pigmento retiniano e contraturas articulares congênitas (artrogripose) com hipertonia precoce por envolvimento extrapiramidal (Schuler-Faccini *et al.*, 2016; Van Der Linden *et al.*, 2016a; Araújo *et al.*, 2016; Nunes *et al.*, 2016; Garcez *et al.*, 2016; Moore *et al.*, 2017; Pinto *et al.*, 2020).

### **1.5.1 A epidemia de Zika no Brasil**

Descoberto em 1947 na África, infecção pelo ZIKV em humanos foi descrita pela primeira vez em Uganda (1952). Desde então, os casos relacionados ao ZIKV espalharam-se pela África e Ásia (1950-1960) e Oceania (1977). No Pacífico, a primeira grande epidemia foi em Yap State, em 2007, seguida por um surto massivo na Polinésia Francesa em 2013-2014, onde foram descritas complicações neurológicas graves em adultos e posteriormente microcefalia em neonatos. No Brasil, os casos iniciais foram confirmados em março de 2015,

coincidindo com o aumento da incidência de microcefalia em recém-nascidos, espalhando-se rapidamente para mais de 20 países nas Américas (Musso; Gubler, 2016).

Entre 2015 e 2023, foram notificados 22.251 casos suspeitos de SCZ no Brasil, resultando em 1.828 casos confirmados da doença (BRASIL, 2024a). A maioria dos casos confirmados de SCZ (75,5%) e a maior concentração de óbitos (66,3%) ocorreram na Região Nordeste, principalmente durante o período de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) entre 2015 e 2017. Após 2017, houve um declínio gradativo nas notificações e na confirmação de novos casos, embora a vigilância permaneça ativa para monitorar a ocorrência e distribuição da doença.

No Brasil, entre a Semana Epidemiológica (SE) 1 e a SE 23 de 2024, foram notificados 8.519 casos prováveis de Zika, o que representa um aumento de 9% em relação ao mesmo período do ano anterior (BRASIL, 2024b). O coeficiente de incidência nacional foi de 4,2 casos por 100 mil habitantes, ultrapassando o limite superior do canal endêmico na SE 6, mas retornando à normalidade a partir da SE 18. A Região Nordeste apresentou o maior coeficiente de incidência (2,1 casos por 100 mil habitantes), seguida pelo Sudeste e Norte.

### ***1.5.2 Mecanismos de transmissão do ZIKV pós-natal***

A transmissão pós-natal ocorre principalmente pela picada de mosquitos *Aedes*, levando a uma doença frequentemente leve ou assintomática, o que pode subestimar sua real incidência e prevalência global. Outros meios de transmissão por vias não vetoriais também são descritos como sexual, materno-fetal e transfusão de sangue. D'Ortenzio *et al.* (2016) apresentaram evidências virológicas e genômicas que confirmam a transmissão sexual como um possível meio de propagação do ZIKV. O estudo descreveu caso envolvendo a transmissão do vírus de homem sintomático recém-retornado do Brasil para sua parceira em região não endêmica na França, onde há ausência de vetores competentes. A fisiopatologia desta via de infecção é ressaltada pela detecção de cargas virais excepcionalmente elevadas de RNA do ZIKV no sêmen do paciente, persistindo por pelo menos 24 dias após o início dos sintomas. O estudo demonstrou a viabilidade do vírus ao isolar e cultivar ZIKV infeccioso a partir das amostras de sêmen, confirmando-o como veículo de transmissão competente.

A evidência de transmissão do ZIKV por meio da transfusão de hemoderivados, especificamente plaquetas, foi apresentada por Motta *et al.* (2016). A etiologia do evento envolveu doador único que estava no período pré-sintomático da infecção, mas já apresentava viremia no momento da doação. A fisiopatologia desta via de transmissão demonstra que o

ZIKV permaneceu infeccioso em unidades de plaquetas mesmo após os procedimentos-padrão de leucodepleção por irradiação gama de 25 Gy, indicando a resistência do vírus. Dois receptores, um deles imunossuprimido, desenvolveram ZIKV-PCR positivo após a transfusão.

### ***1.5.3 Transmissão vertical, neurotropismo e microcefalia na SCZ***

Apesar dos modos de transmissão pós-natal do ZIKV serem os mais comuns, a atenção da comunidade científica direcionou-se principalmente para os casos de transmissão vertical devido às graves alterações congênitas neurológicas identificadas, principalmente após epidemia no Brasil.

Em um estudo caso-controle, Araújo *et al.* (2016) forneceram evidência epidemiológica para a associação causal entre a microcefalia e a infecção congênita pelo ZIKV. A etiologia da epidemia de microcefalia no Brasil foi investigada comparando-se neonatos considerados com microcefalia com neonatos normocefálicos. A fisiopatologia da infecção intrauterina foi confirmada pela detecção de IgM específico para ZIKV ou RNA viral no soro ou LCR dos neonatos, indicando resposta imune fetal ou presença viral direta. Os resultados demonstraram que 41% dos casos de microcefalia apresentavam evidência laboratorial de infecção congênita por ZIKV, em contraste com nenhum dos controles, resultando em associação estatística de magnitude excepcionalmente elevada (*odds ratio* > 55).

O estudo de Schuler-Faccini *et al.* (2016) também estabeleceu precocemente a etiologia da epidemia de microcefalia no Brasil, propondo associação direta com a infecção materna pelo ZIKV. A fisiopatologia da lesão cerebral nesses casos foi caracterizada como embriopatia severa, com o insulto ocorrendo predominantemente durante o primeiro trimestre da gestação, período crítico para a neurogênese. A análise de coorte de 35 lactentes realizada revelou padrão consistente de anomalias de neuroimagem, incluindo calcificações cerebrais difusas, distúrbios de migração neuronal, ventriculomegalia e atrofia cortical/subcortical, indicando interrupção aguda do desenvolvimento cerebral.

Adicionalmente, Nunes *et al.* (2016), em revisão analítica sobre a forte associação temporal e geográfica entre a epidemia de ZIKV e o surto de microcefalia no Brasil, estabelecem provável etiologia viral para as malformações congênitas. A fisiopatologia da lesão cerebral decorre da capacidade neurotrópica do ZIKV de atravessar as barreiras placentária e hematoencefálica, infectando o sistema nervoso central fetal. O dano ao cérebro em desenvolvimento não se restringe a mecanismo único; a microcefalia sugere insulto primário durante a fase de proliferação neuronal (até terceiro ao quarto mês de gestação). No entanto, os

achados de neuroimagem, que incluem distúrbios de migração neuronal e calcificações difusas, indicam que a patogênese do ZIKV é mais ampla, afetando múltiplas e sucessivas etapas do desenvolvimento cortical.

O ZIKV pode prejudicar o desenvolvimento do cérebro humano por meio de um processo de neurogênese abortada, ao utilizar esferas neurais e organoides cerebrais derivados de células-tronco pluripotentes induzidas, atacar diretamente tais células neurais humanas e reduzir sua viabilidade e crescimento. A infecção induz a morte celular por apoptose, um evento crucial que compromete a formação das esferas neurais e causa a redução do crescimento dos organoides cerebrais em até 40%. Esses modelos, que mimetizam o desenvolvimento cerebral no primeiro trimestre, indicam que a infecção por ZIKV nesse período pode resultar em danos graves, como a microcefalia (Garcez *et al.*, 2016).

A microcefalia não é característica indispensável ao nascimento na SCZ. A etiologia da SCZ foi confirmada em sorologia laboratorial por IgM positiva no LCR ou soro, e resultados negativos para outras infecções congênicas, em 13 lactentes nascidos com perímetro cefálico dentro da normalidade, cujas mães foram presumivelmente infectadas durante o primeiro ou segundo trimestre de gestação. Os exames de neuroimagem demonstraram, em todos os casos, anomalias cerebrais consistentes com a SCZ, incluindo diminuição do volume cerebral, ventriculomegalia, malformações do desenvolvimento cortical e calcificações subcorticais. O achado fisiopatológico mais significativo foi a desaceleração do crescimento craniano pós-natal, que resultou no desenvolvimento de microcefalia adquirida em 11 dos 13 lactentes (Van Der Linden *et al.*, 2016b).

Por fim, Pinto et al. (2020) caracterizam o espectro de anomalias cerebrais na SCZ. A fisiopatologia revelou padrão consistente de dano severo ao SNC. A análise de neuroimagem de 136 crianças demonstrou que microcefalia (51,5%), ventriculomegalia (57,4%) e calcificações cerebrais (77,2%) foram as lesões mais frequentes. Uma análise identificou a ocorrência comum dessas três alterações como o padrão que melhor representa o espectro de danos cerebrais no SNC, estando presente em 32,4% dos casos. Esta combinação de lesões sugere importante perturbação do neurodesenvolvimento, com profundas implicações para as funções sensório-motoras, cognitivas e de linguagem.

#### ***1.5.4 Provas diretas da presença do ZIKV no tecido neural fetal***

##### *1.5.4.1 No tecido cerebral*

Um estudo de caso fornece evidência patológica direta da etiologia da microcefalia congênita associada à infecção materna pelo ZIKV no primeiro trimestre gestacional. A fisiopatologia demonstrada foi de neurotropismo acentuado do ZIKV, com a detecção de altas cargas virais, o genoma viral completo e partículas consistentes com flavivírus exclusivamente no tecido cerebral fetal, detectado por meio de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa (RT-PCR) e microscopia eletrônica. A análise neuropatológica revelou disgenesia cortical severa, caracterizada por microcefalia, agiria quase completa, calcificações distróficas multifocais e hidrocefalia, indicando interrupção do desenvolvimento cerebral por volta da 20<sup>a</sup> semana de gestação (Mlakar *et al.*, 2016).

#### 1.5.4.2 Na medula espinhal

Além do encéfalo, o ZIKV foi identificado na medula espinhal, especificamente no corno anterior. Um estudo desenvolveu um modelo de SCZ, infectando fêmeas de macaco *Rhesus* com ZIKV nas fases inicial e final da gestação. A abordagem metodológica incluiu análises virológicas, ultrassonografia (USG) fetal seriada, RNM de alta resolução e histopatologia. Os achados neuropatológicos revelaram que a infecção precoce resultou em redução do tamanho cerebral e alterações no cérebro e medula espinhal, como microcalcificações, vasculite, necrose neuronal perivascular e gliose. Foi identificado comprometimento vascular fetal e disfunção das células neuroprogenitoras, caracterizada por apoptose aumentada e desorganização migratória, como mecanismos envolvidos. Esses dados indicam que a infecção por ZIKV em primatas apresenta lesões semelhantes às observadas na SCZ em humanos (Martinot *et al.*, 2018).

Em 2017, um outro estudo já tinha relatado achados neuropatológicos em dois casos de infecção congênita fatal por ZIKV, com foco na lesão da medula espinhal. A metodologia consistiu em análise *post-mortem* utilizando histopatologia, imuno-histoquímica para proteínas virais, microscopia eletrônica e RT-PCR para RNA do ZIKV em amostras do sistema nervoso central. Foram encontradas anomalias cerebrais, como atrofia cortical, e lesão medular caracterizada por distorção arquitetural, perda neuronal e microcalcificações. Proteínas do ZIKV e partículas semelhantes a flavivírus foram detectadas nos neurônios espinhais, e o RNA viral foi confirmado nas amostras da medula. Esses resultados evidenciam a presença e o impacto do ZIKV na medula espinhal, sugerindo inclusive que a neuronopatia medular pode estar associada à artrogripose na SCZ (Ramalho *et al.*, 2017).

#### 1.5.4.3 No nervo periférico

Evidências recentes demonstram que o ZIKV possui tropismo direto por estruturas do sistema nervoso periférico, sendo capaz de infectar células de Schwann humanas e induzir neuropatia periférica. No estudo experimental de Morrey et al. (2019), camundongos adultos IFNAR<sup>-/-</sup> foram infectados por via subcutânea e avaliados por testes comportamentais, eletromiografia, condução nervosa periférica e microscopia eletrônica. Entre 25–35% dos animais, houve paralisia flácida temporária sem destruição de motoneurônios, mas com marcada retração sináptica e comprometimento funcional do nervo. As *F-waves* apresentaram aumento de latência, achado característico de neuropatia periférica proximal. A análise ultraestrutural confirmou alterações em sinapses motoras e degeneração segmentar reversível. Esses resultados, combinados com observações humanas de infecção viral em componentes do sistema nervoso periférico (SNP), indicam que o ZIKV pode causar neuropatia periférica direta, contribuindo para quadros de fraqueza e paralisia associados à infecção.

#### 1.5.4.4 No músculo

O tecido muscular também foi identificado como sítio de infecção pelo ZIKV. Driggers et al. (2016) analisaram a patogênese da infecção congênita por ZIKV em um feto de mãe infectada na 11<sup>a</sup> semana gestacional. A metodologia incluiu acompanhamento longitudinal por USG e RNM fetal seriadas, além de análises virológicas e sorológicas maternas, complementadas por estudo *post-mortem* detalhado com histopatologia, microscopia eletrônica e isolamento viral do tecido fetal. Neuropatologicamente, a RNM fetal indicou atrofia cerebral e ausência de padrão de laminação cortical antes do diagnóstico de microcefalia. Histopatologicamente, observou-se apoptose abundante de neurônios pós-migratórios no neocórtex, poucas partículas virais visíveis e elevadas cargas de RNA do ZIKV no cérebro. O isolamento do vírus infeccioso do tecido cerebral confirmou a neurotropia como causa. A análise quantitativa por RT-PCR identificou RNA do ZIKV nas amostras musculares, bem como em fígado, pulmão e baço, porém em menores cargas virais.

De maneira análoga, Legros et al. (2020) investigaram a suscetibilidade de células musculares humanas à infecção pelo ZIKV. Demonstraram que o ZIKV infecta células musculares humanas *in vitro*, mas revela que a suscetibilidade à infecção é dependente do estado de diferenciação celular. O estudo concluiu que os mioblastos, as células precursoras do músculo, são suscetíveis a uma infecção produtiva pelo ZIKV, o que foi confirmado pela

detecção de proteínas virais por imunofluorescência, pelo aumento de RNA viral por RT-qPCR e pela produção de novas partículas virais infecciosas. Em contrapartida, os miotubos, que representam as fibras musculares maduras e diferenciadas, mostraram-se resistentes à infecção, com replicação viral mínima ou ausente nessas células.

Por fim, Gavino-Leopoldino *et al.* (2021) estudaram o músculo esquelético como local de replicação do ZIKV, empregando modelos *in vitro* com mioblastos humanos e modelos *in vivo* de infecção neonatal em camundongos. A análise temporal mostrou que a replicação do ZIKV no músculo esquelético precede a detecção de RNA viral no SNC, sem evidenciar ruptura significativa da barreira hematoencefálica. No tecido muscular, a infecção provocou necrose, inflamação, atrofia de fibras e inibição da miogênese. Os dados sugerem que o tecido muscular pode atuar como sítio periférico precoce de amplificação viral, sendo que a elevada carga viral antecede e pode facilitar a posterior neuroinvasão, possivelmente via transporte axonal retrógrado.

### **1.5.5 Lesões do corno anterior na SCZ**

A SCZ demonstra forte associação com lesão de neurônios motores do corno anterior e consequente restrição de movimento fetal intrauterino como etiologia e fisiopatologia propostas das deformidades ortopédicas artrogripóticas (Van Der Linden *et al.*, 2016a; Aragão *et al.*, 2017; Chimelli *et al.*, 2017, 2018a).

No estudo retrospectivo de Van der Linden *et al.* (2016a), foi fornecida caracterização detalhada da artrogripose como manifestação neurológica severa da SCZ. A etiologia da condição foi atribuída à infecção intrauterina por ZIKV, confirmada em parte dos casos pela detecção de IgM específico no LCR. A fisiopatologia da artrogripose demonstrou ser de origem neurogênica, e não articular primária. A evidência para esta conclusão baseia-se em conjunto de achados consistentes: a eletroneuromiografia (EMG) revelou padrão de envolvimento crônico dos neurônios motores periféricos, a RNM da coluna mostrou afilamento medular e redução das raízes motoras ventrais e a avaliação macroscópica muscular intraoperatória foi compatível com degeneração fibroadiposa, típica de neuropatias.

Estudo de neuroimagem descreve um espectro de anomalias na medula espinhal e raízes nervosas em lactentes com SCZ, com e sem artrogripose. A etiologia proposta para essas lesões é a infecção congênita pelo ZIKV, que demonstra tropismo fisiopatológico não apenas para o cérebro, mas também para a medula espinhal, com predileção por vias motoras. A análise por RNM revela que os lactentes com artrogripose representam o extremo mais severo do

espectro patológico, exibindo maior atrofia de toda a medula espinhal e redução acentuada das raízes nervosas anteriores. Em contrapartida, mesmo crianças sem artrogripose apresentaram afilamento medular, predominantemente no segmento torácico (Aragão *et al.*, 2017).

Avaliação neuropatológica forneceu evidências histológicas detalhadas sobre o acometimento da medula espinhal na SCZ. A etiologia da artrogripose, presente em nove dos dez casos, foi diretamente ligada à infecção materna por ZIKV no início da gestação. A fisiopatologia central na medula espinhal foi caracterizada por lesão primária e seletiva do sistema motor. Os achados histopatológicos consistiram em acentuada perda e degeneração de neurônios motores nos cornos anteriores, associada a gliose, calcificações e consequente hipoplasia das raízes nervosas ventrais. Um achado de grande importância foi a preservação dos gânglios da raiz dorsal e das colunas dorsais, indicando que as vias sensitivas são poupadas e demonstrando tropismo patológico específico do ZIKV para as vias motoras (Chimelli *et al.*, 2017).

Adicionalmente, Chimelli *et al.* (2018b) documentam a fisiopatologia pós-natal da SCZ por meio da análise de lactente que sobreviveu por 5 meses. A etiologia foi inequivocamente estabelecida como infecção congênita por ZIKV, com exposição materna no primeiro trimestre e detecção de RNA viral no líquido amniótico, placenta e no neonato. O achado fisiopatológico central foi a persistência do RNA do ZIKV no tecido cerebral na autópsia aos 5 meses de idade, confirmado por RT-qPCR, demonstrando a capacidade de o vírus se manter sequestrado no SNC em estado de baixa replicação. A análise neuropatológica revelou lesões tão severas quanto as observadas em óbitos perinatais, incluindo destruição parenquimatosa, calcificações, gliose, migração neuronal anormal e perda de neurônios motores espinhais, o que explicaria a artrogripose.

## **1.6 Afecções ortopédicas na SCZ**

### ***1.6.1 Deformidades ortopédicas em geral***

Os estudos analisados mostram que as deformidades musculoesqueléticas são extremamente frequentes na Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika (SCZ), com predomínio de acometimento dos membros inferiores de grande variedade de padrões ortopédicos. Aires *et al.* (2023) realizaram estudo transversal retrospectivo com 157 lactentes com microcefalia e infecção congênita pelo vírus Zika atendidos em centro de referência de reabilitação em Pernambuco; a prevalência de anormalidades ortopédicas ao exame físico foi

de 66,88%, sendo os membros inferiores a região mais frequentemente afetada e observando-se alta incidência de artrogripose e displasia do desenvolvimento do quadril, além de múltiplas deformidades combinadas em um mesmo paciente. Matos *et al.* (2021), em série de 92 pés de crianças com SCZ acompanhadas em serviço ortopédico de Salvador, descreveram deformidades em pé equino, pé plano valgo, pé aduzido, pé equinvaro, tálus vertical, além de joelhos em flexão, contraturas de quadril e deformidades de membros superiores, agrupando as crianças em formas não espásticas, espásticas e artrogripóticas. Na série de Serpa *et al.* (2019), composta por 17 crianças com SCZ e artrogripose acompanhadas em serviço terciário de ortopedia pediátrica, os autores relataram envolvimento difuso com contraturas múltiplas e deformidades em quadris, joelhos e pés, destacando a heterogeneidade dos padrões articulares dentro do espectro artrogripótico associado ao vírus Zika. Sanchez *et al.* (2025) avaliaram 37 crianças com SCZ, descrevendo função motora grossa e deformidades musculoesqueléticas; entre as alterações ortopédicas identificadas, predominaram contraturas de quadril (adução e rotação interna), deformidades de coluna (escoliose), joelhos e pés, como pé equinovalgo, além de alterações em membros superiores, embora sem foco específico em TEVC ou TVC.

Entre os estudos não especificamente ortopédicos, mas que abordam alterações musculoesqueléticas, Moore *et al.* (2017) revisaram e caracterizaram o padrão de anomalias em lactentes com SCZ e ressaltaram a alta frequência de contraturas congênitas de membros, em particular artrogripose e deformidades de pés, incluindo TEVC, integrando dados de diferentes séries clínicas. Silva *et al.* (2016) acompanharam 48 lactentes com provável SCZ e documentaram elevada prevalência de hipertonia, redução de amplitude de movimento e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, além de deformidades articulares, entre elas TEVC em 10,4% dos casos. Schuler-Faccini *et al.* (2016), na investigação inicial que associou microcefalia ao Zika em 35 recém-nascidos do Nordeste, relataram contraturas articulares e artrogripose em cerca de 11%, reforçando o componente neuromuscular das manifestações, embora sem detalhar tipos específicos de deformidades podálicas. Sarno *et al.* (2017), ao estudarem fetos e recém-nascidos com microcefalia e lesões progressivas do sistema nervoso central atribuídas ao vírus Zika, também identificaram contraturas múltiplas e deformidades articulares, compatíveis com padrão artrogripótico, mas novamente sem discriminar percentuais de cada deformidade nos pés.

Cabral *et al.* (2020), em estudo documental de 66 prontuários de crianças com SCZ atendidas em centro especializado de reabilitação na Paraíba, delinearam um perfil clínico marcado por hipertonia, redução de amplitude articular, alterações posturais e grande dependência nas atividades de vida diária, ressaltando o impacto global dessas alterações

ortopédicas e neuromotoras na qualidade de vida, embora sem quantificar deformidades específicas dos pés. De forma geral, esses trabalhos convergem para uma epidemiologia em que mais de metade das crianças com SCZ apresenta algum tipo de deformidade musculoesquelética, com predomínio de contraturas de quadris, joelhos e pés em associação com artrogripose, especialmente nos casos com acometimento neurológico mais grave.

### **1.6.2 TEVC na SCZ**

Os dados específicos de TEVC são mais claramente quantificados nos estudos de abordagem ortopédica. Em Matos *et al.* (2021), que analisaram 92 pés de crianças com SCZ, o TEVC foi identificado em 10 pés (10,9%), sendo cinco em crianças do grupo espástico (8,3% dos pés espásticos) e cinco no grupo artrogripótico (35,7% dos pés artrogripóticos), sem casos no grupo não espástico. Esses achados reforçam que o TEVC é particularmente frequente nas formas com espasticidade acentuada ou artrogripose. Na série de Serpa *et al.* (2019), composta por 17 crianças com SCZ e artrogripose, o TEVC foi a deformidade podálica mais comum, presente em cinco pacientes (29,41%), muitas vezes em associação a contraturas de joelho e quadril, caracterizando padrão artrogripótico complexo. Aires *et al.* (2023), ao revisarem 157 prontuários, classificaram as alterações em anomalias primárias e secundárias, identificando o TEVC como uma das deformidades primárias, embora representando pequena parcela dos casos (quatro pacientes, cerca de 2,55% do total), dentro de um contexto de elevada prevalência global de anormalidades ortopédicas.

Nos estudos de caráter mais clínico-neurológico, o TEVC aparece como parte do padrão de contraturas congênitas. Silva *et al.* (2016) relataram, entre 48 lactentes com provável SCZ, prevalência de TEVC em 10,4% dos casos, sempre associado a hipertonia e atraso importante do desenvolvimento, sugerindo forte correlação com formas neurológicas graves. Moore *et al.* (2017), ao sintetizarem dados de diferentes séries, apontaram que TEVCi isolados foram observados em 14%, 10,4% e 3% dos lactentes nas três maiores casuísticas analisadas pelo estudo, o que indica variação relevante entre centros, mas confirma que o TEVC é uma deformidade relativamente comum dentro do espectro da SCZ, sobretudo em casos com acometimento motor mais intenso. Schuler-Faccini *et al.* (2016). e Sarno *et al.* (2017), embora descrevam artrogripose e contraturas articulares em parcela dos recém-nascidos, não apresentam percentuais específicos de TEVC, apenas situando o TEVC como parte do fenótipo artrogripótico. Sanchez *et al.* (2025), na coorte de 37 crianças, identificaram deformidades nos pés, como pé equinovalgo, porém o artigo não quantifica casos de pé equinvaro típico,

sugerindo que, na amostra estudada, outras deformidades podálicas podem ter predominado. Em conjunto, esses estudos indicam que o TEVC afeta uma fração substancial, porém variável, das crianças com SCZ, com prevalências que oscilam de cerca de 2–3% em séries grandes focadas em todos os distúrbios ortopédicos até aproximadamente 10–30% em amostras selecionadas de pacientes espásticos ou artrogripóticos.

### 1.6.3 TVC na SCZ

O TVC é menos frequente que o TEVC, mas aparece de forma consistente nas séries ortopédicas de crianças com SCZ, sempre associado a quadros neurológicos graves. No estudo de Matos et al. (2021), entre os 92 pés avaliados, o TVC foi identificado em 7 pés (7,6%), distribuídos em quatro pés do grupo espástico (6,7% dos pés espásticos) e três pés do grupo artrogripótico (21,4% dos pés artrogripóticos), sem casos no grupo não espástico. Esses dados sugerem que o TVC se associa sobretudo às formas com maior comprometimento motor, em especial às formas artrogripóticas, nas quais pode corresponder a cerca de um quinto das deformidades podálicas. Na série de Serpa *et al.* (2019), que reuniu 17 crianças com SCZ e artrogripose, predominou o TEVC, mas os autores também descreveram pés em “*rocker-bottom*” e outras deformidades complexas, compatíveis com TVC em parte dos casos, reforçando o papel dessa deformidade dentro do espectro artrogripótico da SCZ; entretanto, os autores quantificam claramente o número de casos de TEVC, mas não fornecem percentuais específicos para o TVC.

Aires *et al.* (2023) mencionam diversas anomalias primárias e secundárias dos pés, porém a categoria de TVC não é destacada isoladamente, o que sugere prevalência relativamente baixa na amostra global quando comparada a outras alterações, como displasia do desenvolvimento do quadril e artrogripose. Nos trabalhos de foco mais neurológico (Schuler-Faccini *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2016; Sarno *et al.*, 2017; Moore *et al.*, 2017; Cabral *et al.*, 2020), o TVC não é discriminado, sendo incluído, quando presente, dentro da categoria geral de pés com deformidades ou pés em “*rocker-bottom*”, o que impede a estimação de prevalências específicas. Em síntese, a literatura disponível indica que o TVC é menos frequente que o TEVC, mas claramente presente no subgrupo de crianças com SCZ e comprometimento motor mais grave, especialmente naquelas com artrogripose, podendo representar cerca de 5–10% das deformidades podálicas em séries ortopédicas abrangentes e proporções mais altas quando se consideram apenas formas artrogripóticas.

## 1.7 Lacunas do Conhecimento e Justificativa

Apesar de décadas de investigação, a etiologia do TEVCi permanece enigmática e controversa. As múltiplas teorias propostas – desde defeitos vasculares e do tecido conjuntivo até anormalidades genéticas e neuromusculares – sugerem que o TEVCi pode não ser uma entidade única, mas sim o fenótipo final comum de diferentes processos patológicos.

A emergência da SCZ oferece oportunidade única e sem precedentes para reexaminar a hipótese neurogênica do TEVCi. A SCZ demonstrou inequivocamente que infecção viral congênita pode causar lesão seletiva dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal, resultando em deformidades artrogripóticas incluindo o TEVC. Este "experimento natural" fornece modelo contemporâneo para compreender como lesões virais do corno anterior durante o desenvolvimento fetal podem manifestar-se como deformidades podálicas congênicas.

É crucial destacar que a SCZ emerge como modelo fundamental para compreender as lesões virais congênicas do corno anterior da medula, fornecendo paralelo contemporâneo ao entendimento histórico proporcionado pelo estudo da poliomielite no contexto pós-natal. Embora a poliomielite tenha elucidado as consequências das lesões virais do corno anterior após o nascimento, a SCZ atualmente representa uma oportunidade singular para analisar como tais lesões podem ocorrer e se manifestar durante o desenvolvimento fetal.

Dadas as similaridades significativas entre aspectos histopatológicos e clínicos de deformidades ortopédicas podálicas em pacientes com SCZ, AMC e TEVCi, é pertinente investigar a possibilidade de uma fisiopatologia similar – lesão do corno anterior da medula espinhal causada por vírus teratogênico. Portanto, a hipótese de que o TEVCi pode ser devido a uma lesão do corno anterior da medula espinhal, com possibilidade de lesão por vírus, similar ao que acontece na AMC e na SCZ descritos na literatura médica, merece investigação sistemática.

A importância desta investigação transcende o interesse acadêmico. Se confirmada, a hipótese neurogênica viral do TEVCi teria implicações revolucionárias para a prevenção desta condição. A possibilidade de que uma das deformidades congênicas mais comuns, afetando milhares de crianças globalmente a cada ano, possa ter origem viral potencialmente prevenível representa esperança extraordinária. Assim como a identificação do PoV como agente causal da paralisia infantil levou ao desenvolvimento de vacinas que virtualmente erradicaram a doença, a confirmação de etiologia viral para o TEVCi poderia abrir caminho para sua prevenção através de vacinação.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Principal**

Descrever e analisar as deformidades congênitas nos pés de pacientes com SCZ, principalmente o com ênfase nos aspectos clínicos, etiológicos e fisiopatológicos; a fim de investigar a associação entre deformidades congênitas ortopédicas em pacientes com SCZ e lesão no corno anterior da medula.

### **2.2 Objetivo secundários:**

a) Descrever os aspetos clínicos, anatomopatológicos e histopatológicos de 2 natimortos com diagnósticos de TEVCi e TVC nascidos antes da epidemia de Zika no Brasil, a fim de discutir semelhanças etiológicas e fisiopatológicas dessas condições com deformidades ortopédicas nos pés de pacientes acometidos por AMC neurogênico e SCZ.

b) Descrever e analisar outras deformidades podálicas encontradas nos pacientes com SCZ com ênfase na hipótese de ocorrerem também por lesão do corno anterior da medula espinhal.

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODO**

#### **3.1 Desenho do estudo e aspectos éticos**

Estudo transversal realizado em uma coorte prospectivo, composto por 130 casos de crianças diagnosticadas com SCZ (Subgrupo 1); e uma análise ilustrativa clínica, radiográfica, anatomopatológica, histopatológica e retrospectiva de dois casos nascidos antes da epidemia de Zika (Subgrupo 2).

#### **3.2 Aspectos Éticos**

A pesquisa seguiu os parâmetros da Declaração de Helsinque e recebeu aprovação dos respectivos comitês de ética institucionais: Subgrupo 1 – CAAE: 57109816.7.0000.5042 de 24 de setembro de 2016 (Anexo A) e CAAE: 65443517.9.0000.5050 (Anexo B); e Subgrupo 2 – Of: 75/2000 - Protoc. N°60/2000 (Anexo C). O consentimento informado por escrito foi obtido dos pais ou responsáveis legais dos participantes incluídos, abrangendo também a autorização para publicação de imagens clínicas (Subgrupo 1 – Anexos D, E e F).

#### **3.3 Período e Local (Subgrupo 1)**

Entre dezembro de 2016 e junho de 2019, com seguimento de 30 meses, foi conduzido estudo de casos observacional multidisciplinar de pacientes diagnosticados com SCZ acompanhados ambulatorialmente em Fortaleza, estado do Ceará, Brasil. Avaliações clínicas e radiográficas foram realizadas durante 6 períodos de atendimentos ambulatoriais semestrais sob a coordenação do grupo de pesquisa multiprofissional responsável pelo estudo "Análise das alterações biopsicossociais que acompanham os casos de embriopatias por Zika vírus" do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), realizadas na instituição CAVIVER localizada na Rua Antônio Augusto, 761 – Meireles, Fortaleza – Ceará (Figura 1). Somente um dos pacientes desse subgrupo foi avaliado na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

#### **3.4 Critério de inclusão e exclusão**

Foram incluídos os pacientes notificados por instituições governamentais apresentando microcefalia ao nascimento apresentando critérios clínico-epidemiológico-radiológicos compatíveis com infecção por ZIKV estabelecidos pelo Ministério da Saúde brasileiro (Brasil, 2016), que preencheram os cinco critérios clínicos e radiológicos para SCZ conforme descrito por Moore *et al.* (2017) – Microcefalia grave associada a colapso parcial do crânio (fenótipo da *fetal brain disruption sequence*), afinamento cortical cerebral associado a calcificações subcorticais, cicatriz macular e pigmentar focal da retina, contraturas congênitas (artrogripose / pé torto / luxações articulares) e/ou hipertonia precoce acentuada com sinais de acometimento extrapiramidal – e tiveram resultados negativos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes (painel STORCH); ou foram confirmados com testes diagnósticos positivos (RT-PCR, IgM ou Mac-ELISA para ZIKV).

Figura 3 – Imagens durante o V Mutirão Zika com um dos atendimentos ortopédicos realizados nos pacientes do estudo de coorte (subgrupo 1) com diagnósticos de SCZ realizado no CAVIVER – Fortaleza, Ceará.



Fonte: Arquivo do autor

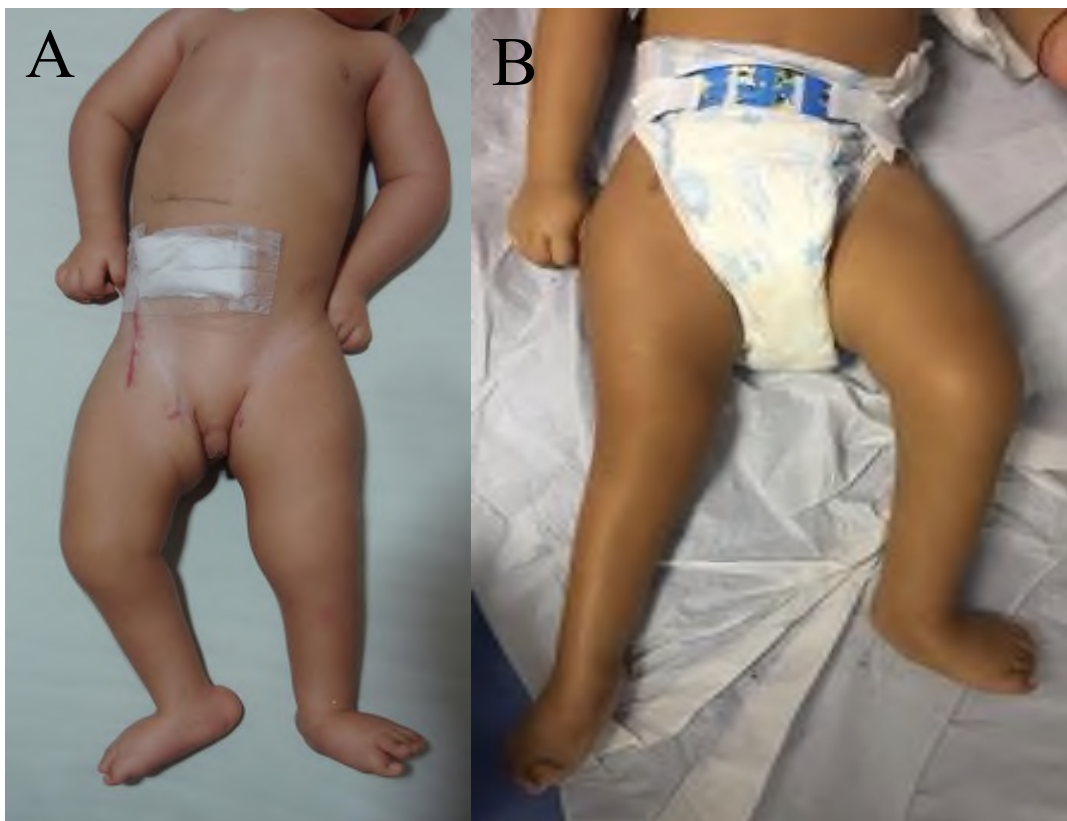
Critérios de exclusão considerados foram alterações ortopédicas atribuíveis a outras doenças não relacionadas à SCZ, não consentimento de pais ou responsáveis para participação

no estudo, crianças com dispositivos de imobilização impedindo avaliação ortopédica adequada e prontuários médicos incompletos ou dados de acompanhamento insuficientes.

### 3.5 Avaliação clínica e radiográfica

Avaliações musculoesqueléticas foram realizadas por três cirurgiões ortopédicos pediátricos experientes usando questionário de exame padronizados (APÊNDICE A). A coleta de dados clínicos incluiu história materna (condições gestacionais, sintomas de infecção materna, condições do parto), dados neonatais (peso ao nascimento, perímetro cefálico, métodos de confirmação diagnóstica para SCZ) e exame ortopédico abrangente incluindo as deformidades do pé e do tornozelo (Figura 2).

Figura 4 – Pacientes do subgrupo 1 com diagnósticos de SCZ e deformidades artrogripóticas e PTV



Fonte: Arquivo do autor

Legenda: A - caso 9; B - caso 8.

Devido a estudos como o de Aragão *et al.* (2017), onde pacientes não considerados com diagnóstico de AMC também apresentavam alterações medulares, o diagnóstico clínico de

artrogripose na coorte (subgrupo 1) foi considerado quando presente alguma das seguintes características: (1) algum grau de rigidez em qualquer das articulações dos membros, principalmente quando de deformidades fixas, exceto quando a deformidade foi TEVC ou TVC isolados, por serem objetos específicos desse estudo e para não serem considerados fatores confundidores; e (2) alguma ausência de pregas cutâneas ou estigmas presentes como hipotrofia muscular acentuada, com substituição por tecido fibroadiposo e retrações cutâneas.

A rigidez da TEVC foi classificada baseada no exame clínico: deformidades rígidas foram definidas como aquelas não corrigíveis à posição neutra com manipulação passiva, enquanto deformidades flexíveis eram aquelas corrigíveis para posição anatômica do pé e do tornozelo a manipulação. Pacientes com TEVC ou TVC considerados flexíveis e redutíveis não foram classificados como tendo essas deformidades ortopédicas para os propósitos deste estudo. As avaliações radiográficas foram realizadas para articulações que necessitavam de estudo de imagem, principalmente do quadril e coluna (Figura 5), não tendo sido necessário utilizar para o diagnóstico das deformidades nos pés e nos tornozelos, exceto quando necessário para diferenciar TVC e pé talo oblíquo (PTO). Os casos não apresentando alinhamento entre os eixos passados no maior diâmetro do tálus e o 1º metatarsiano foram classificados como TVC (Figura 5 - Caso 1 – Tabela 3), os casos que apresentaram esse alinhamento foram considerados como PTO.

Figura 5 – Radiografia do pé em perfil com flexão plantar máxima de paciente com SCZ apresentando TVC (Caso 1 – Tabela 3) evidenciado pelo desalinhamento vertical do tálus (linha preta) em relação ao primeiro metatarsiano (linha vermelha).



Fonte: Arquivo do orientador, Prof Tit José Alberto Dias Leite

### **3.6 Medidas de desfecho**

Desfechos primários incluíram características clínicas e prevalência de TEVC e TVC na coorte de SCZ (Subgrupo 1), além de características clínicas, radiográficas e anátomo histopatológicas de dois casos de pacientes nascidos antes da epidemia de ZIKV no Brasil (Subgrupo 2). Variáveis secundárias incluíram prevalência de outras deformidades podálicas que não TEVC e TVC, dados demográficos, infecção materna e fetal pelo ZIKV, perímetro cefálico, idade gestacional ao parto, padrões de envolvimento bilateral versus unilateral e achados laboratoriais associados (Subgrupo 1).

### **3.7 Análise Histopatológica Retrospectiva (Subgrupo 2)**

Incluído 2 casos de pacientes nascidos antes da epidemia brasileira de ZIKV (década de 80) foram selecionados de registros de recém-nascidos da MEAC da UFC e autópsias realizadas em fetos não formolizados no Departamento de Patologia da UFC, arquivados desde 1985: Caso TEVCi (neonato prematuro feminino com TEVCi bilateral sem artrogripose, falecido devido a pneumonia) e Caso TVC (recém-nascido com tálus vertical congênito esquerdo e características sindrômicas, falecido 30 horas após nascimento).

As autópsias foram realizadas em espécimes, sendo processadas usando protocolos padrão. A coluna lombar foi examinada macroscopicamente ao nível do intumescimento lombar. Tecidos musculares do caso Pré Zika com TVC foram fixados em formalina tamponada neutra a 10%, e as amostras da medula espinhal do caso Pré Zika com TEVCi bilateral foram congeladas, sendo que todos foram submetidos a seccionamento histológico padrão (seções de 5-10  $\mu\text{m}$ ) e corados com hematoxilina e eosina (H&E). Exame sistemático em magnificações de 125x a 500x avaliou morfologia, calcificações e densidade de células do corno anterior da medula espinhal lombar do caso com TEVCi bilateral; e estudo da arquitetura de fibras musculares e seus padrões de inervação, documentando "fascículos fantasma" (fibras normais adjacentes a fascículos completamente substituídos por tecido adiposo e conjuntivo), foi realizado tanto no caso TEVCi bilateral como no caso TVC.

### **3.8 Análise Estatística**

Estatística descritiva foi utilizada para caracterizar a população estudada. Frequências e percentagens foram calculadas para variáveis categóricas. Devido à natureza descritiva de coorte deste estudo e tamanho amostral limitado não foram realizados testes estatísticos inferenciais. O tamanho amostral foi determinado pela disponibilidade de pacientes preenchendo critérios de inclusão durante o período do estudo.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características da População Estudada

Após avaliação multiprofissional durante o período do estudo, 130 crianças preencheram critérios de inclusão para SCZ. A maioria dos pacientes (83,8%, n=109) foi diagnosticada usando critérios epidemiológicos combinados com os cinco critérios clínicos e radiológicos para SCZ. Vinte e um pacientes (16,2%) tiveram resultados IgM positivos anti-Zika, indicando infecção recente ou ativa por ZIKV, sendo 13 após coleta de soro e 8 após coleta de líquido.

### 4.2 Prevalência de Deformidades Podálicas

Entre os 130 pacientes com SCZ, 88 (67,69%) pacientes foram considerados portadores de alguma deformidade ortopédica nos pés e nos tornozelos. Do total de 130 crianças, 6 (4,61%) apresentaram TEVC rígido isolado, 4 (3,08%) apresentaram TVC isolado e 1 paciente (0,77%) apresentou ambas as deformidades simultaneamente, totalizando 11 pacientes (8,46%) com deformidades podálicas de interesse primário. Deformidades podálicas adicionais observadas na coorte incluíram metatarso varo em 4 pacientes (3,08%), equino em 46 (35,38%), TEVC flexível em 13 pacientes (10%), cavo em 6 pacientes (4,61%) e calcâneo em 8 pacientes (6,15%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Deformidades nos pés encontradas nos pés de pacientes com SCZ do subgrupo 1 (n=130)

Deformidade do Pé	n (Total = 130)	Frequência (%)
*TEVC	6	4,61
†TVC	4	3,08
TEVC + TVC	1	0,77
‡MTV	4	3,08
Pé Equino	46	35,38
TEVC flexível	13	10,0
Pé Cavo	6	4,61
Pé Calcâneo	8	6,15
Total com deformidades nos pés	88	67,68

Fonte: produção do próprio autor.

Legendas: \*TEVC: *talipes equinovarus* congênito; †TVC: tálus vertical congênito; ‡MTV: metatarso varo.

Todos os pacientes com TEVC e/ou TVC (n=11) apresentavam microcefalia (Figura 6) e 28 (21,53%) foram consideradas com algum sinal de artrogripose, mesmo que sutil.

Dos 6 pacientes com TEVC isolado, 3 (50%) tiveram envolvimento apenas do lado esquerdo (Figura 7), enquanto os outros 3 envolveram bilateral (Figura 8).

Figura 6 - Apresentação clínica da microcefalia em um recém-nascido (Caso 1 - Tabela 3)



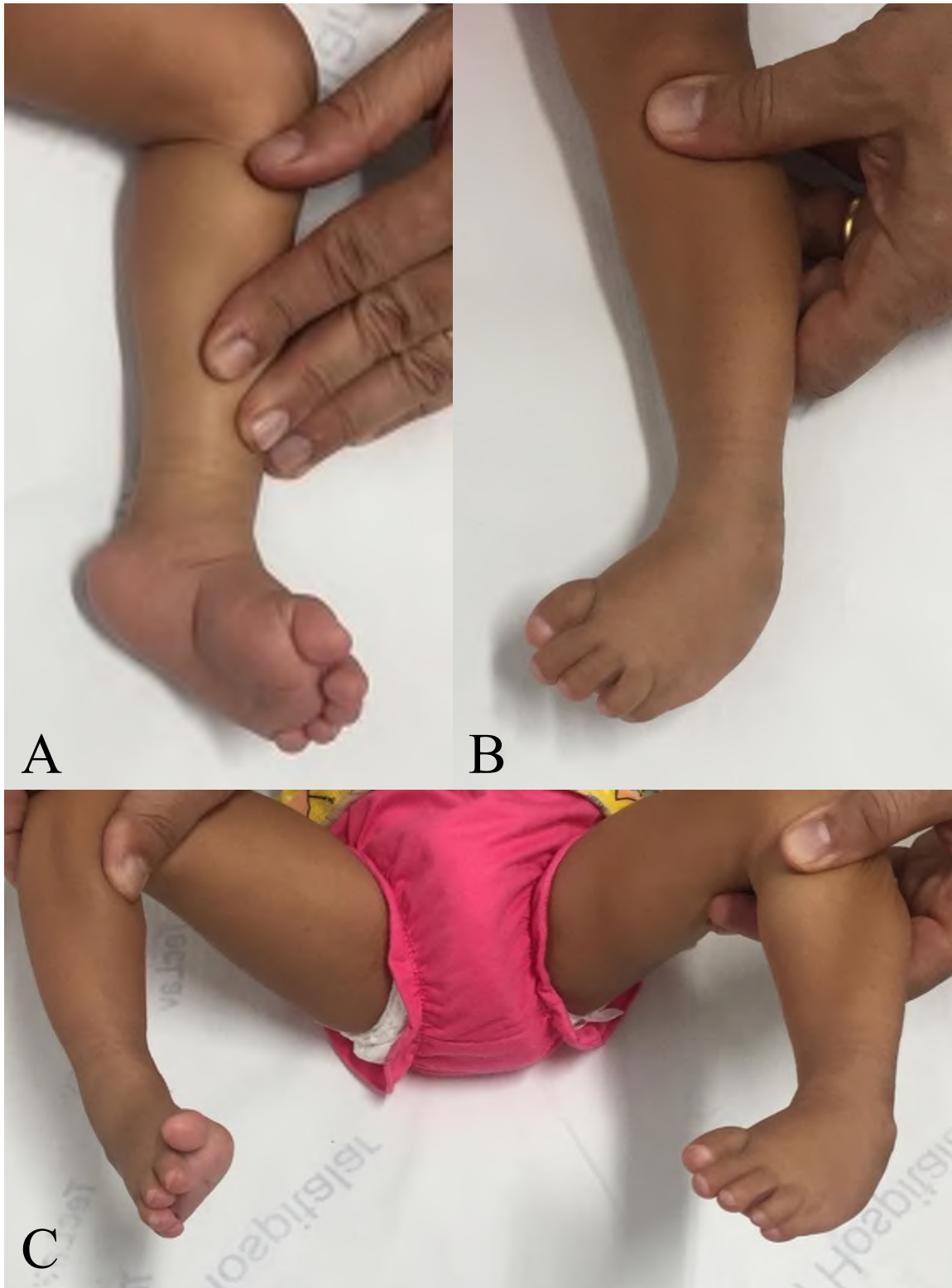
Fonte: Arquivo do orientador

Figura 7 – Paciente do subgrupo 1 (caso 2 – Tabela 3) com diagnósticos de SCZ e TEVC a esquerda quando ainda em tratamento pelo método de Ponseti.



Fonte: Arquivo do autor

Figura 8 – Paciente do subgrupo 1 (caso 3 – Tabela 3) com diagnósticos de SCZ e TEVC. bilateral ainda em tratamento pelo método de Ponseti.



Fonte: Arquivo do autor

Legenda: A – visão clínica medial de pé esquerdo evidenciando prega plantar medial típica de TEVC; B – visão anterolateral do pé esquerdo com a deformidade em equino-varo-supinado; e C – envolvimento bilateral de TEVC.

Todos os 4 pacientes com TVC isolado tiveram envolvimento bilateral. Além disso, 3 dos 4 pacientes (75%) com TVC isolado apresentaram características clínicas típicas consistentes com AMC. O único paciente com TEVC e TVC simultâneos também apresentou sinais clínicos de artrogripose (Tabela 3).

Tabela 3 – Condições de gravidez e parto, diagnóstico e principais sinais clínicos de pacientes com deformidades podálicas rígidas e SCZ

Paciente	Sexo	DN <sup>¥</sup>	PC* ao nasc.	IG <sup>†</sup> infecção matern. por zika	IG no parto	Artr. #	Deform. <sup>Δ</sup> pé	SCZ <sup>‡</sup>	IgM
1	F	15/03/2016	27	1m	38	+	TEVC <sup>€</sup> (E) TVC (D <sup>§</sup> )	+	S/d <sup>&amp;</sup>
2	F	12/10/2016	26	2m	37	-	TEVC (E <sup>§§</sup> )	+	S/d
3	F	05/04/2016	28	1º trim.	36	-	TEVC (B <sup>Ω</sup> )	+	S/d
4	F	16/01/2016	30	4-5m	38	-	TEVC (E)	+	S/d
5	M	05/08/2015	26	4-5m	40	-	TEVC (B)	+	S/d
6	F	18/07/2015	26	S/d	38	-	TEVC (B)	+	S/d
7	M	02/12/2015	28	1º trim	36	-	TEVC (E)	+	S/d
8	M	20/01/2016	27	2m	34	-	TVC (B)	+	+
9	M	14/02/2016	28	3m	41	+	TVC (B)	+	+
10	F	28/03/2016	27	2º trim.	37	+	TVC (B)	+	S/d
11	M	09/01/2016	30	1º trim.	38	+	TVC (B)	+	+

Fonte: Elaborado pelo autor.

¥ DN: data de nascimento \* PC: perímetro cefálico; † IG: idade gestacional; # Artr.: artrogripose; Δ Deform: deformidades; ‡ SCZ: Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika; € TEVC: *talipes equinovarus* congênito; § TVC: tálus vertical congênito; §D: direito; §§E: esquerdo; Ω B: bilateral; & S/d: sem dados; m: mês; trim.: trimestre.

### 4.3 Caso Ilustrativo do Subgrupo 1

#### 4.3.1 SCZ com múltiplas deformidades (Caso 1 – Tabela 3)

Recém-nascido examinado em abril de 2016 após sintomas maternos (exantema, prurido, febre) iniciando aos 30 dias de gestação nasceu com 38 semanas com peso ao nascimento de 1.970 g e perímetro cefálico de 27 cm. Sorologia materna foi negativa para toxoplasmose e positiva para proteção contra rubéola. Achados clínicos incluíram microcefalia, artrogripose, luxações bilaterais de joelho (Figura 9) com contraturas em extensão, TEVC severo a esquerda (Figura 10) e TVC contralateral (Figura 11), luxações bilaterais de quadril com limitação severa de abdução e exame oftalmológico anormal com atrofia macular circunferencial.

Figura 9 - Apresentação clínica em um recém-nascido com artrogripose e *genu recurvatum* e luxação congênita dos joelhos (Caso 1 – Tabela 3)



Fonte: arquivo do orientador

Figura 10 - Apresentação clínica em um recém-nascido com TEVC a esquerda (Caso 1 – Tabela 3)



Fonte: arquivo do orientador

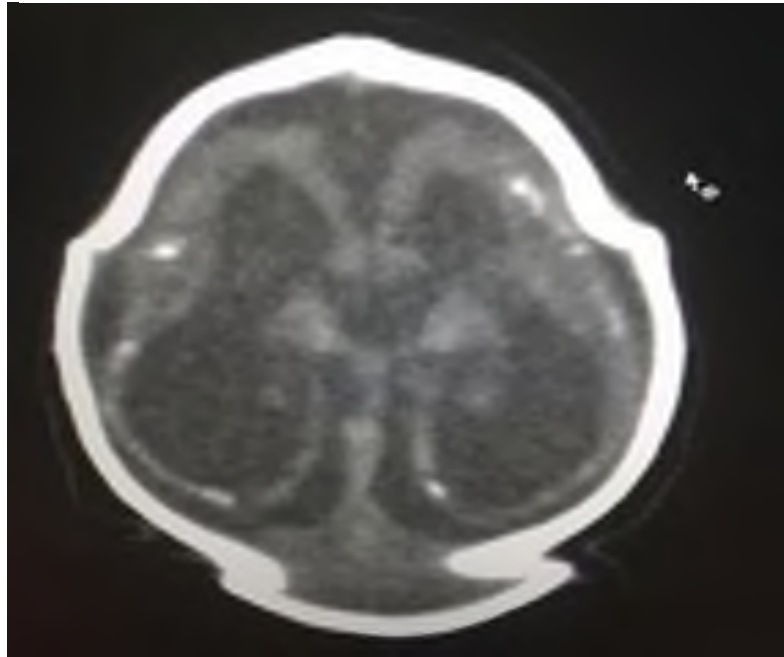
Figura 11 - Apresentação clínica em um recém-nascido com TVC a direita (Caso 1 – Tabela 3)



Fonte: arquivo do orientador

Estudos de imagem revelaram microcefalia pré-natal e calcificações intracranianas disseminadas, lisencefalia, aumento do quarto ventrículo em imagens de TC (Figura 12); TVC (Figura 5) e TEVC (Figura 12). RT-PCR do líquido cefalorraquidiano para ZIKV foi negativo.

Figura 12 - Achados radiológicos (Caso 1 – Tabela 3 ilustrativo) com calcificações cerebrais e alargamento ventricular.



Fonte: arquivo do orientador.

Figura 13 - Achados radiológicos (Caso 1 – Tabela 3) com TEVC.



Fonte: arquivo do orientador

#### 4.4 Análises Histopatológicas Retrospectivas (Subgrupo 2)

##### 4.4.1 TEVCi bilateral (Pré-Zika)

Neonato prematuro feminino com TEVCi bilateral sem artrogripose ou neuropatia associada falecido devido a pneumonia. O estudo anatomopatológico evidenciou alterações típicas de TEVC em equino-varo-supinado (Figura 14). Estudo patológico da medula espinhal foi realizado (Figura 15). Achados histopatológicos revelaram depleção neural e calcificação no corno anterior da medula espinhal lombar (Figura 16), junto com fibras musculares normais adjacentes a "fascículos fantasma" – padrão característico de atrofia neurogênica (Figura 17).

Figura 14 – Visão posterior e plantar macroscópica da perna e pé esquerdo com achados anatomopatológicos de autópsia (Caso TEVCi bilateral - Pré-Zika) de um paciente com pé equino-varo-supinado bilateral



Fonte: arquivo do orientador

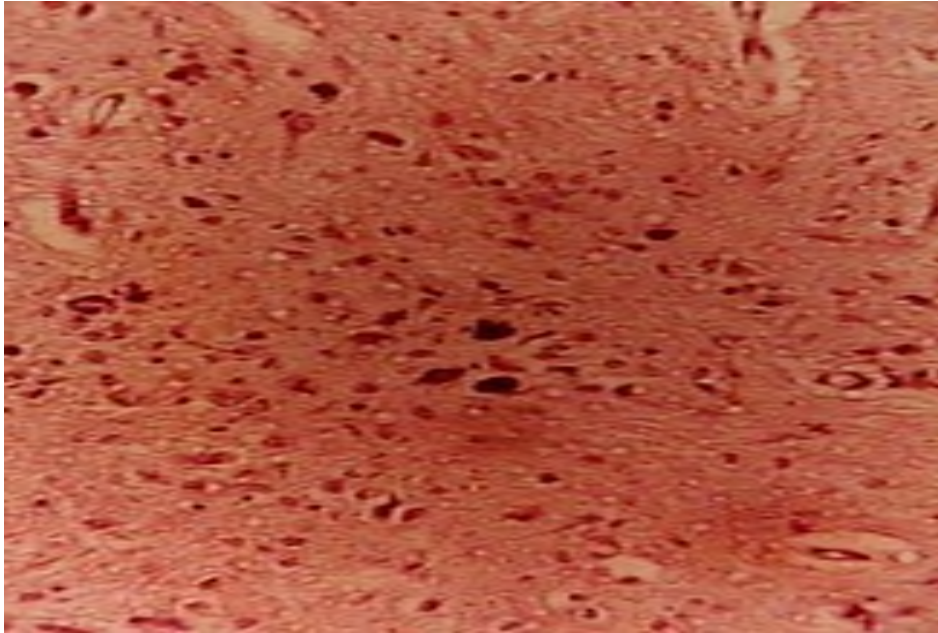
Legenda: 1 – feixe vasculonervoso; 2 – osso navicular; 3 – músculo abdutor do hálux; 4 – músculo flexor comum dos dedos; 5 – tendão do tibial posterior; 8 – músculos tríceps sural; 10 – tendão do flexor do hálux.

Figura 15 - Achados de autópsia (Caso TEVCi bilateral - Pré-Zika) macroscópicos da medula neural lombar.



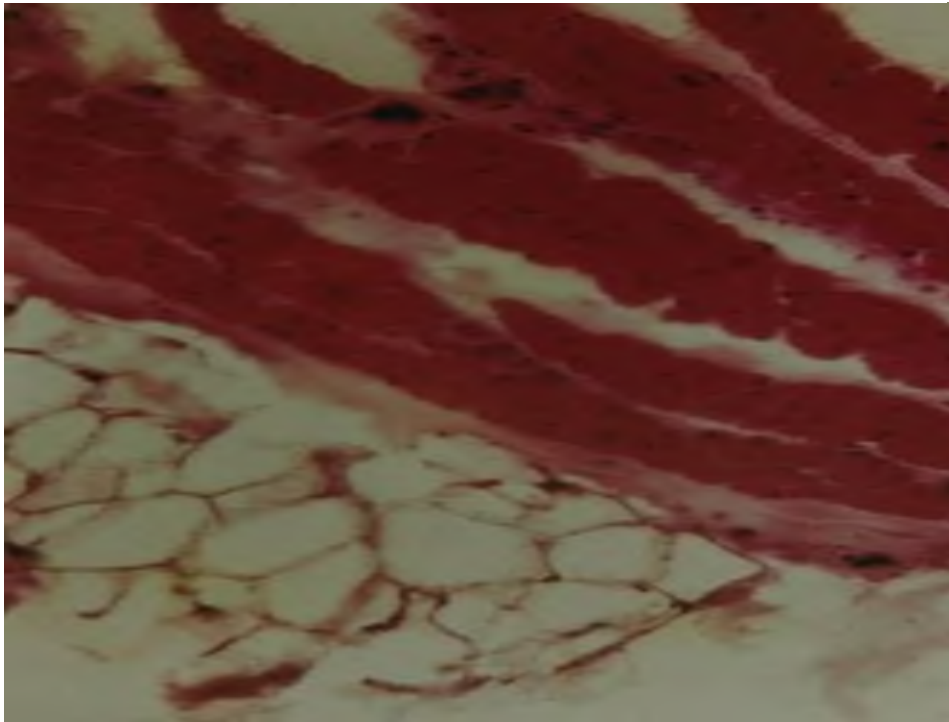
Fonte: arquivo do orientador

Figura 16 - Achados de autópsia (Caso TEVCi bilateral - Pré-Zika) de secção histológica mostrando depleção neural e calcificação (H.E. 500x)



Fonte: arquivo do orientador

Figura 17 - Achados de autópsia (Caso TEVCi bilateral - Pré-Zika) de secção histológica com tecido muscular normal e "fascículo fantasma" (H.E. 500x)

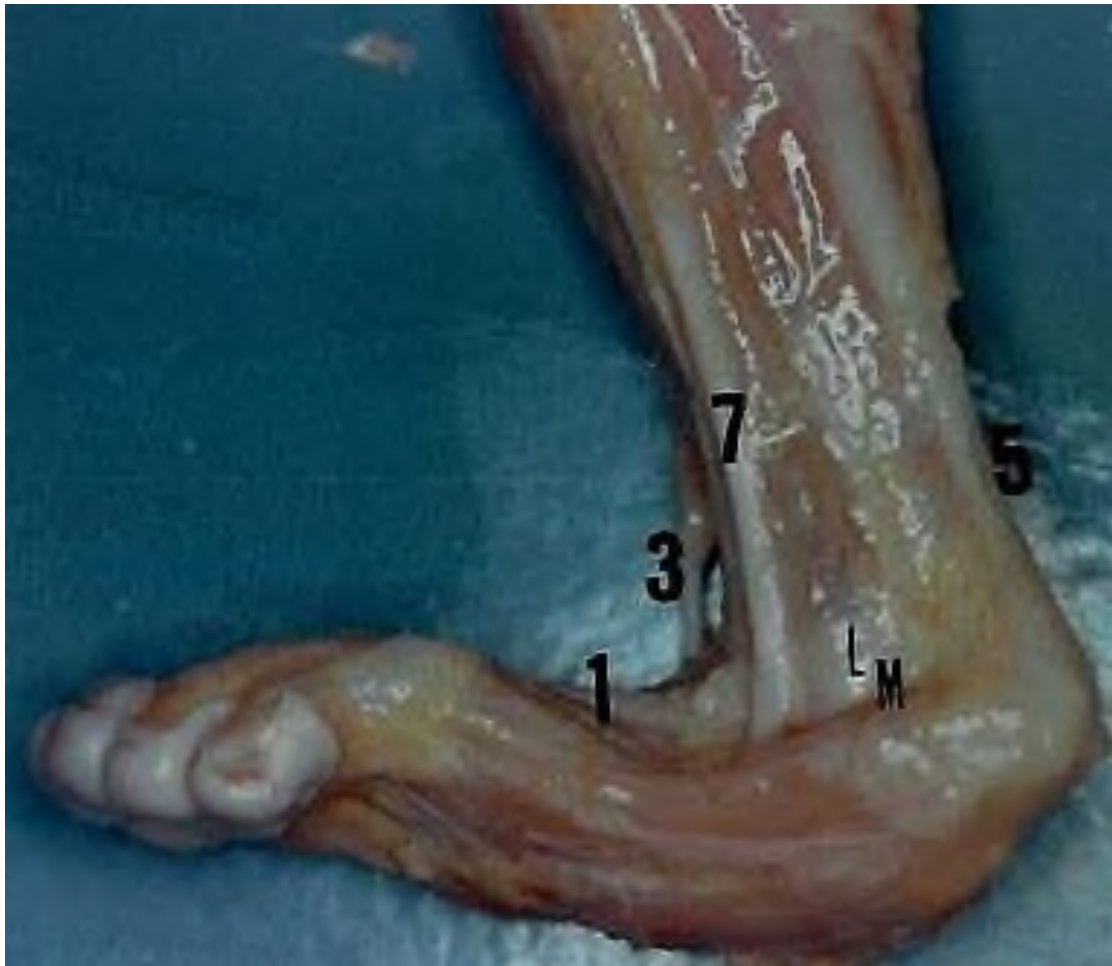


Fonte: arquivo do orientador

#### 4.4.2 TVC a esquerda (Pré-Zika)

Recém-nascido com TVC esquerdo e características sindrômicas, falecido 30 horas após nascimento. Achados anatômicos na autópsia mostraram tendões tibial posterior e fibulares deslocados anteriormente, tendão de Aquiles encurtado mantendo o calcâneo em posição equina, ligamento deltoide contraído e outras deformidades características (Figura 18 e 19). Achados histopatológicos revelaram análise microscópica de músculos da panturrilha com padrão típico de envolvimento neurogênico mostrando "fascículos fantasma" (Figura 20 e 21).

Figura 18 - Achados anatomopatológicos de tálus vertical (Caso TVC a esquerda - Pré-Zika)



Fonte: arquivo do orientador

Legenda: Aspecto lateral do pé: o tendão fibular (7) está deslocado anteriormente. O músculo tricípite sural (5) mantém o calcâneo na posição equina. Tendões extensores (1), tibial anterior (3) e maléolo lateral (Lm).

Figura 19 - Achados anatomopatológicos de tálus vertical (Caso TVC esquerda - Pré-Zika).



Fonte: arquivo do orientador.

Legenda: Secção sagital através do primeiro raio: tálus (T) inclinado para baixo, navicular (N) luxada dorsalmente, mas mantém sua relação usual com o cuneiforme (C) e o primeiro metatarso.

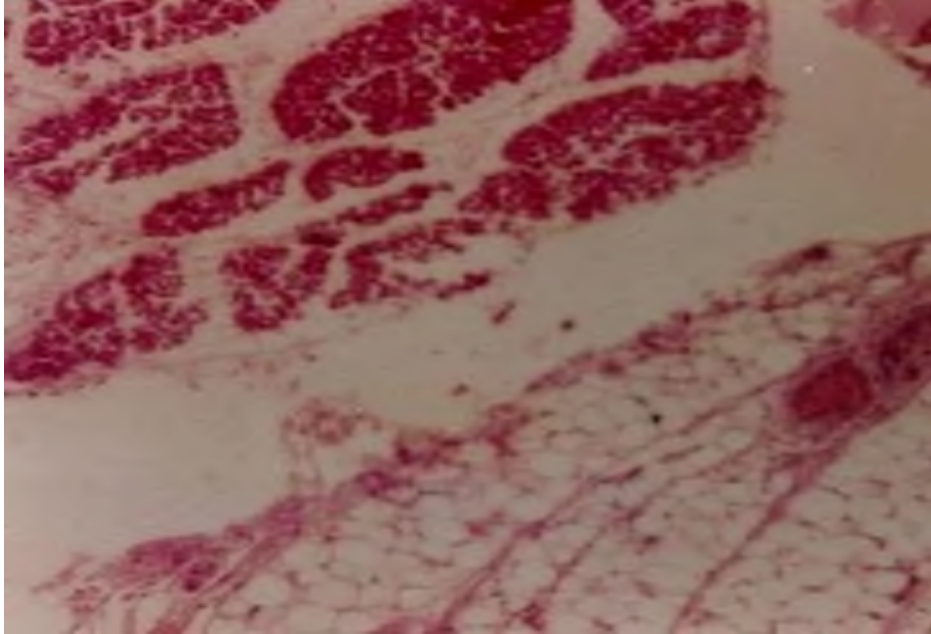
Figura 20 - Achados anatomopatológicos de tálus vertical (Caso TVC esquerda - Pré-Zika)



Fonte: arquivo do orientador

Legenda: Aspecto medial do pé: o tibial posterior (4) está deslocado anteriormente. Tibial anterior (3), extensor longo do hálux (2), tendões extensores (1), flexor longo dos dedos (6) e tibia (Ti).

Figura 21 - Achados anatomopatológicos de tálus vertical (Caso TVC a esquerda Pré-Zika). Secção histológica do músculo tricípite sural. O estudo evidencia "fascículos fantasmas" adjacente a fascículos normais (H.E. 500x)



Fonte: Arquivo do orientador

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Similaridades Clínicas e Histopatológicas entre SCZ, AMC e TEVCi

Este estudo demonstra similaridades clínicas e histopatológicas importantes entre os casos ilustrados desse estudo e os descritas na literatura entre SCZ, AMC e TEVCi, sugerindo mecanismo fisiopatológico comum envolvendo lesão dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal. Apesar do número reduzido, a amostra contou com 130 crianças com SCZ, sendo identificadas 88 deformidades podálicas (67,68%). Entre as deformidades estruturais de maior interesse, o TEVC isolado rígido ocorreu em 6 pacientes (4,61%), enquanto o TVC em 4 crianças (3,08%); além disso, 1 paciente (0,77%) apresentou simultaneamente TEVC e TVC, totalizando 11 casos (8,46%) de deformidades rígidas diretamente relacionadas ao objetivo do estudo. Várias alterações também estiveram presentes como o MTV (3,08%) e pé equino (35,38%); além de pé cavo (4,61%) e pé calcâneo (6,15%). Vale salientar que 10% dos pacientes apresentaram um TEVC flexível, podendo talvez representar casos de comprometimento neurológico pelo ZIKV mais leves nesses pacientes. Os dados demonstram predominância marcante do pé equino como a deformidade mais prevalente, seguido por TEVC flexível e pelas demais alterações estruturais. Esses achados quantitativos reforçam que, embora TEVC e TVC representem apenas uma fração menor da população estudada, as deformidades podálicas como um todo são muito frequentes e configuram importante marcador clínico do comprometimento neuromuscular observado na SCZ. Por mais, 21,53% destes pacientes apresentaram algum dos critérios para artrogripose, sugerindo conexões clínico-epidemiológicas importantes entre estas condições.

Os achados observados se inserem no padrão amplamente descrito na literatura, na qual as deformidades musculoesqueléticas costumam afetar mais de metade das crianças com Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika (SCZ). Aires (2023) demonstrou prevalência superior a 60% de anormalidades ortopédicas, com predomínio de acometimento dos membros inferiores e elevada frequência de artrogripose e displasia do desenvolvimento do quadril. De maneira semelhante, Matos (2021) descreveu amplo espectro de deformidades, incluindo equino, plano valgo, adução do antepé, talipes equinovarus e tálus vertical, especialmente nas formas espásticas e artrogrióticas. Mendes (2019) também relatou alta frequência de luxações de quadril, contraturas de joelho e deformidades rígidas nos pés. Nos casos artrogrióticos, Serpa (2019) demonstrou envolvimento difuso e múltiplas contraturas com grande heterogeneidade fenotípica. Sanchez (2025) confirmou que as alterações

musculoesqueléticas incluem contraturas de quadril, deformidades de joelhos e pés, além de escoliose. Estudos clínico-neurológicos também reforçam esses achados: Moore (2017) descreveu contraturas congênitas generalizadas; Silva (2016) observou hipertonia e TEVC em mais de 10% dos lactentes; Schuler-Faccini (2016) e Sarno (2017) relataram artrogripose em suas séries. Cabral (2020) complementa ao mostrar impacto funcional significativo dessas alterações. Em conjunto, esses dados confirmam que as deformidades descritas neste estudo refletem padrão epidemiológico amplamente reconhecido na SCZ.

A distribuição das deformidades rígidas identificadas neste estudo — especialmente TEVC e TVC — acompanha de forma estreita o comportamento descrito nos estudos ortopédicos sobre a SCZ. Matos (2021) demonstrou que o TEVC é significativamente mais prevalente em crianças espásticas e artrogripóticas, padrão igualmente observado por Serpa (2019), que identificou o equinovarus como a deformidade podálica dominante nos casos artrogripóticos. Aires (2023) descreveu o TEVC como anomalia primária presente em pequena, porém relevante, proporção de pacientes.

O TVC, menos frequente, aparece especialmente nos grupos com maior comprometimento motor, conforme relatado por Matos (2021) e sugerido em parte dos casos de Serpa (2019). Estudos clínicos, como os de Moore (2017), Silva (2016), Schuler-Faccini (2016) e Sarno (2017), reforçam que contraturas congênitas e padrões artrogripóticos refletem mecanismos neurogênicos congênitos, compatíveis com o encontrado neste estudo. A presença de alterações histopatológicas como “fascículos fantasma” e depleção do corno anterior, observadas nos casos pré-Zika aqui analisados (Subgrupo B), coloca TEVC e TVC dentro de um mesmo continuum fisiopatológico associado à lesão motoneuronal intrauterina. Assim, os achados deste estudo se alinham ao entendimento atual de que ambas as deformidades podem ser expressões morfológicas distintas de um mesmo eixo neurogênico.

As evidências convergem para hipótese unificadora: o TEVCi – ou pelo menos subconjunto substancial de casos – pode representar forma localizada de artrogripose neurogênica. Esta proposição é sustentada por múltiplas linhas de evidência. Primeiramente, os achados histopatológicos idênticos entre os casos pré-Zika de TEVCi e TVC desse estudo, demonstrando depleção neural e calcificação do corno anterior da medula junto a “fascículos fantasma” musculares, espelham precisamente os padrões histopatológicos descritos tanto em AMC neurogênica quanto em SCZ. Em segundo lugar, a distribuição e características clínicas das deformidades nessa coorte de SCZ sugerem padrão consistente com denervação seletiva de grupos musculares específicos. Por fim, a associação frequente entre TVC e artrogripose em na

amostra (75% dos casos de TVC isolado) sugere espectro contínuo de severidade de lesão neuronal com deformidades congênitas nos pés.

É fundamental reconhecer que a SCZ emerge como modelo crucial para compreender as lesões virais congênitas do corno anterior da medula espinhal. Enquanto a poliomielite historicamente nos ensinou sobre as consequências devastadoras das lesões virais do corno anterior no período pós-natal, a SCZ agora fornece janela única para observar como essas lesões ocorrem e se manifestam durante o desenvolvimento fetal. Este "experimento natural" causado pela epidemia de Zika oferece oportunidade sem precedentes no caminho de elucidar mecanismos que podem ter permanecido ocultos também em outras condições congênitas por décadas.

A convergência de evidências históricas e contemporâneas é digna de nota. Os estudos pioneiros de Courtillier, Michaud, Durante e outros no final do século XIX e início do século XX, que identificaram lesões da medula espinhal em casos de TEVCI, encontram validação observações modernas. Similarmente, os trabalhos de Drachman e Banker (1961) e Banker (1986) sobre a base neurogênica da AMC também fornecem referencial interpretativo para os achados desse estudo.

## **5.2 A Influência Gênica e os Fatores Ambientais**

Embora o TEVCI seja classificado como condição multifatorial e, portanto, de herança não mendeliana, há evidências de que um gene de efeito principal (*major gene*) possa exercer influência significativa no risco individual de desenvolvimento da deformidade. Esse modelo, descrito em estudos de segregação familiar mencionados anteriormente, propõe que um gene de maior impacto atua em conjunto com outros genes modificadores e fatores ambientais, configurando padrão oligogênico dentro da herança complexa. Assim, o gene principal não é determinante isolado do fenótipo, mas modula a suscetibilidade em contexto biológico e imunológico mais amplo, no qual interações epigenéticas, fatores intrauterinos e componentes ambientais como infecções virais podem contribuir para a expressão e variabilidade clínica da doença.

## **5.3 A Hipótese Neurogênica do TEVCI**

### **5.3.1 Evidências histopatológicas**

Neste estudo, a análise histopatológica do caso TEVCi pré-Zika revelou achados consistentes com origem neurogênica: depleção neural e calcificação no corno anterior da medula espinhal lombar, acompanhados de padrão muscular característico de "fascículos fantasma". Estes achados não são isolados, mas sim parte de corpo crescente de evidências que apontam para o comprometimento do neurônio motor como evento central na patogênese do TEVCi.

Os estudos de Leite (1988; 1995) documentam, especialmente no TVC e no TEV mais rígidos, a presença de fascículos fantasmas, substituição muscular por tecido adiposo, redução ou agenesia de fibras tipo I e atrofia seletiva, sobretudo do tibial anterior e fibulares. Esses achados são exatamente os mesmos descritos na AMC neurogênica, reforçando o caráter de desnervação intrauterina como mecanismo central. O autor menciona explicitamente que o padrão histológico do TVC é "semelhante ao da artrogripose", e que o TEV pode apresentar "padrão miopático ou neuropático", sendo o neuropático aquele que mais se aproxima da AMC. Por fim, nas conclusões do estudo, Leite afirma que tanto o TVC quanto o TEV compartilham uma via fisiopatológica comum baseada em desequilíbrios musculares congênitos, os quais podem derivar de miopatias congênitas, neuropatias do corno anterior ou ambos em conjunto, como ocorre na AMC. Assim, embora TEV e TVC historicamente tenham sido tratados como deformidades ortopédicas primárias, o trabalho demonstra que, em muitos casos, sua base patológica subjacente reflete o mesmo substrato neuromuscular encontrado na artrogripose, o que explica o caráter rígido, a recidiva frequente e a dificuldade terapêutica.

As alterações musculares observadas – fibras normais adjacentes aos fascículos completamente substituídos por tecido adiposo e conjuntivo, denominadas "fascículos fantasma" neste estudo – representam assinatura patológica de denervação crônica com início precoce no desenvolvimento fetal. Esse padrão difere fundamentalmente das alterações esperadas em miopatias primárias, que se caracterizam por patologia intrínseca da fibra muscular. Nas miopatias, como as distrofias musculares, espera-se classicamente distribuição mais homogênea das alterações fibrilares, frequentemente com variação acentuada no tamanho das fibras, acompanhada de necrose segmentar e regeneração. O padrão de "fascículos fantasma" e substituição completa é, portanto, incomum nas miopatias primárias, que geralmente preservam a estrutura fascicular enquanto as fibras individuais sofrem desorganização, degeneração e necrose. Esse contraste ressalta a etiologia de denervação crônica precoce, que leva à atrofia e substituição do tecido muscular em blocos (fascículos), e não à doença intrínseca da fibra característica das miopatias. Ambos os casos 2 e 3 (pré-Zika) demonstraram padrão característico de "fascículos fantasma" indicando atrofia muscular

neurogênica e padrões similares aos descritos em formas neurogênicas de AMC e pacientes com SCZ na literatura. O caso 2 (TEVCi bilateral) apresentou ainda depleção neural e calcificação do corno anterior da medula espinhal lombar.

A predominância de fibras tipo I relatada consistentemente em estudos histoquímicos de TEVCi por Handelsman e Badalamente (1981), Isaacs et al. (1977), Gray e Katz (1981) e Gosztonyi et al. (1989) pode ser interpretada como evidência adicional de reinervação aberrante. Após denervação parcial, a reinervação colateral por neurônios motores sobreviventes – predominantemente do tipo I – resultaria no grupamento de tipos de fibras e predominância observada.

É crucial contrastar estes achados com a observação de Ippolito e Ponseti (1980), que não encontraram alterações na medula espinhal em seu espécime fetal com TEVCi. Entretanto, diferença metodológica crítica deve ser considerada: seu espécime era formolizado, enquanto os casos deste estudo foram examinados em tecido preservado imediatamente após o óbito. A degeneração *post-mortem* e a utilização substâncias pode ter mascarado alterações sutis no tecido neural, particularmente em estruturas delicadas como os neurônios do corno anterior da medula espinhal.

Os critérios clássicos de Dubowitz (2007) para diferenciar miopatias primárias de processos neurogênicos constituem base essencial para interpretar os estudos histopatológicos do TEVCi. Miopatias apresentam variação aleatória do diâmetro das fibras, necrose e regeneração, enquanto doenças neurogênicas exibem fibras angulares, atrofia agrupada, type grouping e sinais de reinervação. À luz desses critérios, os achados de Isaacs — incluindo fibras angulares, atrofia em grupos, fibras-alvo e também predominância de fibras tipo I — configuram um padrão neurogênico completo, no qual o aumento de fibras tipo I reflete reorganização pós-desnervação e não imaturidade muscular. Em contraste, Gray observou predominância de fibras tipo I sem fibras angulares ou grouping, descrevendo musculatura estruturalmente preservada e afastando o TEVCi de um processo neurogênico clássico. Gosztonyi identificou predominância acentuada de fibras tipo I, porém sem atrofia angular significativa, sugerindo padrão intermediário que não se encaixa plenamente nas categorias de Dubowitz. Já os achados de Leite (1995) — como fascículos fantasma, hipoplasia muscular e substituição adiposa segmentar — alinham-se ao padrão de atrofia neurogênica congênita descrito por Dubowitz e Banker, sugerindo comprometimento do neurônio motor fetal como mecanismo fisiopatológico relevante no TEVCi.

A partir do arcabouço de Dubowitz, torna-se evidente que os estudos histopatológicos do TEVCi apresentam grande heterogeneidade. Isaacs, ao demonstrar fibras

angulares, atrofia em grupos, fibras-alvo e predominância de fibras tipo I no contexto de reorganização pós-desnervação, reforça um padrão neurogênico clássico, ao qual Handelsman acrescenta achados semelhantes, incluindo predomínio de fibras tipo I interpretado como reinervação colateral. Em contraste, Gray descreveu musculatura estruturalmente preservada, com predomínio de fibras tipo I sem marcadores de desnervação, afastando o TEVCi de etiologia neurogênica. Já Gosztonyi apresentou padrão intermediário, com predomínio extremo de fibras tipo I, porém sem fibras angulares ou grouping significativos, sugerindo neurogênese parcial ou incompleta. Leite (1995), por sua vez, documentou fascículos fantasma, substituição adiposa segmentar e hipoplasia muscular, configurando padrão compatível com atrofia neurogênica congênita. Diante dessas diferenças, Nix (2020) alerta que interpretações morfológicas isoladas podem ser insuficientes, pois artefatos técnicos e miopatias congênitas podem mimetizar padrões de desnervação. Assim, o conjunto dos estudos reafirma que o TEVCi não constitui entidade homogênea, mas um espectro determinado pelo momento, extensão e distribuição da lesão neuromuscular fetal.

### ***5.3.2 Paralelos com a poliomielite congênita***

A controvérsia histórica sobre a existência da poliomielite congênita oferece paralelo importante para a hipótese sobre o TEVCi. Durante décadas, a transmissão intrauterina do PoV foi considerada impossível ou extremamente rara, com a maioria dos casos neonatais atribuídos a infecção perinatal. Somente com o trabalho definitivo de Schaeffer, Fox e Li (1954), isolando PoV de animais infectados com amostras tanto de tecido fetal quanto placentário, a possibilidade da infecção congênita começou a ser estabelecida.

A SCZ demonstra que a identificação direta do ZIKV em tecido neural fetal, especialmente nos neurônios motores do corno anterior da medula, remete que, no contexto do TEVCi, ainda não foi identificado um agente viral específico. No entanto, o padrão de lesão observado – com comprometimento seletivo dos neurônios motores do corno anterior – sugere possível etiologia viral, considerando o tropismo reconhecido de diversos vírus neurotrópicos por essas células, como os EV e os flavivírus.

Além disso, está consolidado o conceito de que vírus podem causar lesões limitadas e focais, em vez de envolverem difusamente o sistema nervoso. A poliomielite é exemplo clássico, frequentemente resultando em paralisia assimétrica ou monoplegia, indicando que a extensão da lesão viral pode ser localizada e variável. De maneira semelhante, este estudo sugere a hipótese de que o TEVCi pode decorrer de lesão viral restrita, afetando

predominantemente segmentos da medula espinhal responsáveis pela inervação lombossacral e dos membros inferiores. Os achados histopatológicos e clínicos observados nos dois casos pré-Zika (Subgrupo 2), TEVC e TVC, apoiam a hipótese de que as alterações fenotípicas podem depender da região medular acometida.

### ***5.3.3 O modelo da Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika***

A SCZ fornece evidência contemporânea e irrefutável de que infecção viral congênita pode produzir espectro de deformidades ortopédicas através de lesão do corno anterior. Os trabalhos de Van der Linden et al. (2016a), Aragão et al. (2017) e Chimelli et al. (2017, 2018b) estabeleceram definitivamente que o ZIKV pode causar perda seletiva de neurônios motores espinhais, resultando em artrogripose e deformidades podálicas incluindo TEVC e TVC.

Particularmente revelador é o fato de que nem todos os casos de infecção congênita por ZIKV resultam em artrogripose generalizada. Nessa coorte, observamos espectro de envolvimento, desde deformidades podálicas isoladas até artrogripose múltipla completa. Esta variabilidade sugere que o momento, a severidade e a localização da lesão viral determinam o fenótipo clínico final.

O modelo da SCZ também demonstra que lesão viral do corno anterior pode ocorrer sem evidência sorológica persistente de infecção. No Caso 1 da Tabela 3 ilustrativo, o RT-PCR do líquido cefalorraquidiano para ZIKV foi negativo, apesar de evidências clínicas e epidemiológicas inequívocas de SCZ. Isto sugere que, no momento do nascimento, evidência virológica direta pode não estar mais presente, complicando tentativas de identificar agentes etiológicos em condições como o TEVCi.

## **5.4 Implicações Clínicas e Perspectivas Futuras**

A confirmação da hipótese neurogênica para o TEVCi teria implicações profundas e transformadoras para a compreensão, manejo e – mais importante – possibilidade de prevenção desta condição comum e debilitante.

### ***5.4.1 Potencial preventivo através de vacinação***

A possibilidade de que o TEVCi possa ter origem viral representa não apenas avanço científico, mas esperança transformadora para milhares de famílias no mundo. Se a hipótese desse estudo se confirmar, estaríamos diante da oportunidade histórica de prevenir uma das deformidades congênitas mais comuns através de vacinação, repetindo o sucesso extraordinário alcançado com a erradicação da poliomielite no século XX.

O futuro em que crianças nasçam sem TEVCi, esta condição debilitante que hoje requer múltiplas cirurgias e anos de tratamento, como ocorre hoje com a poliomielite, não deve ser subestimado. Mesmo com o grande avanço no tratamento do TEVCi com o método de Ponseti, pais que atualmente enfrentam esse diagnóstico em seus recém-nascidos poderiam ser poupados desta angústia. Crianças que hoje geralmente passam por procedimentos cirúrgicos por vezes dolorosos, manipulações e imobilizações gessadas repetidas, utilização de órteses por anos, além das possibilidades de recidivas e complicações, poderiam viver infâncias normais e ativas.

O paralelo com a poliomielite é particularmente importante e inspirador. Em meados do século XX, a poliomielite aterrorizava pais em todo o mundo, deixando milhares de crianças paralisadas anualmente. O desenvolvimento das vacinas Salk e Sabin transformou esta realidade sombria em memória histórica. Hoje, gerações inteiras cresceram sem conhecer o medo da paralisia infantil. Se o TEVCi compartilhar fisiopatologia viral similar, poderia testemunhar-se transformação igualmente revolucionária.

A magnitude do impacto potencial é impressionante. Com incidência global de aproximadamente 1:1.000 nascidos vivos, o TEVCi afeta centenas de milhares de crianças anualmente em todo o mundo. A prevenção através de vacinação não apenas eliminaria o sofrimento individual e familiar, mas também reduziria drasticamente os custos de saúde associados ao tratamento prolongado e complexo desta condição.

A visão de um mundo onde gestantes recebam vacina que proteja seus futuros filhos contra o TEVCi, assim como hoje são vacinadas contra rubéola para prevenir a síndrome da rubéola congênita, embora ainda especulativa, representa esperança tangível baseada em precedentes históricos sólidos e evidências científicas emergentes.

## **5.5 Limitações do Estudo**

Várias limitações devem ser reconhecidas para interpretação apropriada dos achados:

Primeiramente, a maioria dos pacientes com SCZ carecia de estudos avançados de imagem da medula espinhal como ressonância magnética, que poderiam ter fornecido evidência adicional de envolvimento do corno anterior. Esta limitação reflete desafios logísticos e de recursos em realizar neuroimagem avançada em população pediátrica vulnerável.

Em segundo lugar, apesar de bem estabelecida na literatura científica médica, a análise histopatológica estava indisponível para pacientes vivos com SCZ e foi limitada a dois casos pré-Zika, restringindo a capacidade de comparar diretamente achados teciduais entre todos os grupos. Amostras teciduais musculares poderiam ajudar nessas análises. Considerações éticas obviamente impedem biópsias de medula espinhal em pacientes vivos.

Terceiro, o desenho do estudo não estabelece relações causais entre exposição viral e deformidades podálicas, e a associação temporal permanece correlativa. Estudos prospectivos controlados seriam necessários para estabelecer causalidade definitiva.

Adicionalmente, a relação entre várias teorias etiológicas propostas para o TEVCi e o mecanismo neurogênico proposto requer investigação adicional. É possível que múltiplas vias patológicas possam convergir para produzir o fenótipo estudado.

O tamanho amostral para análise histopatológica foi limitado pela disponibilidade de espécimes apropriados, e estudos futuros com coortes maiores fortaleceriam esses achados.

Finalmente, não identificamos agente viral específico em nossos casos de TEVCi, deixando a questão do patógeno causador sem resposta. Esta limitação ressalta a necessidade de investigações virológicas mais sofisticadas.

## 5.6 Direções para pesquisas futuras

Para concretizar esta visão, várias linhas de investigação são essenciais como:

a) **estudos histopatológicos do corno anterior da medula em pacientes com TEVCi e TEVC por SCZ:** Este estudo sugere fortemente que a medula de fetos acometidos por TEVCi seja estudada utilizando métodos histopatológicos avançados para verificar se os achados de lesão do corno anterior da medula se repetem, no sentido de encontrar não só a alteração, mas, caso presente, o agente causal;

b) **estudos de neuroimagem avançada:** RNM de alta resolução da medula espinhal como o *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), tanto em neonatos com TEVCi como com TEVC por SCZ, poderia demonstrar alterações sutis no corno anterior, fornecendo evidência *in vivo* de comprometimento neuronal;

c) **identificação do agente etiológico:** Estudos virológicos sistemáticos em tecidos de pacientes com TEVCi são necessários. Técnicas modernas de sequenciamento de nova geração e metagenômica podem revelar patógenos previamente não identificados;

d) **desenvolvimento de modelos animais:** Criação de modelos experimentais onde infecção viral controlada durante a gestação possa produzir deformidades podálicas permitiria estudo mecanístico detalhado;

e) **análise genética e epigenética:** Investigação de fatores genéticos que possam predispor à vulnerabilidade viral do corno anterior da medula poderia explicar por que apenas alguns fetos expostos desenvolvem deformidades;

f) **utilização de inteligência artificial:** Os diversos estudos que descreveram alterações de medula em pacientes com TEVC precisam ser compilados e analisados para embasar essa investigação em fetos e crianças.

Portanto, pesquisas futuras devem focar na identificação de lesão do corno anterior da medula de indivíduos acometidos por TEVCi, utilização de imagem avançada da medula espinhal nesses pacientes, na descoberta de agentes virais específicos, estudos histopatológicos expandidos e desenvolvimento de modelos experimentais. O TEVC por SCZ pode ajudar a compreender o momento e natureza da lesão do corno anterior, orientando não apenas estratégias terapêuticas, mas também abordagens preventivas revolucionárias.

Esse estudo fornece novas direções para pesquisas futuras, uma vez confirmadas a similaridade da fisiopatologia de pacientes com SCZ, potencialmente abrindo caminho para era onde o TEVCi possa se juntar à poliomielite como doença prevenível do passado. A transformação da vida de centenas de milhares de crianças que nascem anualmente com esta condição, de um destino de múltiplas cirurgias e limitações funcionais para uma vida normal e saudável, representa o impacto humano profundo que esta linha de investigação pode alcançar.

A jornada desde a observação clínica até a prevenção efetiva é longa e complexa, mas a história da medicina nos ensina que as descobertas mais transformadoras frequentemente emergem da observação cuidadosa de padrões e conexões previamente não reconhecidas. Este estudo representa passo importante nesta jornada, oferecendo esperança de que o TEVCi, uma das aflições ortopédicas mais antigas e persistentes da humanidade, possa finalmente ter seus mistérios etiológicos desvendados e, mais importante, possa tornar-se condição prevenível para as futuras gerações.

Assim, o estudo documenta e analisa a variedade dessas deformidades, permitindo compreensão mais ampla das manifestações ortopédicas associadas à síndrome. A SCZ emerge como modelo crucial para compreender lesões virais congênitas do corno anterior da medula,

fornecendo paralelo contemporâneo ao entendimento histórico proporcionado pelo estudo da poliomielite no contexto pós-natal. Este modelo natural sugere que infecção viral intrauterina tem possibilidade de produzir espectro de deformidades ortopédicas através de lesão seletiva dos neurônios motores espinhais. Portanto, esse estudo, apesar de suas limitações já descritas, fornece evidências importantes que apoiam a hipótese etiológica neurogênica para o TEVCi e TVC baseada em similaridades marcantes entre apresentações de SCZ, AMC neurogênica e TEVCi evidenciadas nesse estudo e descritas por inúmeros outros autores.

Se estudos futuros confirmarem a hipótese neurogênica para deformidades ortopédicas como o TEVCi e o TVC, isso poderá alterar significativamente a compreensão das suas causas, e quem sabe até mesmo da AMC de origem neurogênica. Além disso, pode abrir caminho para estratégias de prevenção dessas deformidades — por exemplo, através de vacinação, semelhante ao que ocorre na prevenção da poliomielite —, representando uma esperança relevante para centenas de milhares de famílias afetadas anualmente por essas condições em todo o mundo.

## 6 CONCLUSÃO

A análise das deformidades congênitas dos pés em pacientes com SCZ pode demonstrar que essas alterações apresentam padrão clínico, etiológico e fisiopatológico são compatíveis com lesão dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal. Os achados observados — incluindo deformidades estruturais como o Talipes Equinovarus Congênito idiopático e o Tálus Vertical Congênito — sugerem que a agressão neurológica intrauterina pode comprometer a inervação adequada dos músculos dos membros inferiores, podendo resultar em desequilíbrios biomecânicos, rigidez articular e malformações ósseo-ligamentares. Esses resultados corroboram diretamente a hipótese central do estudo, de que a lesão do corno anterior da medula constitui fator etiológico fundamental para a gênese das deformidades ortopédicas associadas à SCZ, indicando que tais alterações são estruturais e secundárias ao dano neurológico primário.

A ilustração e análise dos aspectos clínicos, anatomopatológicos e histopatológicos dos dois natimortos com diagnósticos de TEVCi e TVC, ambos anteriores à epidemia de Zika no Brasil, permitiram identificar possíveis semelhanças etiológicas e fisiopatológicas significativas com as deformidades observadas em pacientes acometidos por Artrogripose Múltipla Congênita de origem neurogênica e pela Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika. As contraturas rígidas, as alterações estruturais dos ossos do pé e os sinais de desnervação muscular, incluindo depleção neural, calcificação do corno anterior da medula e presença de fibras normais adjacentes a “fascículos fantasma”, compõem um padrão compatível com comprometimento neuromuscular fetal. Esses achados reforçam a hipótese de que mecanismos neurogênicos semelhantes possam atuar como via fisiopatológica comum, contribuindo para o desequilíbrio das forças musculares sobre o pé durante a gestação. Assim, os casos ilustrados se propõem a sustentar a discussão das convergências entre TEVCi/TVC pré-Zika, AMC neurogênica e SCZ.

A investigação das demais deformidades podálicas presentes em pacientes com SCZ revelou amplo espectro de alterações estruturais, incluindo deformidades rígidas, posicionais e complexas, reforçando o impacto sistêmico e neurológico da infecção congênita pelo ZIKV. A coexistência de pés equinovarus flexíveis, pés metatarsos varos, pés calcâneos, deformidades em equino e padrões mistos, podem demonstrar que o comprometimento motor decorrente da SCZ exerce influência heterogênea sobre o desenvolvimento musculoesquelético do membro inferior. Esse conjunto de achados evidencia que, na SCZ, a neuropatologia não apenas causa microcefalia e alterações encefálicas, mas também pode desempenhar papel direto

na gênese de vários tipos de deformidades ortopédicas que interferem de maneira significativa na função e no prognóstico motor. Essa variação de deformidades também pode sinalizar que não só o TEVCi ou TVC, mas também outras deformidades ortopédicas congênitas de pés, inclusive em pacientes com diagnóstico de AMC neurogênica, podem apresentar uma fisiopatologia similar de alterações aleatórias da medula espinhal, principalmente lesão viral do seu corno anterior.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMSON, H.; GREENBERG, M.; MAGEE, M. C. Poliomyelitis in the newborn infant: a report of five cases. **The Journal of Pediatrics**, v. 11, n. 5, p. 167-172, 1953.
- ADAMS, R. D. **Diseases of muscle: pathological foundations of clinical myology**. 4. ed. Philadelphia: Harper & Row, p. 818, 1985. Acessado em junho 2025: <https://archive.org/details/diseasesofmuscle0000adam>
- AIRES, V. G. B.; SANCHEZ, A. U.; TORBAN, B.; OLIVEIRA, E. C. P. de; BARROS, F. C.; MALHEIROS JUNIOR, H. J. A.; SILVA, I. de B. N.; FEITOSA, M. H.; VAN DER LINDEN, V.; ROLIM FILHO, E. L. Orthopedic abnormalities in patients presenting with congenital Zika syndrome: an analysis of 157 patients. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 5, p. 25357–25366, set./out. 2023.
- ALVARADO, D. M.; MCCALL, K.; AFEROL, H.; SILVA, M. J.; GARBOW, J. R.; SPEES, W. M.; PATEL, T.; SIEGEL, M.; DOBBS, M. B.; GURNETT, C. A. Pitx1 haploinsufficiency causes clubfoot in humans and a clubfoot-like phenotype in mice. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 20, n. 20, p. 3943–3952, 2011.
- ANARAKI, N.; SHIRBACHEH, K.; PRESEDO, A.; NEZAMESLAM, A.; NABIAN, M. H. Clubfoot: a comprehensive review of anatomy, etiology, treatment, follow-up and relapse. **Innovation Journal of Pediatrics**, v. 35, n. 3, e151804, 2025.
- ARAGÃO, M. F. V. V.; BRAINER-LIMA, A. M.; HOLANDA, A. C.; VAN DER LINDEN, V.; ARAGÃO, L. V.; SILVA JÚNIOR, M. L. M.; SARTESCHI, C.; PETRIBU, N. C. L.; VALENÇA, M. M. Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika syndrome with and without arthrogryposis. **American Journal of Neuroradiology**, v. 38, p. 1045–1053, 2017.
- ARAÚJO, T. V. B.; RODRIGUES, L. C.; XIMENES, R. A. A.; MIRANDA-FILHO, D. B.; MONTARROYOS, U. R.; MELO, A. P. L.; VALONGUEIRO, S.; ALBUQUERQUE, M. F. P. M.; SOUZA, W. V.; BRAGA, C.; BRANDÃO FILHO, S. P.; CORDEIRO, M. T.; VAZQUEZ, E.; CRUZ, D. D. C. S.; HENRIQUES, C. M. P.; BEZERRA, L. C. A.; CASTANHA, P. M. S.; DHALIA, R.; MARQUES-JÚNIOR, E. T. A.; MARTELLI, C. M. T. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May 2016: preliminary report of a case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 12, p. 1356–1363, 2016.
- ASUNDI, A.; CERVANTES-ARSLANIAN, A.; LIN, N. H.; BARBOSA, F. Infectious myelitis. **Seminars in Neurology**, New York, v. 39, n. 4, p. 472–481, 2019.
- ATLAS, S.; MENACHO, J.; URES, S. Some new aspects in the pathology of clubfoot. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 149, p. 224-228, 1980.
- BACINO, C. A.; HECHT, J. T. Etiopathogenesis of equinovarus foot malformations. **European Journal of Medical Genetics**, v. 57, n. 8, p. 436-442, 2014.
- BANKER, B. Q. Arthrogryposis multiplex congenita: spectrum of pathologic changes. **Human Pathology**, v. 17, n. 7, p. 656-672, 1986.

BARKER, S. L.; MACNICOL, M. F. Seasonal distribution of idiopathic congenital talipes equinovarus in Scotland. **Journal of Pediatric Orthopaedics Part B**, v. 11, n. 2, p. 129-133, 2002.

BATES, T. Poliomyelitis in pregnancy, fetus and newborn. **American Journal Of Diseases Of Children**, v. 90, n. 2, p. 189-195, 1955.

BOUCHARD, M. An algorithmic approach to the congenital vertical talus. **Journal of the Pediatric Orthopaedic Society of North America**, v. 4, n. 1, p. e20220002, 2022.

BRAGA, A.; DUARTE, G.; KREITCHMANN, R.; CALLADO, G.Y.; HAMA, J.; KIM, B.Y.; TONNI, G.; TRAINA, E.; ARAUJO JÚNIOR, E. Oropouche virus infection in pregnancy: emerging evidence on vertical transmission and perinatal outcomes. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, London, v. 39, n. 1, p. 2603781, 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes aegypti* (dengue, chikungunya e zika). **Boletim Epidemiológico**, Distrito Federal, v. 55, n. 6, p. 15-20, 2024b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. p. 42.

BRASIL. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: Brasil, 2015 a 2023. **Boletim Epidemiológico**, Distrito Federal, v. 54, p. 1-31, 2024a.

CABRAL, C. K. B.; LIMA, J. S.; ALBUQUERQUE, L. S.; LIMA, E. O. Perfil clínico dos portadores da Síndrome Congênita associada a infecção pelo vírus Zika vírus atendidos no centro especializado em reabilitação da cidade de Campina Grande–PB. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 4, p. 25–30, 2020.

CAI, G.; YANG, X.; CHEN, T.; JIN, F.; DING, J.; WU, Z. Integrated bioinformatics analysis of potential pathway biomarkers using abnormal proteins in clubfoot. **Peerj**, v. 8, e8422, 2020.

CAREY, M.; MYLVAGANAM, A.; ROUSE, I.; BOWER, C. Risk factors for isolated talipes equinovarus in Western Australia, 1980–1994. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, Oxford, v. 19, p. 238–245, 2005.

CARNEY, B. T.; COBURN, T. R. Demographics of idiopathic clubfoot: is there a seasonal variation? **Journal Of Pediatric Orthopedics**, v. 25, n. 3, p. 351–352, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Interim guidelines for the evaluation of infants born to mothers infected with West Nile virus during pregnancy. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, United States, v. 53, n. 7, p. 154-157, 2004.

CHEN, C.; KAUSHAL, N.; SCHER, D. M.; DOYLE, S. M.; BLANCO, J. S.; DODWELL, E. R. Clubfoot etiology: a meta-analysis and systematic review of observational and randomized trials. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, v. 38, n. 8, p. e462–e469, set. 2018.

CHIMELLI, L.; MELO, A. S. O.; AVVAD-PORTARI, E.; WILEY, C. A.; CAMACHO, A. H. S.; LOPES, V. S.; MACHADO, H. N.; ANDRADE, C. V.; DOCK, D. C. A.; MOREIRA, M. E.; TOVAR-MOLL, F.; OLIVEIRA-SZEJNFELD, P. S.; CARVALHO, A. C. G.; UGARTE, O. N.; BATISTA, A. G. M.; AMORIM, M. M. R.; MELO, F. O.; FERREIRA, T. A.; MARINHO, J. R. L.; AZEVEDO, G. S.; LEAL, J. I. B. F.; COSTA, R. F. M.; REHEN, S.; ARRUDA, M. B.; BRINDEIRO, R. M.; DELVECHIO, R.; AGUIAR, R. S.; TANURI, A. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. **Acta Neuropathologica**, v. 133, n. 6, p. 983–999, 2017a.

CHIMELLI, L.; AVVAD-PORTARI, E. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. **Child's Nervous System**, v. 34, p. 95–99, 2017b.

CHIMELLI, L.; PONE, S. M.; AVVAD-PORTARI, E.; VASCONCELOS, Z. F. M.; ZIN, A. A.; CUNHA, D. P.; THOMPSON, N. R.; MOREIRA, M. E. L.; WILEY, C. A.; PONE, M. V. S. Persistence of Zika virus after birth: clinical, virological, neuroimaging and neuropathological documentation in a 5-month infant with congenital Zika syndrome. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 77, n. 3, p. 193–198, 2018.

COLLINSON, J. M.; LINDSTRÖM, N. O.; NEVES, C.; WALLACE, K.; MEHARG, C.; CHARLES, R. H.; ROSS, Z. K.; FRASER, A. M.; MBOGO, I.; ORAS, K.; NAKAMOTO, M.; BARKER, S.; DUCE, S.; MIEDZYBRODZKA, Z.; VARGESSON, N. The developmental and genetic basis of ‘clubfoot’ in the peroneal muscular atrophy mutant mouse. **Development**, Cambridge, v. 145, p. dev160093, 2018.

COYNE, C. B.; LAZEAR, H. M. Zika virus: reigniting the TORCH. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 11, p. 707–715, 2016.

DAY, JONATHAN; MURRAY, RYAN S.; DANCE, SARAH; PEAGLER, CORREGGIO L.; TABAEI, SEAN. Congenital vertical talus: an updated review. **Cureus**, v. 15, n. 9, p. e45867, 2023.

DE LA CONCHA-BERMEJILLO, A. Cache Valley virus is a cause of fetal malformation and pregnancy loss in sheep. **Small Ruminant Research**, v. 49, n. 1, p. 1-9, 2003.

DIETZ, FRANK R. On the pathogenesis of clubfoot. **Lancet**, v. 325, n. 8425, p. 388-390, 1985.

DIETZ, FRANK R.; MATHEWS, KENDALL D. Update on the genetic bases of disorders with orthopaedic manifestations. **Journal Of Bone and Joint Surgery**, v. 78, n. 10, p. 1583-1598, 1996.

DITTRICH, R. J. Pathogenesis of congenital club-foot (pes equinovarus): an anatomical study. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 12, n. 2, p. 373-394, 1930.

DOBBS, M.B.; GURNETT, C. A. Update on clubfoot: etiology and treatment. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 467, n. 5, p. 1146-1153, 2009.

D'ORTENZIO, E.; Matheron, S; Yazdanpanah, Y.; et al. Evidence of sexual transmission of Zika virus. **New England Journal Of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2195-2198, 2016.

DRACHMAN, D. B.; BANKER, B. Q. Arthrogryposis multiplex congenita: case due to disease of the anterior horn cells. **Archives Of Neurology**, v. 5, n. 1, p. 77-93, 1961.

DRIGGERS, R. W.; HO, C.-Y.; KORHONEN, E. M.; KUIVANEN, S.; JÄÄSKELÄINEN, A. J.; SMURA, T.; ROSENBERG, A.; HILL, D. A.; DEBIASI, R. L.; VEZINA, G.; TIMOFEEV, J.; RODRIGUEZ, F. J.; LEVANOV, L.; RAZAK, J.; IYENGAR, P.; HENNENFENT, A.; KENNEDY, R.; LANCIOTTI, R.; DU PLESSIS, A.; VAPALAHTI, O. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. **New England Journal Of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2142-2151, 2016.

DUBOWITZ, V.; SEWRY, C. A.; LANE, R. **Muscle Biopsy: A Practical Approach**. 3. ed. London: Elsevier Saunders, 2007.

ELLIOTT, G. B.; MCALLISTER, J. E.; CALGARY, A. Fetal poliomyelitis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 72, n. 4, p. 896-902, 1956.

ENGELL, V.; NIELSEN, J.; DAMBORG, F.; KYVIK, K. O.; THOMSEN, K.; PEDERSEN, N. W.; ANDERSEN, M.; OVERGAARD, S. Heritability of clubfoot: a twin study. **Journal of Children's Orthopaedics**, v. 8, n. 1, p. 37-41, 2014.

EUSCHER, E.; DAVIS, J.; HOLZMAN, I.; NUOVO, G. J. Coxsackie virus infection of the placenta associated with neurodevelopmental delays in the newborn. **Obstetrics & Gynecology**, v. 98, n. 6, p. 1019-1026, dez. 2001.

FOWLER, K. B.; BOPANA, S. B. Congenital cytomegalovirus infection. **Seminars in Perinatology**, v. 42, n. 4, p. 273-281, 2018.

FOY, B. D.; KOBYLINSKI, K. C.; FOY, J. L. C.; BLITVICH, B. J.; TRAVASSOS DA ROSA, A.; HADDOW, A. D.; LANCIOTTI, R. S.; TESH, R. B. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 880-882, maio 2011.

FUKUHARA, K.; SCHOLLMEIER, G.; UHTHOFF, H. K. The pathogenesis of club foot: a histomorphometric and immunohistochemical study of fetuses. **Journal of Bone and Joint Surgery British Volume**, v. 76, n. 3, p. 450-457, 1994.

GARCEZ, P. P.; LOIOLA, E. C.; COSTA, R. M.; HIGA, L. M.; TRINDADE, P.; DELVECCHIO, R.; NASCIMENTO, J. M.; BRINDEIRO, R.; TANURI, A.; REHEN, S. K. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science**, v. 352, n. 6287, p. 816-818, 2016.

GAVINO-LEOPOLDINO, D.; FIGUEIREDO, C. M.; SILVA, M. O. L.; BARCELLOS, L. G.; NERIS, R. L. S.; PINTO, L. D. M.; ARAÚJO, S. M. B.; LADISLAU, L.; BENJAMIM, C. F.; DA POIAN, A. T.; CLARKE, J. R.; FIGUEIREDO, C. P.; ASSUNÇÃO-MIRANDA, I. Skeletal muscle is an early site of Zika virus replication and injury, which impairs myogenesis. **Journal of Virology**, v. 95, n. 22, e00904-21, 2021

GOSZTONYI, G.; DORFMÜLLER-KÜCHLIN, S.; SPARMANN, M.; EISENSCHENK, A. Morphometric study of muscle in congenital idiopathic club foot. **Pathology, Research and Practice**, v. 185, p. 790–794, 1989.

GRAY, D. H.; KATZ, J. M. A histochemical study of muscle in club foot. **Journal Of Bone And Joint Surgery British Volume**, v. 63, n. 3, p. 417-423, 1981.

GRZEGORZEWSKI, A.; LIPÍŃSKI, Ł.; PRUSZCZYŃSKI, B.; GRZEGORZEWSKI, P.; BUCHCIC, P. Results of treatment of congenital vertical talus by the Dobbs method. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 18, p. 306, 2023.

HAGEMAN, G.; NIHOM, J. Fetuses and infants with amyoplasia congenita in congenital Zika syndrome: the evidence of a viral cause. A narrative review of 144 cases. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 42, p. 1–14, 2023.

HALL, J. G. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. **European Journal of Medical Genetics**, v. 57, n. 8, p. 464–472, 2014.

HALL, J. G.; KIMBER, E.; DIETERICH, K. Classification of arthrogryposis. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 181, n. 3, p. 300–303, 2019.

HANDELSMAN, J. E.; BADALAMENTE, M. A. Neuromuscular studies in clubfoot. **Journal of Pediatric Orthopedics**, v. 1, n. 1, p. 23–32, 1981.

HEGAZY, M. A.; KHAIRY, H. M.; HEGAZY, A. A.; SEBAEI, M. A. E. F.; SADEK, S. I. Congenital vertical talus: a review of anatomy and clinical correlation. **International Journal of Anatomy and Research**, v. 12, n. 3, p. 8949–8960, 2024.

IPPOLITO, E.; DRAGONI, M.; ANTONICOLI, M.; FARSETTI, P.; SIMONETTI, G.; MASALA, S. An MRI volumetric study for leg muscles in congenital clubfoot. **Journal of Children's Orthopaedics**, v. 6, n. 6, p. 433–441, 2012.

IPPOLITO, E.; DE MAIO, F.; MANCINI, F.; BELLINI, D.; OREFICE, A. Leg muscle atrophy in idiopathic congenital clubfoot: is it primitive or acquired? **Journal of Children's Orthopaedics**, v. 3, n. 3, p. 171–178, 2009.

IPPOLITO, E.; GORGOLINI, G. Clubfoot pathology in fetus and pathogenesis: a new pathogenetic theory based on pathology, imaging findings and biomechanics — a narrative review. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 13, p. 1095, 2021.

IPPOLITO, E.; PONSETI, I. V. Congenital club foot in the human fetus: a histological study. **Journal of Bone and Joint Surgery American Volume**, v. 62, n. 1, p. 8–22, 1980.

ISAACS, H.; HANDELSMAN, J. E.; BADENHORST, M.; PICKERING, A. The muscles in club foot: a histological, histochemical and electron microscopic study. **Journal of Bone and Joint Surgery British Volume**, v. 59, n. 4, p. 465-472, 1977.

JACKSON, T.; JONES, A.; MILLER, N.; GEORGOPOULOS, G. Clubfoot and tethered cord syndrome: results of treatment with the Ponseti method. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, v. 37, n. 6, p. e318-e323, 2017.

JMIL, H.; HALOUANI, A.; ELMASTOUR, F.; IFIE, E.; RICHARDSON, S. J.; SANE, F.; MOKNI, M.; AOUNI, M.; HOBER, D.; JAÏDANE, H. Central nervous system infection following vertical transmission of Coxsackievirus B4 in mice. **Pathogens and Disease**, v. 74, n. 8, ftw096, 2016.

KHAN, Y. N.; BASIT, S. Isolated congenital vertical talus: genetics and genomics. **Journal of Musculoskeletal Surgery and Research**, v. 4, n. 2, p. 66-71, 2020.

KOWALCZYK, B.; FELUŚ, J. Arthrogyrosis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. **Archives of Medical Science**, v. 12, n. 1, p. 10-24, 2016.

LE TANNO, P.; LATYPOVA, X.; RENDU, J.; FAURÉ, J.; BOURG, V.; GAUTHIER, M.; BILLY-LOPEZ, G.; JOUK, P.-S.; DIETERICH, K. Diagnostic workup in children with arthrogyrosis: description of practices from a single reference centre, comparison with literature and suggestion of recommendations. **Journal of Medical Genetics**, Londres, v. 58, n. 12, p. 1-12, 2021.

LEGROS, V.; JEANNIN, P.; BURLAUD-GAILLARD, J.; CHAZE, T.; GIANETTO, Q. G.; BUTLER-BROWNE, G.; MOULY, V.; ZOLADEK, J.; AFONSO, P. V.; GONZÁLEZ, M.-N.; MATONDO, M.; RIEDERER, I.; ROINGEARD, P.; GESSAIN, A.; CHOUMET, V.; CECCALDI, P.-E. Differentiation-dependent susceptibility of human muscle cells to Zika virus infection. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8, e0008282, 2020.

LEITE, J. A. Estudo comparativo da anatomia patológica do pé equinovaro, calcâneo-valgo e tálus vertical congênito. 1988. 33 f. **Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, 1988.

LEITE, J. A. Estudo histoquímico comparativo de pés equinovaros idiopáticos e artrogripóticos. 1995. 54 f. **Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ**, Rio de Janeiro, 1995.

LEON, L. L.; DE LIMA, R. G.; BOFFI, L. C.; BINDILATTI, R. N.; GARLIPP, C. R.; COSTA, S. C. B.; BONON, S. H. A. Arbovirus, herpesvirus, and enterovirus associated with neurological syndromes in adult patients of a university hospital, 2017–2018. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, e0127-2021, 2021.

LOCHMILLER, C.; JOHNSTON, D.; SCOTT, A.; RISMAN, M.; HECHT, J. T. Genetic epidemiology study of idiopathic talipes equinovarus. **American Journal of Medical Genetics**, v. 79, n. 2, p. 90–96, 1998.

LODER, R. T.; DRVARIC, D. M.; CARNEY, B.; HAMBY, Z.; BARKER, S.; CHESNEY, D.; MAFFULLI, N. Lack of seasonal variation in idiopathic talipes equinovarus. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, v. 88-A, n. 3, p. 496–502, mar. 2006.

LONGO, C.; SAITO, M.; CASTRO, P. T.; TRAINA, E.; WERNER, H.; ELITO JÚNIOR, J.; ARAUJO JÚNIOR, E. Coxsackievirus group B infections during pregnancy: an updated literature review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 16, p. 4922, 2024.

MAFFULLI, N.; CAPASSO, G.; TESTA, V.; BORRELLI, L. Histochemistry of the triceps surae muscle in idiopathic congenital clubfoot. **Foot & Ankle**, v. 13, n. 2, p. 80–84, fev. 1992.

MARANHO, D. A.; VOLPON, J. B. Pé torto congênito. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 19, n. 3, p. 163–169, 2011.

MARTINOT, A. J.; ABBINK, P.; AFACAN, O.; PROHL, A. K.; BRONSON, R.; HECHT, J. L.; BORDUCCHI, E. N.; LAROCCA, R. A.; PETERSON, R. L.; RINALDI, W.; FERGUSON, M.; DIDIER, P. J.; WEISS, D.; LEWIS, M. G.; DE LA BARRERA, R. A.; YANG, E.; WARFIELD, S. K.; BAROUCH, D. H. Fetal neuropathology in Zika virus–infected pregnant female rhesus monkeys. **Cell**, v. 173, n. 5, p. 1111–1122.e10, 2018.

MATOS, M. A.; NASCIMENTO, M. A. S. T.; MERRIMAN, J. W. Orthopaedic approach to the congenital Zika syndrome. **International Orthopaedics**, v. 45, p. 559–564, 2021.

MAU, C. Muskelbefunde und ihre Bedeutung beim angeborenen Klumpfußleiden. **Archiv für Orthopädische und Unfall-Chirurgie**, Germany, v. 28, p. 292–308, 1930.

MEDEIROS, D. B. A.; QUARESMA, J. A. S.; AZEVEDO, R. S. S.; CRUZ, A. C. R.; SILVA, S. P.; MARTINS FILHO, A. J.; NUNES, B. T. D.; PINHEIRO, L. R. S.; SOUSA, J. R.; CHIANG, J. O.; MARTINS, L. C.; OLIVEIRA, C. S.; PRAZERES, I. T. E.; HENRIQUES, D. F.; OLIVEIRA, C. F.; CARVALHO, V. L.; MORAIS, C. N. L.; ACIOLISANTOS, B.; SILVA, K. M. P.; FALCÃO, D. A.; COSTA, M. M. O. M.; BEZERRA, E. A. D.; RIO, A. M. D.; CARDOSO, N. C. V.; SILVA, J. C. S.; RAMOS, S. G.; MARANHÃO, E. C.; LIMA, J. L.; VASCONCELOS, P. F. C.; ISHIGAMI, B. I. M.; CASSEB, L. M. N. Case series of adverse pregnancy outcomes associated with Oropouche virus infection. **Viruses**, Basel, v. 17, n. 6, p. 816, 2025.

MERRILL, L. J.; GURNETT, C. A.; SIEGEL, M.; SONAVANE, S.; DOBBS, M. B. Vascular abnormalities correlate with decreased soft tissue volumes in idiopathic clubfoot. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 469, n. 5, p. 1442–1449, 2011.

MESSACAR, K.; SCHREINER, T. L.; VAN HAREN, K.; YANG, M.; GLASER, C. A.; TYLER, K. L.; DOMINGUEZ, S. R. Acute flaccid myelitis: a clinical review of US cases 2012–2015. **Annals Of Neurology**, v. 80, n. 3, p. 326–338, 2018.

MLAKAR, J.; KORVA, M.; TUL, N.; POPOVIĆ, M.; POLJŠAK-PRIJATELJ, M.; MRAZ, J.; KOLENC, M.; RESMAN RUS, K.; VESNAVER VIPOTNIK, T.; FABJAN VODUŠEK, V.; VIZJAK, A.; PIŽEM, J.; PETROVEC, M.; AVŠIČ ŽUPANC, T. Zika virus associated with microcephaly. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 951–958, 2016.

MOORE, C. A.; STAPLES, J. E.; DOBYNS, W. B.; PESSOA, A.; VENTURA, C. V.; FONSECA, E. B.; RIBEIRO, E. M.; VENTURA, L. O.; NOGUEIRA NETO, N.; ARENA, J.

F.; RASMUSSEN, S. A. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA Pediatrics**, United States, v. 171, n. 3, p. 288-295, 2017.

MORREY, J. D.; OLIVEIRA, A. L. R.; WANG, H.; ZUKOR, K.; CASTRO, M. V.; SIDDHARTHAN, V. Zika virus infection causes temporary paralysis in adult mice with motor neuron synaptic retraction and evidence for proximal peripheral neuropathy. **Scientific Reports**, v. 9, p. 1–12, 2019.

MOTTA, I. J. F.; SPENCER, B. R.; CORDEIRO DA SILVA, S. G.; ARRUDA, M. B.; DOBBIN, J. A.; GONZAGA, Y. B. M.; ARCURI, I. P.; TAVARES, R. C. B. S.; ATTA, E. H.; FERNANDES, R. F. M.; COSTA, D. A.; RIBEIRO, L. J.; LIMONTE, F.; HIGA, L. M.; VOLOCH, C. M.; BRINDEIRO, R. M.; TANURI, A.; FERREIRA, O. C. Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 11, p. 1101–1103, set. 2016.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika virus. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, n. 3, p. 487–524, 2016. **New England Journal Of Medicine**, v. 375, n. 11, p. 1101–1103, 2016.

NIX, J. S.; MOORE, S. A. What Every Neuropathologist Needs to Know: The Muscle Biopsy. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 79, n. 7, p. 695–706, 2020.

NUGRAHA, H. K.; HARIHARAN A R., HUSER A J., FELDMAN D. S., ASADI-MOGHADDAM K. Do not forget the spine MRI in children with arthrogryposis multiplex congenita: high prevalence of tethered spinal cord and preliminary clinical findings following detethering. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, United States, v. 45, n. 2, p. e186-e191, 2025.

NUNES, M. L.; CARNEIRO, M. L.; CUNHA, A. J. L. A.; CARNEIRO, M.; ARAÚJO, G. C.; PINHEIRO, T. R.; VASCONCELOS, R. C.; BRITO, C. A. A.; LIMA, F. R.; FRANÇA, G. V. A.; BARBOSA, M. H.; LIMA, R. C. S.; CASTRO, M. C. A.; CAVALCANTE, T. F.; CAVALCANTE, J. F.; VAREJÃO, A. M.; PIMENTEL, C.; GURGEL, R. Q. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 3, p. 230–240, 2016.

PARSONSON, I. M.; DELLA-PORTA, A. J.; SNOWDON, W. A. Congenital abnormalities in newborn lambs after infection of pregnant sheep with Akabane virus. **Infection and Immunity**, v. 15, n. 1, p. 254-262, 1977.

PAVONE, V.; TESTA, G.; COSTA, M.; VALLONE, G.; ESPOSITO, L.; SORMANI, M. P.; ANDREOZZI, M.; RIZZO, P. The etiology of idiopathic congenital talipes equinovarus: a systematic review. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 13, n. 1, p. 206, 2018.

PINTO, P. S.; CARVALHO, M. D. C.; LIMA, R. C.; CARVALHO, F. D. S.; CANYÃES, T. C.; BARBOSA, M. H. N. Brain abnormalities on neuroimaging in children with congenital Zika syndrome in Salvador, Brazil, and its possible implications on neuropsychological development. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 80, n. 3, p. 189-196, 2020.

PRYOR, G. A.; VILLAR, R. N.; RONEN, A.; SCOTT, P. M. Seasonal variation in the incidence of congenital talipes equinovarus. **Journal of Bone and Joint Surgery – British Volume**, v. 73-B, n. 4, p. 632-634, 1991.

RAMALHO, F. S.; YAMAMOTO, A. Y.; DA SILVA, L. L.; FIGUEIREDO, L. T. M.; ROCHA, L. B.; NEDER, L.; TEIXEIRA, S. R.; APOLINÁRIO, L. A.; RAMALHO, L. N. Z.; SILVA, D. M.; COUTINHO, C. M.; MELLI, P. P.; AUGUSTO, M. J.; SANTORO, L. B.; DUARTE, G.; MUSSI-PINHATA, M. M. Congenital Zika virus infection induces severe spinal cord injury. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 4, p. 687-690, 2017.

RIBEIRO, B. F. R.; BARRETO, A. R. F.; PESSOA, A.; AZEVEDO, R. S. S.; RODRIGUES, F. F.; BORGES, B. C. B.; MANTILLA, N. P. M.; MUNIZ, D. D.; CHIANG, J. O.; FRAGA, L. R.; VIANNA, F. S. L.; SANSEVERINO, M. T. V.; FACCINI, L. S.; MARTINS, F. E. N.; AZEVEDO, R. S.; MARTINS, L. C.; CASSEB, L. M. N.; OLIVEIRA, C. S.; VASCONCELOS, P. F. C.; QUARESMA, J. A. S.; ABEICHE, A. M.; PRAZERES, V. M. G.; OLIVEIRA, L. A. N.; KARAM, S. M.; RADIN, G.; DEL CAMPO, M.; VENTURA, C. V.; SCHULER-FACCINI, L. Congenital Oropouche in humans: clinical characterization of a possible new teratogenic syndrome. **Viruses**, Basel, v. 17, n. 3, p. 397, 2025.

ROBERTSON, W. W.; CORBETT, D. Congenital clubfoot: month of conception. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 338, p. 14-18, 1997.

SADLER, B.; GURNETT, C. A.; DOBBS, M. B. The genetics of isolated and syndromic clubfoot. **Journal of Children's Orthopaedics**, United Kingdom, v. 13, n. 3, p. 238-244, 2019.

SANCHEZ, A. U.; MARTINS, A. G. S.; BAHÉ, A. P. M. M.; ZUCCHI, F. O.; ALMEIDA, M. M. B.; ALMEIDA, M. B. V.; HEILMANN, R. M.; LUCAS, S. G. C.; VAN DER LINDEN, V.; ROLIM FILHO, E. L. Gross motor function and musculoskeletal deformities in children with congenital Zika virus syndrome. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, v. 25, n. 2, p. 172–177, 2025.

SARNO, M.; AQUINO, M.; PIMENTEL, K.; CABRAL, R.; COSTA, G.; BASTOS, F.; BRITES, C. Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 50, p. 717–722, 2017.

SCHAEFFER, M.; FOX, M. J.; LI, C. P. Intrauterine poliomyelitis infection: report of a case. **Journal of the American Medical Association**, v. 155, n. 3, p. 248–252, maio 1954.

SCHULER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E. M.; FEITOSA, I. M. L.; HOROVITZ, D. D. G.; CAVALCANTI, D. P.; PESSOA, A.; DORIQUEI, M. J. R.; NERI, J. I.; PINA-NETO, J. M.; WANDERLEY, H. Y. C.; CERNACH, M.; EL-HUSNY, A. S.; PONE, M. V. S.; SERAO, C. L. C.; SANSEVERINO, M. T. V.; BRAZILIAN MEDICAL GENETICS SOCIETY – ZIKA EMBRYOPATHY TASK FORCE. Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, p. 1-4, 2016.

SCHWARTZ, D. A.; DASHRAATH, P.; BAUD, D. Oropouche virus (OROV) in pregnancy: an emerging cause of placental and fetal infection associated with stillbirth and microcephaly following vertical transmission. **Viruses**, Basel, v. 16, n. 9, p. 1435, 2024.

SCHWARTZ, David A. Novel reassortants of Oropouche virus (OROV) are causing maternal–fetal infection during pregnancy, stillbirth, congenital microcephaly and malformation syndromes. **Genes**, Basel, v. 16, n. 87, 2025.

SERPA, S. C.; MELO, A. C. M. G.; LINS, O. G.; VAN DER LINDEN, V.; ROLIM FILHO, E. L.; SANTOS, A. C. O. Orthopedic findings in arthrogryposis and congenital Zika syndrome: a case series. **Birth Defects Research**, v. 2019, p. 1–8, 2019.

SIEGEL, I. M.; EISENBERG, B. R.; GLANTZ, R. H. Contributory etiologic factor for talipes equinovarus in congenital myotonic dystrophy: comparative biopsy study of intrinsic foot musculature and vastus lateralis in two cases. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, v. 4, n. 3, p. 327–330, 1984.

SOARES-MARANGONI, D. A.; ARGUELHO, A. de O.; MENDONÇA, A. S. G. B.; WIESIOLEK, C. C.; LIMA-ALVAREZ, C. D. de; CHIQUETTI, E. M. dos; OLIVEIRA, E. F. de; MEDEIROS, M. J. de; PEREIRA, S. A.; HASUE, R. H. *STORCH Brazil: multicenter cohort study protocol to investigate neurodevelopmental paths and functioning in infants exposed to STORCH in Brazil*. **BMC Pediatrics**, London, v. 25, n. 217, 2025.

SILVA, A. A. M.; GANZ, J. S. S.; SOUSA, P. S.; DORIQUEI, M. J. R.; RIBEIRO, M. R. C.; BRANCO, M. dos R. F. C.; QUEIROZ, R. C. de S.; PACHECO, M. de J. T.; COSTA, F. R. V.; SILVA, F. de S.; SIMÕES, V. M. F.; PACHECO, M. A. B.; LAMY-FILHO, F.; LAMY, Z. C.; ALVES, M. T. S. S. de B. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 22, n. 11, p. 1953–1956, 2016.

SMYTHE, T.; KUPER, H.; MACLEOD, D.; FOSTER, A.; LAVY, C. Birth prevalence of congenital talipes equinovarus in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine and International Health**, v. 22, n. 3, p. 269–285, 2017.

SONU, S. K.; LAI, Y. W.; VERMA, K.; SITO, Y. Y.; PUROHIT, B. Enterovirus-related rhombencephalitis and myelitis in the third trimester of pregnancy: a case report highlighting clinico-radiological findings at diagnosis and follow-up. **Radiology Case Reports**, v. 15, n. 9, p. 1323–1330, 2020.

STAHELI, L. **Arthrogryposis: a text atlas**. New York: Cambridge University Press, 2008.

STEPHENS, M. M. Congenital talipes equinovarus not club foot. **Foot and Ankle Surgery**, United States, v. 7, p. 95, 2001.

SUTTER, R. A.; LYONS, S.; GOULD, C. V.; STAPLES, J. E.; LINDSEY, N. P. West Nile virus and other nationally notifiable arboviral diseases — United States, 2022. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, United States, v. 73, n. 21, p. 484–488, 2024.

THOMPSON, C.; KNEEN, R.; RIORDAN, A.; KELLY, D.; POLLARD, A. J. Encephalitis in children. **Archives of Disease in Childhood**, v. 97, n. 2, p. 150–161, 2012.

VAN DER LINDEN, V.; PESSOA, A.; DOBYNS, W.; BARKOVICH, A. J.; VAN DER LINDEN JÚNIOR, H.; ROLIM FILHO, E. L.; RIBEIRO, E. M.; LEAL, M. C.; COIMBRA, P. P. A.; ARAGÃO, M. F. V. V.; VERÇOSA, I.; VENTURA, C.; RAMOS, R. C.; CRUZ, D. D. C. S.; CORDEIRO, M. T.; MOTA, V. M. R.; DOTT, M.; HILLARD, C.; MOORE, C. A. Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth — Brazil. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 47, p. 1343–1348, 2016b.

VAN DER LINDEN, V.; ROLIM FILHO, E.R.; LINS, O. G.; VAN DER LINDEN, A.; ARAGÃO, M.F.V.V; BRAINER-LIMA, A.M.; CRUZ, D.C.S; ROCHA, M. A. W.; DA SILVA, P.F.S; CARVALHO, M.D.C.G; DO AMARAL, F. J.; GOMES, J. A.; DE MEDEIROS, I. C. R; VENTURA, C. V.; RAMOS R. C. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **British Medical Journal**, United Kingdom, v. 354, i3899, 2016a.

WALLANDER, H. M. Congenital clubfoot. Aspects on epidemiology, residual deformity and patient reported outcome. **ACTA Orthopaedica Supplementum** No. 339, VOL. 81, 2010

WANG, L. L.; FU, W. N.; LING, J.L.; LI, Z. G.; SUN, K. L. *HOXD13* may play a role in idiopathic congenital clubfoot by regulating the expression of *FHL1*. **Cytogenetic and Genome Research**, Switzerland, v. 121, n. 3-4, p. 189-195, 2008.

WERLER, M. M.; YAZDY, M. M.; KASSER, J. R.; MAHAN, S. T.; MEYER, R. E.; ANDERKA, M.; DRUSCHEL, C. M.; MITCHELL, A. A. Maternal cigarette, alcohol, and coffee consumption in relation to risk of clubfoot. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 29, n. 1, p. 3–10, 2015.

WYNNE-DAVIES, R. Family studies and the cause of congenital club foot. **Journal of Bone and Joint Surgery British Volume**, United Kingdom, v. 46, n. 3, p. 445-463, 1964.

YOSHIOKA, S.; HUISMAN, N. J.; MORCUENDE, J. A. Peroneal nerve dysfunction in patients with complex clubfeet. **Iowa Orthopaedic Journal**, United States, v. 30, p. 24-28, 2010.

ZANETTE, G.; MANANI, G.; PITTONI, G.; ANGELINI, C.; TREVISAN, C. P.; TURRA, S. Prevalence of unsuspected myopathy in infants presenting for clubfoot surgery. **Paediatric Anaesthesia**, v. 5, n. 3, p. 165–170, 1995.

ZHAO, D.-H.; RAO, W.-W.; ZHAO, L.; YANG, X.; LIU, J.-L.; WU, Z.-K.; DU, Q.; YANG, X.-Y. Are incidence and severity of clubfoot related to the season of birth? **World Journal of Pediatrics**, v. 12, n. 3, p. 360–363, 2016.

## APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO UTILIZADO NOS ATENDIMENTOS DURANTE O ESTUDO DE COORTE (SUBGRUPO 1)

### V MUTIRÃO DE SZC - 23,24 E 25 DE JUNHO - AVALIAÇÃO ORTOPÉDICA

Nome: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_

Responsável: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Queixas Ortopédicas: \_\_\_\_\_

**No mutirão:** Peso \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ PC \_\_\_\_\_ **Ao nascer:** Peso \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ PC \_\_\_\_\_

#### COLUNA

Hipotonia cervical:  Sim  Não

Outras deformidades:  Sim  Não

Se sim:  Cervical  Torácica  Lombar

Descreva: \_\_\_\_\_

Test Adams:  Sim  Não

Se sim:  Torácica  Lombar

Lado da Gibosidade (+ alto): \_\_\_\_\_

Deformidade de Tórax:  Sim  Não

Se sim:  Carinatum  Escavatam  Barril

#### OMBROS

Apresenta deformidade na inspeção:

Sim  Não

Se sim, em: **LATERALIDADE - E, D OU B!**

Rotação Interna  Rotação Externa

Abdução  Adução

Flexão  Extensão

Outras deformidades:  Sim  Não

Se sim, descreva: \_\_\_\_\_

**Sinais de artrogripose:**  Sim  Não

Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU B!**

Mobilidade ativa:  Sim  Não

Rigidez articular:  Sim  Não

Rotadores Internos  Rotadores Externos

Abdutores  Adutores

Flexores  Extensores

Ausência de pregas:  Sim  Não

Ausência de contorno articular:  Sim  Não

Outros:  Sim  Não

Se sim, qual: \_\_\_\_\_

**Espasticidade (efeito canivete)**  Sim  Não

Se sim, alongar: **LATERALIDADE - E, D OU B!**

Rotadores Internos  Rotadores Externos

Abdutores  Adutores

Flexores  Extensores

#### COTOVELO

Apresenta Deformidade na Inspeção:

Sim  Não

Se sim, em: **LATERALIDADE - E, D OU B!**

Flexão  Antecubital

Pronação  Supinação

Outras deformidades:  Sim  Não

Se sim, descreva: \_\_\_\_\_

**Sinais de artrogripose:**  Sim  Não

Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU B!**

Mobilidade ativa:  Sim  Não

Rigidez articular:  Sim  Não

Se sim, em: **LATERALIDADE - E, D OU B!**

Flexores  Extensores

Pronadores  Supinadores

Ausência de pregas:  Sim  Não

Ausência de contorno articular:  Sim  Não

Outros:  Sim  Não

Se sim, qual: \_\_\_\_\_

**Espasticidade (efeito canivete)**  Sim  Não

Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU B!**

Flexores  Flexores

Pronadores  Supinadores

#### PUNHO E MÃOS

Apresenta Deformidade na Inspeção:

Sim  Não

Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU B!**

Flexão  Extensão

Desvio Radial  Desvio Ulnar

Flexão dos dedos  Polegares Inclusos

Outras deformidades:  Sim  Não

Se sim, descreva: \_\_\_\_\_

Fez ou faz uso de órtese nas mãos:  Sim  Não

Se sim, qual lado, por quanto tempo: \_\_\_\_\_

**Goniometria do punho:**

Flexão: D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Extensão: D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Pronação: D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Supinação: D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

## V MUTIRÃO DE SZC - 23,24 E 25 DE JUNHO - AVALIAÇÃO ORTOPÉDICA

Sinais de artrogripose: ( ) Sim ( ) Não

Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU BI**

Mobilidade ativa: ( ) Sim ( ) Não

Rigidez articular: ( ) Sim ( ) Não

Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU BI**

( ) Flexores ( ) Extensores

( ) Desvio Radial ( ) Desvio Ulnar

( ) Flexores dos dedos ( ) Inclusão de polegares

Ausência de pregas: ( ) Sim ( ) Não

Ausência de contorno articular: ( ) Sim ( ) Não

Outros: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual: \_\_\_\_\_

Espasticidade (efeito canivete) ( ) Sim ( ) Não

Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU BI**

( ) Flexores punho ( ) Extensores punho

( ) Flexores dedos ( ) Extensores dedos

( ) Adutor do polegar

### QUADRIL

Apresenta Deformidade na Inspeção:

( ) Sim ( ) Não

Se sim, em: **LATERALIDADE - E, D OU BI**

( ) Rotação Interna ( ) Rotação Externa

( ) Abdução ( ) Adução

( ) Flexão ( ) Extensão

Outras deformidades: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, descreva: \_\_\_\_\_

### JOELHO

Apresenta Deformidade na Inspeção:

( ) Sim ( ) Não

Se sim, em: **LATERALIDADE - E, D OU BI**

( ) Flexão ( ) Recurv

D → ( ) Valgo ( ) Varo Graus: \_\_\_\_\_

E → ( ) Valgo ( ) Varo Graus: \_\_\_\_\_

DIM: \_\_\_\_\_ DIC: \_\_\_\_\_

### TORNOZELO E PÉ

Apresenta Deformidade na Inspeção:

( ) Sim ( ) Não

Se sim, em: **LATERALIDADE - E, D OU BI**

( ) PTC Rig ( ) Plano

( ) PTC FX ( ) Cavo

( ) MTV ( ) Calcâneo

( ) PTV Rig ( ) Equino

( ) PTV Fx

Outras deformidades: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, descreva: \_\_\_\_\_

EM DECÚBITO DORSAL:

Thomas: ( ) Positivo ( ) Negativo

Se positivo, ângulo → D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Assimetria de Pregas: ( ) Positivo ( ) Negativo

Galiazzi: ( ) Positivo ( ) Negativo

Lado ↓ ↓ : \_\_\_\_\_

Ortolani: ( ) Positivo ( ) Negativo

Barlow: ( ) Positivo ( ) Negativo

Quadril Abd em Ex: D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Phelps: ( ) Positivo ( ) Negativo

Quadril Abd em Ext: D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Quadril - Adução D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Quadril Rot. Int. D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Quadril Rot. Ext. D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

EM DECÚBITO LATERAL:

Nelaton: D ( ) Acima

( ) Abaixo

( ) Mesmo Nível

E ( ) Acima

( ) Abaixo

( ) Mesmo Nível

Quadril - Flexão D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Joelhos - Flexão D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

DF tornozelo: D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Silverskiöld: ( ) Positivo ( ) Negativo

Pé - Flexão Plantar: D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Joelhos - Extensão D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

Quadril - Extensão D - \_\_\_\_\_ E - \_\_\_\_\_

EM DECÚBITO VENTRAL:

Ely Duncan: ( ) Positivo ( ) Negativo

Cal-MTT: D → 2-3( ) 3( ) 4( ) 5( ) após 5( )

E → 2-3( ) 3( ) 4( ) 5( ) após 5( )

### QUADRIL

Sinais de artrogripose: ( ) Sim ( ) Não

Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU BI**

Mobilidade ativa: ( ) Sim ( ) Não

Rigidez articular: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual:

( ) Flexores quadril ( ) Extensores quadril

( ) Abdutores do quadril ( ) Adutores do quadril

( ) Rot int do quadril ( ) Rot ext do quadril

Ausência de pregas: ( ) Sim ( ) Não

Ausência de contorno articular: ( ) Sim ( ) Não

**V MUTIRÃO DE SZC - 23,24 E 25 DE JUNHO - AVALIAÇÃO ORTOPÉDICA**

Outros: ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim, qual: \_\_\_\_\_

**Espasticidade (efeito canivete)** ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU BI**  
 ( ) Flexores plantares ( ) Flexores dorsais  
 ( ) Inversores ( ) Eversores

**JOELHO**

**Sinais de artrogrípse:** ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU BI**  
 Mobilidade ativa: ( ) Sim ( ) Não  
 Rigidez articular: ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim, qual:  
 ( ) Flexores joelho ( ) Extensores joelho  
 Ausência de pregas: ( ) Sim ( ) Não  
 Ausência de contorno articular: ( ) Sim ( ) Não  
 Outros: ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim, qual: \_\_\_\_\_

**RADIOLÓGICO**

**Radiografias de COLUNA TOTAL em AP e P.**  
 Nunca fez ( )  
 Já fez mas nunca mostrou ( )  
 Já mostrou em outros mutirões ( )  
 Data: \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_  
 Apresenta rotação vertebral? Sim ( ) Não ( )  
 Se sim,  
 Cobb: \_\_\_\_ Vert. Sup: \_\_\_\_ Vert. Inf: \_\_\_\_ Vert. Apical \_\_\_\_  
 Outras Alterações: \_\_\_\_\_

**TORNOZELO E PÉ**

**Sinais de artrogrípse:** ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU BI**  
 Mobilidade ativa: ( ) Sim ( ) Não  
 Rigidez articular: ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim, qual:  
 ( ) Flexores plantares ( ) Flexores dorsais  
 ( ) Inversores ( ) Eversores  
 Ausência de pregas: ( ) Sim ( ) Não  
 Ausência de contorno articular: ( ) Sim ( ) Não  
 Outros: ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim, qual: \_\_\_\_\_

**Radiografias de QUADRIL em AP e Rã.**  
 Nunca fez ( ) fez mas nunca mostrou ( )  
 Já mostrou em outros mutirões ( )  
 Data: \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_  
 Índice Acetabular: D - \_\_\_\_ E - \_\_\_\_  
 Índice de Reimers: D - \_\_\_\_% E - \_\_\_\_%  
 Data: \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_  
 Índice Acetabular: D - \_\_\_\_ E - \_\_\_\_  
 Índice de Reimers: D - \_\_\_\_% E - \_\_\_\_%

**Classificação:**  
 ( ) ESPÁSTICO  
 ( ) ARTROGRIPÓTICO  
 ( ) MISTO (espástico + artrogrípótico)  
 ( ) DISTÔNICO

**Tratamentos Realizados:**  
 Imobilização → Idade em meses + Qual: \_\_\_\_\_

**QUADRIL**  
**Espasticidade (efeito canivete)** ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU BI**  
 ( ) Flexores quadril ( ) Extensores quadril  
 ( ) Abdutores do quadril ( ) Adutores do quadril

Outras deformidades: ( ) Sim ( ) Não  
 Descreva: \_\_\_\_\_

Botox → Idade em meses + Local : \_\_\_\_\_

**JOELHO**  
**Espasticidade (efeito canivete)** ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim: **LATERALIDADE - E, D OU BI**  
 ( ) Flexores joelho ( ) Extensores joelho

Cirurgia → Idade em meses + Qual: \_\_\_\_\_

**TORNOZELO E PÉ**

**OBSERVAÇÕES**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – DECLARAÇÃO SOBRE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

### DECLARAÇÃO SOBRE O USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Eu/Nós, Paulo Giordano Baima Colares, responsável(is) pela obra **TALIPES EQUINOVARUS CONGÊNITO DECORRENTE DE DOENÇA DO CORNO ANTERIOR DA MEDULA ESPINHAL: LIÇÕES DA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**, declaro/declaramos que as informações prestadas refletem de forma verdadeira e completa o uso de ferramentas de Inteligência Artificial nesta produção, em conformidade com a Resolução de Integridade da UFC e a PORTARIA Nº 28/PRPPG/UFC, DE 30 DE SETEMBRO DE 2025.

#### Campos de preenchimento obrigatório

1. Ferramenta(s) e versão(ões) predominante(s): Claude
2. Período de uso: julho 2025 a outubro de 2025
3. Finalidade(s) (marcar todas que se aplicam):
  - Exploração inicial de ideias
  - Busca/triagem de literatura
  - Leitura assistida/Resumos (com conferência humana)
  - Revisão linguística/Referências
  - Apoio reprodutível à análise/apresentação (restrito à geração automatizada e reprodutível de tabelas, gráficos, figuras ou visualizações a partir de dados previamente analisados e interpretados pelos autores, sem substituição da análise científica humana)
  - Programação (sugestão/depuração/documentação)
  - Transcrição (com anonimização): conversão literal, mediante autorização, de áudios ou vídeos em texto de entrevistas, aulas, reuniões ou palestras, com obrigatória revisão humana, anonimização e respeito aos direitos autorais, vedada a identificação de voz ou outros dados biométricos.
  - Tradução técnica (com revisão humana)
4. Descrição sintética do uso / prompts-tipo: Revisar tese obedecendo ABNT (ultima versão) e Guia de normalização de trabalhos acadêmicos da Universidade Federal do Ceará / Universidade Federal do Ceará, Biblioteca Universitária, Comissão de Normalização. – Fortaleza, 2022.
5. Validação humana (checagens, testes, leitura crítica): Sim

#### Declarações éticas

Atenção: Todas as opções abaixo devem ser obrigatoriamente assinaladas para que o trabalho possa ser submetido à defesa/apresentação. O não preenchimento completo impedirá a continuidade do processo.

- Não houve geração de conteúdo original, ideias, interpretações ou análises pela IA;
- Não enviei dados inéditos ou sensíveis a serviços que utilizam conteúdos para treinamento de modelos, exceto em plataformas institucionais ou com garantias contratuais de confidencialidade e não retenção, assegurando conformidade com a LGPD (Lei nº 13.709/2018) e demais normas de proteção de dados;
- Respeitei direitos autorais, licenças, confidencialidade e políticas editoriais;
- Em transcrições, apliquei anonimização e não realizei identificação por voz/biometria;
- Assumo responsabilidade integral e exclusiva pelo conteúdo final desta obra.

Data: 27/10/2025

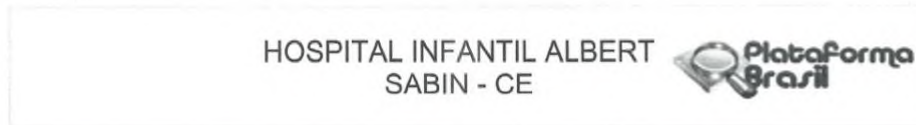
Nome(s) do(s) Autor(es): Paulo Giordano Baima Colares

Assinatura(s): \_\_\_\_\_



Documento assinado digitalmente  
**gov.br** PAULO GIORDANO BAIMA COLARES  
 Data: 27/10/2025 23:19:23 -0300  
 Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN – CE (SUBGRUPO 1)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise das alterações biopsicossociais que acompanham os casos de embriopatia por zika vírus

**Pesquisador:** erlane marques ribeiro

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57109816.7.0000.5042

**Instituição Proponente:** Hospital Infantil Albert Sabin - CE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.743.023

#### Apresentação do Projeto:

Realizaremos um estudo de coorte com duração de 10 anos, visando analisar as alterações biopsicossociais que acompanham os casos de embriopatia por ZIKV a partir da avaliação e tratamento por uma equipe multidisciplinar.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Analisar as alterações biopsicossociais que acompanham os casos de embriopatia por ZIKV a partir da avaliação e tratamento por uma equipe multidisciplinar.

**Objetivo Secundário:**

Descrever as mudanças do exame clínico – físico, ortopédico, neurológico e oftalmológico dos pacientes com embriopatia por ZIKV ao longo dos anos. Evidenciar os apanhados laboratoriais e radiológicos dos pacientes com embriopatia por ZIKV. Avaliar as funções orais e auditivas por meio de protocolos específicos, orientando familiares e/ou cuidador sobre o desenvolvimento das funções orais e auditivas. Investigar o nível de estresse das mães cujos filhos tem embriopatia por ZIKV, caracterizando os principais fatores estressantes a que são expostas e correlacionando o nível de estresse das mães e o desenvolvimento de seus bebês. Realizar estudo social através de

**Endereço:** Rua Tertuliano Sales, 544  
**Bairro:** Vila União **CEP:** 60.410-790  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3101-4212 **Fax:** (85)3101-4212 **E-mail:** cep@hias.ce.gov.br

HOSPITAL INFANTIL ALBERT  
SABIN - CE



Continuação do Parecer: 1.743.023

entrevista social, objetivando compreender a situação socioeconômica, cultural e familiar dos usuários, colocando em evidência os determinantes e condicionantes da saúde, com o intuito de elaborar estratégias de intervenção. Estabelecer um protocolo de atendimento em curto, médio e longo prazo para nortear a ação de todos os envolvidos na avaliação e intervenção especializada às crianças e famílias afetadas pelo ZIKV.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

risco mínimo de constrangimento com as perguntas dos pesquisadores

risco mínimo de quebra de sigilo

risco mínimo com a realização dos exames de sangue para apresentar hematomas ou incômodo com a picada da agulha

**Benefícios:**

Esperamos que nosso estudo contribua para esclarecer a sociedade médica, profissionais de Saúde e demais interessados sobre a caracterização fenotípica: clínica, laboratorial e radiológica da embriopatia por ZIKV, contribuindo para um maior do conhecimento dessa doença e melhoria do acompanhamento desses pacientes. Esse estudo permitirá verificar o nível de estresse das mães, fornecendo mais subsídios para uma intervenção direcionada e efetiva, e conseqüentemente, poderá prevenir ou diminuir a probabilidade da manifestação de psicopatologias. Além disso, as publicações decorrentes de um trabalho inovador como este poderá compor com outras publicações nacionais e internacionais emergentes nos últimos anos para abrir caminhos para mais estudos relacionados a esse tema que tem alarmado o mundo inteiro. É preciso voltar o olhar mais para essas mães que sofrem nesse cenário de incertezas. Com isso, contribuir-se-á para o desenvolvimento desses bebês.

E, finalmente, é de extrema relevância para a formação de pesquisadores nesse campo de atuação, permitindo um trabalho interdisciplinar e um maior conhecimento sobre as conseqüências das alterações relacionadas ao Zika vírus.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa importante por se tratar de assunto em evidência de saúde pública.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentação: Clara e bem fundamentada teoricamente.

Objetivos: Adequados.

Endereço: Rua Terúliano Sales, 544  
 Bairro: Via União CEP: 60.410-790  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3101-4212 Fax: (85)3101-4212 E-mail: cep@hias.ce.gov.br

HOSPITAL INFANTIL ALBERT  
SABIN - CE



Continuação do Parecer: 1.743.023

**Metodologia:** Os dados obtidos serão categorizados, tabulados e transformados em variáveis a ser qualificadas e quantificadas. Correlações serão efetuadas segundo as características de cada variável, utilizando-se o método Spearman para duas variáveis numéricas, o método de Mann-Whitney para uma variável numérica versus nominal e o método do Qui-quadrado (2) de Pearson para duas variáveis nominais.

Ao final será efetuada uma análise

multivariada para apreciar se há influência concomitante de variáveis variável numérica versus nominal e o método do Qui-quadrado (2) de Pearson para duas variáveis nominais. Ao final será efetuada uma análise.

TCLE: Adequado

Orçamento: OK

Termos de compromisso: Apresentados.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após as alterações sugeridas por esse colegiado terem sido apresentadas pela pesquisadora, o protocolo de pesquisa foi aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Recomenda-se o envio de relatório final ao CEP HIAS.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMações BÁSICAS DO PROJETO 739144.pdf	18/07/2016 21:01:55		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCP150716.pdf	17/07/2016 18:54:51	erlane marques ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	zikaceara160716docx.docx	17/07/2016 18:53:36	erlane marques ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCSERVICO.jpg	14/07/2016 06:16:36	erlane marques ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	tcolivia.jpg	14/07/2016 06:14:47	erlane marques ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	preanuencia.jpg	14/07/2016 06:14:22	erlane marques ribeiro	Aceito
Brochura Pesquisa	protocoloszikace.docx	13/06/2016 23:34:25	erlane marques ribeiro	Aceito

**Endereço:** Rua Tertuliano Sales, 544

**Bairro:** Vila União

**CEP:** 60.410-790

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3101-4212

**Fax:** (85)3101-4212

**E-mail:** cep@hias.ce.gov.br

HOSPITAL INFANTIL ALBERT  
SABIN - CE



Continuação do Parecer: 1.743.023

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	assentimentozikace.docx	13/06/2016 23:31:50	erlane marques ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclezikace.doc	13/06/2016 23:31:31	erlane marques ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetozikace.docx	13/06/2016 23:31:08	erlane marques ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	frzikaceara.pdf	13/06/2016 23:12:28	erlane marques ribeiro	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

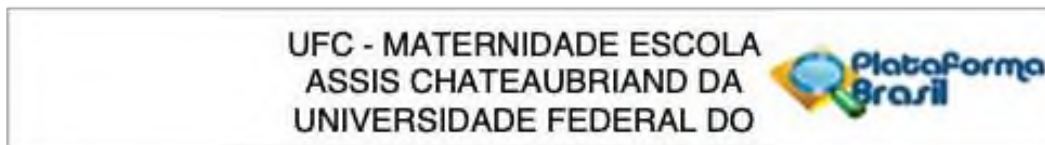
FORTALEZA, 24 de Setembro de 2016

---

**Assinado por:**  
**Regina Lúcia Ribeiro Moreno**  
**(Coordenador)**

Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544  
Bairro: Vila União CEP: 60.410-790  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3101-4212 Fax: (85)3101-4212 E-mail: cep@hias.ce.gov.br

**ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DA MATERNIDADE  
ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND / MEAC / UFC (SUBGRUPO 1)**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PÉ TORTO: lesão no corno anterior da medula por vírus semelhante à Zika

**Pesquisador:** JOSÉ ALBERTO DIAS LEITE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 65443517.9.0000.5050

**Instituição Proponente:** Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.991.229

**Apresentação do Projeto:**

Hipótese:

Que a origem do pé torto congênito idiopático está relacionada à uma lesão no corno anterior da medula causada por um vírus semelhante a Zika.

Será apresentado um caso clínico, após consentimento por escrito da mãe, de uma recém-nascida que veio para consulta por apresentar microcefalia, pé torto, pé tálus vertical congênito e artrogrípse. A mãe teve um histórico positivo de erupção cutânea, coceira e febre no trigésimo dia de gravidez.

Será apresentado um estudo anatomopatológico de cadáver não reclamado de uma recém-nascida portador de pé tálus vertical congênito esquerdo e de um recém-nascido com pé torto equino varo, que foram deixados sob a guarda da Maternidade Escola Assis Chateaubriand para estudos científicos, com a autorização escrita dos pais de acordo com o protocolo do Serviço Social.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

. Realçar a teoria neurológica do pé torto, descrevendo um caso clínico de um recém-nascido com artrogrípse portador de microcefalia associado a pé torto e talo vertical, presumivelmente causado pelo vírus Zika;

<b>Endereço:</b> Rua Cel Nunes de Melo, s/n	<b>CEP:</b> 60.430-270
<b>Bairro:</b> Rodolfo Teófilo	
<b>UF:</b> CE	<b>Município:</b> FORTALEZA
<b>Telefone:</b> (85)3366-8589	<b>Fax:</b> (85)3386-8528
	<b>E-mail:</b> cepmeac@gmail.com

**UFC - MATERNIDADE ESCOLA  
ASSIS CHATEAUBRIAND DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO**



Continuação do Parecer: 1.891.229

**Objetivo Secundário:**

Apresentar um estudo comparativo antatopatológico inédito de um paciente com pé torto e outro com talo vertical congênito, que nasceram antes do surto de Zika no Brasil.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

São esperados mínimos riscos quanto aos sigilos que vai ser garantido a confidencialidade das informações contidas nos prontuários. Não será adicionado nenhum procedimento ou medicamento novo aos que já são habitualmente realizados pela equipe médica.

**Benefícios:**

Não há benefício direto para a participante desse estudo. Porém irá contribuir para melhoria no atendimento, discussão de caso clínico. A não aceitação deste termo, não irá de forma alguma influenciar ou alterar o seu tratamento e nem o seu relacionamento com a equipe médica e de apoio.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

IMPORTANTE PARA A OTIMIZAÇÃO/DIRECIONAMENTO DO ATENDIMENTO A ESSES PACIENTES.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TERMOS OK

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

APROVADO

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Concordamos com o relator

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_876499.pdf	07/03/2017 11:55:26		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_drlite.pdf	07/03/2017 11:54:38	JOSÉ ALBERTO DIAS LEITE	Aceito

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n  
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3366-8569 Fax: (85)3366-8528 E-mail: cspmeac@gmail.com

UFC - MATERNIDADE ESCOLA  
ASSIS CHATEAUBRIAND DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.991.229

Declaração de Pesquisadores	concr_2017_03_06_15_49_02_101.pdf	06/03/2017 16:17:26	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pront_2017_03_06_15_48_33_004.pdf	06/03/2017 16:16:21	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Outros	local_2017_03_06_15_47_14_383.pdf	06/03/2017 16:16:05	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Outros	nesar_2017_03_06_15_48_03_973.pdf	06/03/2017 16:15:32	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Outros	Jose_Alberto_Dias_Leite.pdf	06/03/2017 16:15:07	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Outros	fiel_2017_03_06_15_46_08_367.pdf	06/03/2017 16:14:41	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Outros	anuenciameac_2017_03_06_15_46_41_641.pdf	06/03/2017 16:14:08	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	setor_2017_03_06_15_49_30_061.pdf	06/03/2017 16:11:52	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVR E.docx	06/03/2017 16:11:26	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	06/03/2017 16:10:33	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Orçamento	ORcAMENTO.docx	06/03/2017 16:10:10	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	06/03/2017 16:09:26	JOSE ALBERTO DIAS LEITE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 30 de Março de 2017

Assinado por:

**Maria Sidneuma Melo Ventura  
(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Cel Nunes de Melo, s/n  
**Bairro:** Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8569 **Fax:** (85)3366-8528 **E-mail:** cepmeac@gmail.com

**ANEXO C – PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO  
COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ –  
COMEPE (SUBGRUPO 2)**



Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 75/2000

Fortaleza, de junho de 2000

**Protocolo n° 60/2000**


**Pesquisador responsável:** Dr. José Alberto Dias Leite

**Dept°./Serviço:** Departamento de Cirurgia/ UFC

**Título do Projeto:** “Estudo comparativo da anatomia patológica do pé equinovaro, calcaneovalgo e Tálus vertical congênito”

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n°196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 08 de junho de 2000.

Atenciosamente,

  
 Dra. Mirian Fajante Monteiro  
 Coordenadora Adjunta do Comitê  
 de Ética em Pesquisa  
 UFCE/PP-10/1075/02

**ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO  
PACIENTE COM SCZ, TEVC E TVC (CASO 1 DA TABELA 3) (SUBGRUPO 1)**



Universidade Federal do Ceará  
Faculdade de Medicina  
Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC

AUTORIZAÇÃO

Eu, Antônia Jardênia da Silva, brasileira, residente na Rua Francisco Alceu Pinto número 121 no município de Milhã (CE), autorizo que o Professor Doutor José Alberto Dias Leite publique em revistas médicas científicas fotos e dados de prontuário de minha filha, Maria Vitória da Silva, que no momento encontra-se internada na Maternidade Escola Assis Chateaubriand da UFC, que tem internamento sob o registro 1531895. Fui informada pelo pesquisador que os dados fornecidos seguirão os preceitos de ética médica.

Fortaleza, 19 de abril 2016

*Antônia jardênia da Silva*

## ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA PESQUISA “PÉ TORTO: LESÃO NO CORNO ANTERIOR DA MEDULA POR VÍRUS SEMELHANTE A ZIKA” (SUBGRUPO 1)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO TRABALHO: PÉ TORTO: lesão no corno anterior da medula por vírus semelhante à Zika

A \_\_\_\_\_, está sendo convidada a participar de um RELATO DE CASO CLÍNICO. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que a senhora não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo para esclarecê-la.

A proposta do presente documento é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participa do mesmo

#### OBJETIVO DO ESTUDO

Relatar um caso clínico de uma paciente com microcefalia, contraturas nos membros inferiores e pés tortos. O intuito é a divulgação do conhecimento científico aos profissionais da área e demais interessados.

#### DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Este estudo será realizado na Maternidade Escola Assis Chateaubriand no período de 01 de maio de 2017 a 30 de junho de 2017.

A sua filha foi escolhida para participar, pois, apresenta microcefalia associada a contraturas e um tipo raro de pé torto, chamado pé em “mata borrão”.

Após entender e concordar em participar, serão tiradas fotografias da paciente, e será realizada revisão do prontuário e de exames radiológicos e laboratoriais com o intuito de coletar os principais dados da clínica da paciente.

#### BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE

Não há benefício direto para a participante desse estudo. Porém irá contribuir para melhoria no atendimento, discussão de caso clínico. A não aceitação deste termo, não irá de forma alguma influenciar ou alterar o seu tratamento e nem o seu relacionamento com a equipe médica e de apoio.

#### CONFIDENCIALIDADE

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões e/ou publicações (revistas, jornais científicos e de circulação), contudo, sua identidade não será revelada durante essas apresentações.

#### CUSTOS

Você não pagará nada para participar desse estudo

#### RISCOS OU DESCONFORTOS

Nenhum risco ou desconforto para a sua saúde está relacionado com o estudo que será realizado. Não será adicionado nenhum procedimento ou medicamento novo aos que já são habitualmente realizados pela equipe médica.

#### QUEM DEVO ENTRAR EM CONTATO EM CASO DE DÚVIDA

Se houver dúvidas sobre os direitos do participante, a senhora poderá entrar em contato com os médicos do Serviço de Ortopedia do HUWC ou com o pesquisador do estudo JOSÉ ALBERTO DIAS LEITE fone: 32440973.

Pesquisador \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Responsável \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA  
PESQUISA “ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES BIOPSISSOCIAIS QUE  
ACOMPANHAM OS CASOS DE EMBRIOPATIAS POR ZIKA VÍRUS (ZIKV)”  
(SUBGRUPO 1)**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

Você e seu filho (a) estão sendo convidados(as) como voluntários(as), a participar da pesquisa **“Análise das alterações biopsicossociais que acompanham os casos de embriopatia por Zika vírus (ZIKV)”**. Essa pesquisa que tem como objetivo: Analisar as alterações biológicas, psicológicas e sociais que acompanham os casos de embriopatia por ZIKV a partir da avaliação e tratamento por uma equipe multidisciplinar (assistentes sociais, psicólogos, fonoaudiólogos, médicos e estudantes nessas áreas). Sabe-se que essa doença é nova na medicina e ainda não se sabe como essas crianças irão se desenvolver. Há necessidade de um acompanhamento completo por uma equipe multidisciplinar. Acreditamos que a pesquisa ajudará a entender e acompanhar da melhor maneira possível essas crianças e suas mães. Caso concorde em participar do estudo, você deverá assinar esse papel e participar das entrevistas realizadas pelo próprio pesquisador ou membro da equipe, permitirá que os pesquisadores vejam o prontuário de sua criança, anotem o resultado dos exames, façam fotos /vídeos e colem seu sangue e de seu filho (a). O exame de sangue, realizado por profissionais do próprio hospital, que possuem experiência com o procedimento, dura no máximo uns 30 segundos e consiste na retirada de cinco ml de amostra de sangue. Geralmente, ocorre um pequeno desconforto na picada da agulha, e em alguns casos poderá ocorrer à formação de um pequeno hematoma (mancha roxa) no local de onde foi retirado o sangue. Entretanto, utilizaremos todas as técnicas de segurança para que isso não aconteça. Os resultados dos exames lhe serão comunicados assim que possível. As amostras de sangue serão utilizadas apenas para esta a pesquisa e fazem parte da rotina de atendimento de crianças que foram acometidas pela Zika vírus no pré-natal, exceto a parte do sistema imunológico, que irá estudar se existe alguma alteração no organismo da mãe e/o do bebê. Sua identidade e a do seu filho (a) será preservada e os resultados dos exames estarão à sua disposição em qualquer período da pesquisa. O seu nome e de seu filho ou o material que indique participação nesse estudo não será divulgado sem a sua permissão. Os resultados dos exames e do questionário utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma, será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será entregue a você. Antes de assinar, você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para recusar-se a participar. Não há obrigatoriedade. Se você decidir que você ou seu filho(a) não deve participar, o tratamento e seguimento nessa unidade não será prejudicado. Você e nem seu filho (a) **não receberão nenhuma forma de pagamento** pela participação nesse estudo e não terão nenhum gasto decorrente dele, contudo se excepcionalmente houver necessidade de retorno em outro momento para realizar algum procedimento para conclusão desse estudo, o pesquisador se responsabilizará pelos gastos adicionais. Você será ressarcido por todas as despesas que venha a ter com a participação nessa pesquisa, bem como, será indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação no estudo. Se em qualquer momento da pesquisa, você tiver alguma dúvida que ainda não tenha sido esclarecida ou entender que a pesquisa não está sendo realizada da forma como imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, favor entrar em contato com a \_\_\_\_\_, pelos telefones (85) \_\_\_\_\_, ou com as pessoas do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin pelo telefone (85) 3101-4212. Eles tentarão lhe ajudar.

\_\_\_\_\_  
Rubrica Participante Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Rubrica Pesquisador

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_, responsável legal pelo menor \_\_\_\_\_, portador de documento \_\_\_\_\_, fui informado (a) dos objetivos do estudo **"Análise das alterações biopsicossociais que acompanham os casos de embriopatia por ZIKV"** de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo com minha participação e / ou do (a) meu (minha) filho(a) no estudo. Estou ciente quais são os propósitos de coletar o sangue e dos procedimentos a serem realizados, a garantia de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação do meu filho (a) possui riscos mínimos e é isenta de benefícios diretos de qualquer ordem. Me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas e recebi uma via deste termo assinada pelo pesquisador. Reconheço ainda a nossa participação voluntária.

Sobre a coleta de dados no prontuário:

- Não autorizo coletar dados no prontuário do meu filho (a).  
 Autorizo coletar dados no prontuário do meu filho (a).

Sobre a coleta de sangue:

- Não autorizo a doação de sangue para o exame acima descrito.  
 Concordo voluntariamente em doar o meu sangue e do meu filho (a) para os exames de imunologia e autorizo que este serviço entre em contato comigo, caso seja necessário.

Sobre a documentação fotográfica:

- Não autorizo foto ou vídeo minha, de meu filho nem dos exames do prontuário  
 Autorizo foto ou vídeo minha, de meu filho e dos exames do prontuário

Sobre a participação em entrevistas:

- Não aceito participar das entrevistas de psicologia  
 Aceito participar das entrevistas de psicologia  
 Não aceito participar das entrevistas de assistência social  
 Aceito participar das entrevistas de assistência social

Sobre a participação na fonoaudiologia

- Não aceito participar das avaliações de fonoaudiologia da pesquisa  
 Aceito participar das avaliações de fonoaudiologia da pesquisa

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Responsável legal do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do Responsável legal: \_\_\_\_\_

Telefones para contato: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Telefones para contato: \_\_\_\_\_



Impressão digital

#### OBSERVAÇÕES:

1- Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin – CEP HIAS. Fone: (85) 3101- 4212. Endereço: Rua Tertuliano Sales 544, Fortaleza-CE. CEP: 60.410-790. E-mail: centrodeestudos@hias.ce.gov.br; de segunda-feira a sexta-feira das 8h às 12h e de 13h às 17h. Esse comitê é integrado por um grupo de pessoas que trabalham para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética.

2 - Esse TCLE foi elaborado respeitando às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 466/12), ora vigentes no Brasil. 3- Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma, será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será entregue a você.