

Caracterização de crianças com microcefalia presumidamente por síndrome congênita do Zika vírus da região oeste de Mato Grosso

Characterization of children with microcephaly presumed by congenital virus zika syndrome from the west region of Mato Grosso

Caracterización de niños con microcefalia presumida por virus congénito del síndrome de zika de la región oeste de Mato Grosso

Recebido: 17/11/2021 | Revisado: 24/11/2021 | Aceito: 25/11/2021 | Publicado: 05/12/2021

Eduardo Baltazar Niesciur Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1113-4392>

Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil

E-mail: eduardo.baltazar@unemat.br

Simone Galli Rocha Bragato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-216X>

Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil

E-mail: simone-galli@hotmail.com

Fabiola Beppu Muniz Ramsdorf

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-5479>

Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil

E-mail: fabiramdsdorf@outlook.com.br

Juliana Ferreira Ura Berlanga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0562-5598>

Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil

E-mail: juliana.urafisio@gmail.com

Resumo

Objetivo: Caracterizar os casos de microcefalia da região oeste de Mato Grosso presumidamente pela síndrome congênita do Zika vírus. **Método:** Estudo descritivo, retrospectivo em desenho longitudinal. Foram incluídos no estudo crianças com microcefalia presumidamente pela síndrome congênita do Zika vírus. As variáveis selecionadas foram o perfil epidemiológico com dados sociodemográficos, monitorização do crescimento por meio da análise da evolução do perímetro cefálico, do comprimento, do peso e do índice de massa corporal. **Resultados:** 12 pacientes foram incluídos no estudo. Cinco crianças nasceram com microcefalia congênita e seis desenvolveram microcefalia pós-natal. O perímetro cefálico evoluiu de forma inadequada apenas no primeiro semestre de vida, onde a taxa foi de 0.72 cm/mês e o ideal é 1.5 cm/mês. As complicações mais encontradas foram paralisia cerebral tetraparética (91.66%), atraso global no desenvolvimento neuropsicomotor (91.66%), epilepsia (58.33%) e síndrome piramidal (50%). Achados pouco observados na literatura e encontrados no estudo foram síndrome de West, dilatação do seio sagital superior e ventrículos laterais únicos. Todos apresentaram alterações no exame de neuroimagem. O mais encontrado foi paquigiria (66.67%), ventriculomegalia (58.34%) e calcificações subcorticais (41.66%). **Conclusão:** O reconhecimento do fenótipo de acometimento da síndrome congênita do Zika vírus ajudará a garantir uma avaliação etiológica apropriada e um acompanhamento multiprofissional contínuo adequado dessas crianças afetadas.

Palavras-chave: Zika vírus; Malformações congênitas; Microcefalia.

Abstract

Objective: To characterize the microcephaly cases in the west region of Mato Grosso presumably by the congenital Zika virus syndrome. **Methods:** It is a descriptive study, retrospective in longitudinal design. The study included children with microcephaly presumably by the congenital Zika virus syndrome. The selected variables were the epidemiological profile with sociodemographic data, growth monitoring by the cephalic perimeter evolution, length, weight and body mass index. **Results:** 12 patients were included in the research. Five children were born with congenital microcephaly and six developed the condition after birth. The cephalic perimeter evolved in an inappropriate way only in the first semester of life, with a growth rate of 0.72 cm/month and being the normal rate 1.5cm/month. The most found complications were tetraparetic cerebral paralysis (91,66%), global delay in neuropsychomotor development (91,66%), epilepsy (58,33%) and pyramidal syndrome (50%). Some findings rarely observed in the literature were found in the research like West syndrome, superior sagittal sinus dilation and single lateral ventricles. All of them presented neuroimaging exam alterations. The most found were pachygyria (66,67%), ventriculomegaly (58,34%) and subcortical calcifications (41,66%). **Conclusions:** The recognition of the onset phenotype in the congenital Zika virus syndrome

will help to ensure an appropriate etiological evaluation and an adequate multi-professional continuous monitoring of these affected children.

Keywords: Zika virus; Congenital malformations; Microcephaly.

Resumen

Objetivo: caracterizar casos de microcefalia en el oeste de Mato Grosso, presuntamente debido al síndrome congénito del virus del Zika. *Método:* Estudio descriptivo, retrospectivo en un diseño longitudinal. Se incluyeron en el estudio niños con microcefalia presuntamente debida al síndrome congénito del virus del Zika. Las variables seleccionadas fueron el perfil epidemiológico con datos sociodemográficos, seguimiento del crecimiento mediante el análisis de la evolución del perímetro cefálico, longitud, peso e índice de masa corporal. *Resultados:* se incluyeron 12 pacientes en el estudio. Cinco niños nacieron con microcefalia congénita y seis desarrollaron microcefalia posnatal. El perímetro cefálico evolucionó de manera inadecuada solo en el primer semestre de vida, donde la tasa fue de 0,72 cm / mes y la ideal es de 1,5 cm / mes. Las complicaciones más frecuentes fueron parálisis cerebral tetraparética (91,66%), retraso global del desarrollo neuropsicomotor (91,66%), epilepsia (58,33%) y síndrome piramidal (50%). Hallazgos poco observados en la literatura y encontrados en el estudio fueron síndrome de West, dilatación del seno sagital superior y ventrículos laterales únicos. Todos mostraron alteraciones en el examen de neuroimagen. Las más frecuentes fueron paquigiria (66,67%), ventriculomegalia (58,34%) y calcificaciones subcorticales (41,66%). *Conclusión:* El reconocimiento del fenotipo de la participación del síndrome congénito del virus del Zika ayudará a garantizar una evaluación etiológica adecuada y un seguimiento multiprofesional continuo apropiado de estos niños afectados.

Palabras clave: Virus zika; Malformaciones congénitas; Microcefalia.

1. Introdução

Em abril de 2015, foram confirmados os primeiros casos de infecções pelo Zika vírus no Brasil, especificamente na região nordeste (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância em Saúde, 2017). Trata-se de uma doença febril aguda, autolimitada e que geralmente não se associa a manifestações mais graves. A sua transmissão ocorre por meio da picada do mosquito *Aedes aegypti*, vetor comum da dengue, Chikungunya e febre amarela urbana. Em outubro do mesmo ano, foi observado um aumento inesperado do número de casos de nascidos vivos com microcefalia, iniciando pelo estado de Pernambuco. Segundo dados obtidos no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), entre 2000 e 2014 a média anual de microcefalia no Brasil foi de 164 novos casos. Contudo, em 2015, foram registrados 1.608 novos casos (Marinho et al., 2016). Dessa forma, com base em informações epidemiológicas, o Ministério da Saúde apontou a relação do Zika vírus (ZIKV) como causa desse aumento nos casos de microcefalia, sendo que em novembro de 2015 declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) (Garcia, 2018).

A microcefalia é uma malformação congênita caracterizada pelo perímetro cefálico abaixo dos parâmetros da normalidade, acompanhada de alterações variadas no sistema nervoso central. Possui diversos fatores predisponentes, que podem ser divididos em fatores ambientais e fatores genéticos. Entre os fatores ambientais, destacam-se hipóxia perinatal, exposição intrauterina à radiação ionizante, abuso de álcool e/ou drogas, fenilcetonúria materna e infecções congênitas causadas pelo grupo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes) e pelo Zika vírus. Entre os fatores genéticos, ressaltam-se as alterações monogênicas, as anomalias cromossômicas e os distúrbios poligênicos (Pinto e Sá, 2013).

O maior coeficiente de microcefalia no Brasil em 2015 ocorreu na região Nordeste, com 139 casos por 100 mil nascidos vivos. O segundo maior coeficiente de prevalência foi observado na região Centro-Oeste, com 31 casos por 100 mil nascidos vivos. Especificamente no estado de Mato Grosso foram notificados 127 casos em 2015 e 225 casos em 2016 (Marinho et al., 2016).

Desde os primeiros estudos realizados durante esse surto de microcefalia, relacionou-se o ZIKV com a sua ocorrência. Atualmente, está comprovado que o ZIKV pode causar uma série de distúrbios neurológicos, incluindo a síndrome de Guillain-Barré em adultos e anormalidades congênitas em recém-nascidos, denominada síndrome congênita do Zika vírus (SCZ). Isso ocorre visto que o ZIKV possui um tropismo para células progenitoras neurais, mas o mecanismo de ação exato ainda não está bem esclarecido (Griffin, 2017). O ZIKV sozinho pode não ser suficiente para causar anormalidades cerebrais congênitas e pode

depende da presença de cofatores ainda não caracterizados (Revez et al., 2017). No entanto, sabe-se que o ZIKV é capaz de cruzar a barreira placentária e invadir o sistema nervoso central (SNC) do feto em desenvolvimento, causando um efeito neuropático direto. Como resultado, ocorre a indução de morte neuronal de células progenitoras indiferenciadas, impedindo a migração e a diferenciação dessas células de modo a prejudicar o crescimento e desenvolvimento do tecido cerebral (Gómez et al., 2016).

A SCZ possui um grande espectro de apresentações clínicas e de alterações no SNC, podendo ocorrer óbito fetal, microcefalia fetal e neonatal, calcificações, atrofia, dilatação ventricular, hipoplasia das estruturas cerebrais e lesões de retina (Gómez et al., 2016). Além disso, no estudo de Petribu et al. (2017), foram relatados casos de hidrocefalia em pacientes com síndrome congênita do ZIKV. Clinicamente, na maioria dos casos, ocorrem alterações motoras e cognitivas. No entanto, a intensidade dessas alterações e a ocorrência de outras complicações dependem da área encefálica afetada e do seu grau de comprometimento (Ribeiro et al., 2018; Aguiar et al., 2021).

Em virtude disso, estudos epidemiológicos podem fornecer informações valiosas para compreender o espectro de acometimento causado pela infecção pelo Zika vírus em crianças, permitindo elaborar potenciais estratégias para minimizar seu impacto durante seu desenvolvimento. Portanto, este estudo teve como objetivo caracterizar os casos de microcefalia da região oeste de Mato Grosso presumidamente pela síndrome congênita do Zika vírus.

2. Metodologia

2.1 Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo em corte longitudinal que foi realizado por meio da análise de prontuários de pacientes que fizeram e/ou fazem acompanhamento no Centro Especializado em Reabilitação (CER) na cidade de Cáceres-MT. Esse, trata-se de ponto de referência para a Rede de Atenção à Saúde da Pessoa com Deficiência e tem a finalidade de realizar diagnósticos e tratamentos de pessoas com deficiência física e intelectual, sendo responsável pelo atendimento dos pacientes provenientes das cidades da região oeste de Mato Grosso.

2.2 População e critérios de inclusão e exclusão na pesquisa

Foram analisados 16 prontuários de pacientes que fizeram pelo menos um atendimento no CER de Cáceres no período entre 2016 e 2020. Foram selecionadas, segundo os critérios de inclusão, crianças com microcefalia presumidamente por Zika vírus. Foram excluídos do estudo os pacientes que tinham dados insuficientes e inconclusivos ou aqueles que apresentaram outra condição clínica que justifique a microcefalia.

Foram classificadas como portadoras de microcefalia as crianças com circunferência occipitofrontal superior a dois desvios padrões abaixo da média para a idade e sexo, com base na definição da Organização Mundial de Saúde. Para definição dos casos como presumidos por infecção pelo ZIKV, foram considerados os seguintes critérios: RT-PCR materno ou neonato positivo; sorologia positiva para ZIKV; manifestações clínicas sugestivas de infecção pelo ZIKV durante a gestação com sorologias negativas para outras infecções do grupo STORCH; ou achados de neuroimagem sugestivos de síndrome congênita do ZIKV.

As manifestações clínicas sugestivas de infecção pelo ZIKV e os achados de neuroimagem sugestivos de SCZ foram estabelecidos por meio de evidências científicas disponíveis, sendo assim definidas: a) manifestações clínicas: exantema associado a febre, artralgia ou prurido; b) achados de neuroimagem: alterações ventriculares, calcificações subcorticais ou sinais de alteração de fossa posterior (hipoplasia de cerebelo, agenesia, hipoplasia ou disgenesia de corpo caloso).

2.3 Variáveis de interesse

Quanto as variáveis selecionadas em relação ao perfil epidemiológico foram contempladas variáveis sociodemográficas (sexo, idade, município de residência e etnia). Além disso, foi realizada a monitorização do crescimento por meio da análise da evolução do perímetro cefálico (PC), do comprimento, do peso e do índice de massa corporal (IMC) relativa a idade. Essas medidas foram realizadas ao nascimento, de dois em dois meses no primeiro ano de vida e semestralmente no segundo ano de vida. Por fim, foram coletadas as informações referentes as manifestações clínicas, sequelas e alterações cerebrais encontradas nos exames de neuroimagem.

2.4 Análise estatística

Foi realizado tratamento estatístico descritivo dos dados com as variáveis numéricas com uma medida de tendência central (média) e com uma medida de dispersão (desvio padrão - DP).

2.5 Aspectos éticos

Essas ações em pesquisa foram vinculadas ao projeto de pesquisa “Estudo de recém-nascidos de mães com suspeita e/ou confirmação de infecção por Zika vírus na região do Alto Pantanal”, com parecer aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado de Mato Grosso de número 2.575.647.

3. Resultados

3.1 Descrição da amostra

Um total de 12 de pacientes foram incluídos no estudo, sendo assim, 4 foram excluídos. Desses excluídos, 1 não possuía dados suficientes no prontuário e 3 tinham evidências de outra condição clínica que justificasse a microcefalia (1 com sorologia positiva para citomegalovírus e 2 com achados de imagem que evidenciaram a presença de lesão hipóxica-isquêmica).

A média de idade foi de 3 anos e 10 meses (DP: 0.69) e variou entre 2 anos e 6 meses à 4 anos e 5 meses. Em relação ao sexo, 58.33% dos indivíduos foram do sexo feminino e 41.67% masculino. Houve apenas pacientes brancos e pardos, com proporção de 50% para cada. O município de residência da amostra é 6 em Cáceres-MT, 2 em Mirassol D'Oeste-MT, 1 em São José dos Quatro Marcos-MT, 1 em Comodoro-MT, 1 em Lambari D'Oeste-MT e 1 em Pontes e Lacerda-MT. O desfecho com óbito ocorreu em 1 paciente, caracterizando taxa de mortalidade de 8,33%.

Sobre o grau de escolaridade das mães, predominou ensino fundamental incompleto, ensino médio incompleto e ensino médio completo (n=3 para cada). Em relação ao exame diagnóstico padrão-ouro, duas crianças realizaram o RT-PCR no soro, com ambos resultados negativos, no entanto, o exame foi realizado após o primeiro ano de vida.

3.2 Monitorização do crescimento e perímetro cefálico

Em relação ao perímetro cefálico, ao nascimento 7 pacientes tinham medidas dentro dos limites da normalidade. Desses, 6 evoluíram com microcefalia pós-natal, sendo que 3 apresentaram microcefalia grave (escore Z menor que -3) e 3 microcefalia leve (escore Z entre -2 e -3). Uma criança não desenvolveu microcefalia, porém só tinham dados do perímetro cefálico com 18 e 24 meses, sendo essas medidas limítrofes conforme as curvas da OMS. A microcefalia congênita estava presente em 5 crianças, sendo que 4 eram microcefalia grave e uma microcefalia leve que evoluiu para grave aos 2 meses vida.

Oito mães tiveram diagnóstico confirmado ou suspeita de infecção por ZIKV durante a gestação. Ocorreu um caso de infecção 3 meses antes da gestação, sendo que o recém-nascido (RN) apresentou microcefalia grave. Infecção durante o 1º trimestre ocorreu em cinco gestantes, sendo que duas tiveram RN com microcefalia grave, duas com RN que evoluiu com microcefalia leve ao longo do primeiro ano de vida e uma com RN que não desenvolveu microcefalia. Infecção durante o 2º

trimestre ocorreu em uma mulher e resultou em feto com PC normal ao nascimento e microcefalia leve aos dois anos de vida. Infecção no 3º trimestre ocorreu em uma gestante e culminou em RN com microcefalia grave.

Na Tabela 1 está a descrição da média e do desvio padrão do PC por sexo ao longo dos dois primeiros anos de vida. A velocidade de crescimento do PC das crianças do estudo foi de 0.72 cm/mês no primeiro semestre de vida, 0.82 cm/mês no segundo semestre e 0.19 cm/mês no segundo ano de vida.

Tabela 1. Perímetro cefálico conforme sexo e idade.

Idade	Masculino	Feminino
	PC (cm) Média ± DP	PC (cm) Média ± DP
Ao nascimento	30.5 ± 1.93	30 ± 2.76
2 meses	32.9 ± 2.32	33 ± 4.60
4 meses	33.12 ± 0.85	34.37 ± 4.75
6 meses	34 ± 0.86	34.8 ± 4.88
8 meses	35 ± 0.25	35.4 ± 5.4
10 meses	37.62 ± 2.92	35.5 ± 5.8
12 meses	37.5 ± 0.70	40.66 ± 1.6
18 meses	39.37 ± 3.45	41.12 ± 4.09
24 meses	41 ± 3.77	42.08 ± 3.32

PC: perímetro cefálico. DP: desvio padrão. Dados expostos quanto a média do PC por sexo e idade, bem como o DP. O PC foi maior no sexo masculino ao nascimento, porém nas medidas subsequentes apenas aos 10 meses de vida obteve média maior do que o sexo feminino. Fonte: Autores.

Quanto aos dados do crescimento, três RN apresentaram peso e comprimento abaixo do esperado ao nascimento, segundo as curvas do estudo *Intergrowth* (Papageorghiou et al., 2018). Ao longo dos dois primeiros anos de vida, seis crianças tiveram pelo menos uma medida da estatura abaixo do esperado para a idade e sete com o peso abaixo do esperado, segundo as curvas da OMS. O IMC estava abaixo do esperado ao nascimento em um RN, sendo que oito apresentaram algum valor abaixo durante o estudo. Apenas uma criança obteve todas as medidas de peso, comprimento e IMC realizadas durante o estudo abaixo do esperado para a idade.

3.3 Manifestações e complicações

Em relação aos achados ao exame físico e anamnese o mais comum foi a microcefalia, presente em 91.66% (n=11) dos pacientes. Um recém-nascido (8.34%) apresentou quadro de hidrocefalia. Ademais, paralisia cerebral tetraparética e atraso global no desenvolvimento neuropsicomotor também foram observados em 91.66% dos indivíduos.

Foi encontrado a presença de síndrome piramidal em metade dos pacientes, sendo caracterizada por hipertonia (50%), hiperreflexia (50%), espasticidade (50%), sinal de Babinski positivo (50%) e presença de clônus (25%). Outros sinais descritos são hipotonia (50%), hiporreflexia (8.34%) e desproporção craniofacial (25%). Houve casos em que se associou hipertonia apendicular e hipotonia axial (25%).

Além disso, ocorreram alterações musculoesqueléticas, sendo elas encurtamento de membro inferior, pé plano valgo bilateral e genu varo, na proporção de 8.34% para cada um dos achados. Também foram observadas alterações de nervos

cranianos em 16.67%, sendo reflexo pupilar pouco reagente, estrabismo e nistagmo vertical. Quadro de epilepsia estava presente em 58.33%, sendo que um desses recém-nascidos tinham o diagnóstico de síndrome de West.

Em relação a alterações auditivas, foi realizado o Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (PEATE) em 10 pacientes. Todos eles tiveram alterações de vias auditivas centrais e um teve associação com alteração retrociliar no ouvido esquerdo. Por fim, escoliose (25%), disfagia grave com uso de via alternativa de alimentação (8.34%) e dilatação de seio sagital superior (8.34%) também foram encontradas.

3.4 Alterações nos exames de neuroimagem

Todos os pacientes do estudo realizaram algum exame de imagem do crânio, sendo que 6 realizaram ressonância magnética, 4 submeteram-se a tomografia computadorizada e 2 a ultrassonografia transfontanela. Os 12 pacientes apresentaram alguma alteração ao exame. O achado mais encontrado foi a redução do diâmetro craniano, associado a redução do volume cerebral, ou seja, microcefalia (91.66%). Outras alterações frequentes foram a ventriculomegalia (58.34%) e a presença de calcificações (41.66%). Em relação a ventriculomegalia em sua maioria foram supratentoriais. As calcificações foram em sua totalidade subcorticais, principalmente nos lobos frontal e parietal bilateralmente.

Quanto as anormalidades do córtex cerebral a mais encontrada foi a paquigiria, presente em 8 pacientes (66.67%), seguida pela agiria evidenciada em 2 pacientes (16.67%). Paquigiria essa difusa e localizada, principalmente, em lobos frontais, parietais e temporais. Comprometimento do corpo caloso ocorreu em 5 pacientes, sendo a hipoplasia de corpo caloso encontrada em 33.33% e a agenesia de corpo caloso em 8.34%. Desproporção craniofacial (33.33%), craniossinostose (33.33%), afilamento da substância branca periventricular (16.67%) e displasia cortical (8.34%) também foram alterações evidenciadas.

Ademais, houveram achados referentes a fossa posterior. Hemisférios cerebelares e estruturas do tronco encefálico com volume reduzido foi evidente em 25% e 8.34% dos casos, respectivamente. Ainda referente ao tronco encefálico houve hipoplasia da ponte em 16.67% e mesencéfalo dismórfico em 8.34% dos indivíduos. Displasia cerebelar teve frequência de 8.34%. Por fim, foram encontrados achados atípicos como hidrocefalia, ventrículos laterais únicos e dilatação do seio sagital superior (8.34% para cada).

As limitações deste estudo incluem a ausência de testes para infecção pelo ZIKV, bem como a descrição incompleta de toda a gama de anomalias na maioria dos bebês relatados nos prontuários. O diagnóstico padrão-ouro (RT-PCR) foi realizado em apenas duas crianças do estudo, porém fora do período de maior sensibilidade do teste. Tal período, é de 8 dias após o início dos sintomas para amostra de urina e 5 dias para amostra de soro. (Oliveira et al., [s.d.]) Para recém-nascido com suspeita de infecção congênita pelo ZIKV, o Ministério da Saúde (MS) recomenda a coleta de amostra de sangue materno, sangue do cordão umbilical, líquido do recém-nascido e fragmentos de placenta, tudo isso no momento do parto (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância em Saúde, 2017). Contudo, nas crianças do estudo que realizaram o exame, a coleta foi executada após o primeiro ano de vida, diminuindo drasticamente a sensibilidade do exame, podendo explicar o resultado negativo para ambos os pacientes.

4. Discussão

A não realização do exame padrão-ouro em tempo oportuno nos pacientes do estudo foi devido a não disponibilidade do exame na região nesse período. Todavia, foram ofertados exames de triagem neonatal para outras infecções congênitas, além de exames de neuroimagem. Dessa forma, foi possível realizar um diagnóstico com achados clínicos e de imagem associados a dados epidemiológicos da região, onde foi verificado elevada taxa de incidência de infecção pelo ZIKV no período das gestações.

Com relação aos dados obstétricos, as crianças a termo predominaram entre os casos. O momento mais comum da infecção pelo ZIKV, conforme determinado pelos sintomas maternos, foi o primeiro trimestre de gestação, mas houveram mães com infecção no segundo e terceiro trimestre. Isso pode ser explicado pelo fato de que o primeiro trimestre é o momento em que

o feto está mais suscetível a alterações cerebrais, por se tratar da fase de formação fetal (Musso & Gubler, 2016). Além disso, o PC ao nascimento possui escore Z menor nas infecções no início da gestação, visto que o crescimento craniano ocorre em grande parte até 30 semanas (França et al., 2016). Contudo, há tropismo do ZIKV pelas células do SNC em todos os estágios de desenvolvimento, o que pode ser demonstrado nas mães que a infecção foi tardia e o RN nasceu com PC normal, mas com outras anomalias cerebrais graves e desenvolveram microcefalia pós-natal. Isso levanta a possibilidade de que a infecção em RN também possa cursar com danos neurológicos.

Referente aos dados antropométricos ao longo dos dois primeiros anos de vida, cerca de 50% das crianças apresentaram pelo menos uma medida do peso e comprimento abaixo do esperado para a idade. Pode-se relacionar esse fato a disfagia (Prata-Barbosa et al., 2019), leve a moderada encontrada em todas as crianças do estudo. No entanto, fatores sociais e nutricionais também são determinantes.

Já em vista do acompanhamento longitudinal do PC, a taxa de crescimento no primeiro semestre de vida foi de 0.72 cm/mês, 0.82 cm/mês no segundo semestre e 2.32 cm ao decorrer do segundo ano de vida. Segundo parâmetros do MS, essa taxa de crescimento estava reduzida apenas nos primeiros seis meses de vida, onde a velocidade normal é de 1.5 cm/mês. Isso explica o desenvolvimento de microcefalia pós-natal nas crianças com PC normal ao nascimento. Além disso, reforça a possibilidade de que infecções pós-natais possam cursar com acometimento neurológico.

Ainda referente aos dados do PC, as crianças que desenvolveram ou apresentaram ao nascimento microcefalia grave possuem um dano do SNC mais amplo, tanto em relação a manifestações clínicas quanto aos achados de imagem. Síndrome piramidal, calcificações subcorticais difusas e ventriculomegalia importante estão presentes na grande maioria dessas crianças (Larrandaburu et al., 2017). O espectro de acometimento mais brando está relacionado aos pacientes com microcefalia leve.

Esse dano ao SNC observado com a infecção pré-natal por ZIKV é provavelmente devido à lesão celular direta, pois o RNA do ZIKV e o vírus vivo foram identificados no tecido cerebral de bebês com microcefalia. Esses achados apoiam a lesão direta das células neurais, onde o ZIKV induz a interrupção do ciclo celular e a morte celular por apoptose e/ou autofagia, perturbando a proliferação, a migração e a sobrevivência das células neurais durante períodos críticos do desenvolvimento cerebral. Além disso, vários outros tipos de células, incluindo astrócitos, células endoteliais e microglia, também podem ser alvos do ZIKV (Melo et al., 2016; Zorrilla et al., 2017). Krenn et al. (2021) realizou um estudo em laboratório utilizando organoides do cérebro humano para estudar os efeitos da infecção pelo ZIKV e, descobriu, que o vírus se replica de maneira eficiente nesses organoides, atenuando o seu crescimento e causando a morte celular, o que corrobora com os achados citados anteriormente.

Dentro desse espectro de acometimento, o mais encontrado foi a microcefalia, paralisia cerebral tetraparética e atraso global no desenvolvimento neuropsicomotor. A paralisia cerebral do tipo tetraparética representa a forma clínica mais grave das paralisias cerebrais. Em sua maioria, as crianças apresentam retardo mental, crises convulsivas e grave comprometimento motor. Esse comprometimento motor foi manifestado, principalmente, por síndrome piramidal, estando de acordo com estudos anteriores sobre SCZ (Ribeiro et al., 2018; Parra-Saavedra et al., 2017).

Além disso, o conjunto das manifestações da paralisia cerebral tetraparética é considerado fator de risco para distúrbios alimentares, pois leva a alteração motora da dinâmica orofaríngea, falta de compreensão do contexto alimentar e dificuldade na ação motora voluntária da fase oral, podendo alterar a sequencialização da fase faríngea (Del Campo et al., 2017). Isso explica a ocorrência de disfagia em diversos graus (do leve ao grave) em todas as crianças do estudo.

Quanto ao sistema musculoesquelético, uma pequena proporção apresentou alguma alteração. Contudo, não ocorreu artrogrípese, que conforme observado em outros estudos, como de Linden et al. (2016) e Pastrana et al. (2019), é a manifestação musculoesquelética mais comum nesses pacientes. Tal condição está associada a danos cerebrais mais graves e maiores chances de hipoplasia de cerebelo (Almeida et al., 2019), embora esse achado tenha sido encontrado em crianças do estudo, mesmo sem artrogrípese.

Almeida et al. (2019) realizou um exame de perda de audição por meio de emissões otoacústicas, o qual mostrou que quase 1/3 dos neonatos com SCZ são potencialmente deficientes auditivos e no estudo de Mitsikas et al. (2021) de 143 crianças submetidas ao exame, 30 tiveram resultado alterado. Já nos RN desse estudo essa prevalência foi ainda maior, sendo encontrado alterações nas vias centrais em todos os pacientes e um deles teve associação com alteração retrociliar. Pouco se sabe sobre o espectro dessas alterações ou sua patogênese e prognóstico. Além disso, alguns autores sugerem que não é necessário a realização de avaliações subsequentes na presença de PEATE neonatal normal (Barbosa et al., 2019). No entanto, uma pequena proporção dos RN apresentou exame inicial normal, sendo realizado segmento com exame posterior sugerindo alterações nas vias centrais. Sendo assim, é evidente a necessidade de estudos longitudinais com populações maiores para a determinação de diretrizes para o correto atendimento dessas crianças.

Visto isso, é evidente que todas as 12 crianças do estudo apresentaram algum dano ao SNC, o que foi evidenciado por alterações aos exames de imagem. O achado mais encontrado foi a paquigiria, dado em desacordo com a literatura existente (Petribu et al., 2017; Soares de Oliveira-Szejnfeld et al., 2016), visto que as calcificações e a ventriculomegalia estão a frente da paquigiria na maioria dos estudos. No entanto, calcificações subcorticais e ventriculomegalia supratentorial também foram alterações bastante comuns, sendo que a sua localização corrobora com dados existentes na literatura. As calcificações subcorticais características da SCZ diferem do citomegalovírus que leva a calcificações periventriculares. Tais calcificações são provavelmente relacionadas à morte celular. Uma observação a ser feita é a ausência de calcificações na fossa posterior. Petribu et al. (2017) relata que o tronco encefálico e o cerebelo são o quarto e o quinto locais com maior incidência de calcificações, respectivamente (Pierson & Diamond, 2018; Moore et al., 2017).

Uma criança apresentou quadro de hidrocefalia, diagnóstico realizado com 1 ano e 3 meses de vida, no entanto, o PC permaneceu abaixo do esperado. Tal achado ocorre com menor frequência, embora também tenha sido descrito no estudo de Petribu et al. (2017). A fisiopatologia da hidrocefalia na SCZ pode ser explicada por danos ao sistema vascular cerebral, especialmente no componente venoso, levando à trombose venosa cerebral e hipertensão venosa cerebral durante o desenvolvimento intrauterino, que continua após o nascimento. Essa hipertensão venosa crônica leva a progressão para hidrocefalia em 10 a 12 meses de vida em média. Segundo Linden et al. (2016), a hidrocefalia surge de forma silenciosa, conforme a criança do estudo. Portanto, é recomendado a realização de um exame de imagem cerebral entre 10 e 12 meses de idade para acompanhamento (Petribu et al., 2017; Vanessa et al., 2017).

Tronco encefálico afilado foi observado em três bebês, geralmente esse achado está relacionado a casos mais graves, tornando impossível para o feto respirar normalmente ao nascer, com a morte ocorrendo em poucas horas (Melo et al., 2016). No entanto, nenhuma das três crianças tiveram problemas relacionados a insuficiência respiratória, mas uma delas veio a óbito com 1 ano e 7 meses de idade. Essa, apresentava grave comprometimento do crescimento e, aos exames de imagem, apresentava dilatação do seio sagital superior e ventrículos laterais únicos. Tais alterações não são descritas na literatura relacionadas a casos de SCZ, sendo necessário a realização de mais estudos para definir se a SCZ pode levar a essas patologias e quais são os mecanismos fisiopatológicos para isso.

5. Conclusão

As infecções recentes pelo ZIKV no mundo destacaram sua importância epidemiológica e a doença ganhou importância internacional em consequência, principalmente, de suas complicações em recém-nascidos. Programas de vigilância para controle adequado dos vetores do vírus são necessários para minimizar surtos futuros. Além disso, apesar de os efeitos causados pela infecção congênita ainda não serem totalmente determinados, há um fenótipo distinto bem característico da síndrome congênita do Zika vírus. Esse fenótipo inclui microcefalia grave, córtex cerebral com volume reduzido, calcificações subcorticais, hipertonia marcada por sintomas decorrentes de uma síndrome piramidal e podendo ocorrer em alguns casos contraturas

congênitas. O reconhecimento desse fenótipo ajudará a garantir uma avaliação etiológica apropriada e um acompanhamento multiprofissional contínuo adequado das crianças afetadas. Para isso, é evidente a necessidade da realização de outros estudos com a finalidade de compreendermos todas essas características, como pesquisas correlacionando os achados de imagem e as manifestações clínicas, juntamente com o prognóstico desses pacientes. Pesquisas sobre os mecanismos fisiopatológicos dessas alterações ajudariam a aperfeiçoar as medidas terapêuticas, visando uma intervenção contínua e eficiente, aumentando a qualidade de vida dos pacientes portadores da SCZ.

Referências

- Aguiar, L. R., Frias, P. G. d., Quinino, L. R. d. M., & Miranda-Filho, D. d. B. (2021). Avaliação da implantação da resposta à emergência de saúde pública de microcefalia no Estado de Pernambuco, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(8).
- Almeida, I. M. L. M. d., Ramos, C. V., Rodrigues, D. C., Sousa, A. C. d., Nascimento, M. d. L. C. A. P. C. d., Silva, M. V. B. d., Batista, F. M. A., Santos, J. P. d., Oliveira, R. S. d., Soares, F. A. d. F., Xavier, S. C. d. C., & Carvalho-Costa, F. A. (2019). Clinical and epidemiological aspects of microcephaly in the state of Piauí, northeastern Brazil, 2015–2016. *Jornal de Pediatria*, 95(4), 466–474.
- Barbosa, M. H. d. M., Magalhães-Barbosa, M. C. d., Robaina, J. R., Prata-Barbosa, A., Lima, M. A. d. M. T. d., & Cunha, A. J. L. A. d. (2019). Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 85(5), 642–663.
- Del Campo, M., Feitosa, I. M. L., Ribeiro, E. M., Horovitz, D. D. G., Pessoa, A. L. S., França, G. V. A., García-Alix, A., Doriquí, M. J. R., Wanderley, H. Y. C., Sanseverino, M. V. T., Neri, J. I. C. F., Pina-Neto, J. M., Santos, E. S., Verçosa, I., Cernach, M. C. S. P., Medeiros, P. F. V., Kerbage, S. C., Silva, A. A., van der Linden, V., ... on behalf of Zika Embryopathy Task Force-Brazilian Society of Medical Genetics ZETF-SBGM. (2017). The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(4), 841–857.
- França, G. V. A., Schuler-Faccini, L., Oliveira, W. K., Henriques, C. M. P., Carmo, E. H., Pedi, V. D., Nunes, M. L., Castro, M. C., Serruya, S., Silveira, M. F., Barros, F. C., & Victora, C. G. (2016). Congenital Zika virus syndrome in Brazil: A case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*, 388(10047), 891–897.
- Garcia, L. P. (2018). Epidemia do vírus Zika e microcefalia no brasil: emergência, evolução e enfrentamento. *Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA*. ISSN 1415-4765.
- Gómez, L. A., Montoya, G., Rivera, H. M., & Hernández, J. C. (2016). Características de la estructura molecular de las proteínas e del virus Zika y E1 del virus de la rubéola. Posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso. *Rev Biomédica*, 37, 0120-4157.
- Griffin, D. E. (2017). Why are neurons susceptible to Zika virus? *Rev Science*, 357(6346), 33–34.
- Krenn, V., Bosone, C., Burkard, T. R., Spanier, J., Kalinke, U., Calistri, A., Salata, C., Rilo Christoff, R., Pestana Garcez, P., Mirazimi, A., & Knoblich, J. A. (2021). Organoid modeling of Zika and herpes simplex virus 1 infections reveals virus-specific responses leading to microcephaly. *Cell Stem Cell*, 28(8), 1362–1379.e7.
- Larrandaburu, M., Vianna, F. S., Anjos-daSilva, A., Sanseverino, M. T., & Schuler-Faccini, L. (2017). Zika virus infection and congenital anomalies in the Americas: Opportunities for regional action. *Rev Panamericana de Salud Pública*, 1–8.
- Marinho, F., Araújo, V. E. M. d., Porto, D. L., Ferreira, H. L., Coelho, M. R. S., Lecca, R. C. R., Oliveira, H. d., Poncioni, I. P. d. A., Maranhão, M. H. N., Mendes, Y. M. M. B. e., Fernandes, R. M., Lima, R. B. d., Rabello, D. d. L., Marinho, F., Araújo, V. E. M. d., Porto, D. L., Ferreira, H. L., Coelho, M. R. S., Lecca, R. C. R., ... Rabello, D. d. L. (2016). Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. *Rev Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 25(4), 701–712.
- Melo, A. S. de O., Aguiar, R. S., Amorim, M. M. R., Arruda, M. B., Melo, F. de O., Ribeiro, S. T. C., Batista, A. G. M., Ferreira, T., dos Santos, M. P., Sampaio, V. V., Moura, S. R. M., Rabello, L. P., Gonzaga, C. E., Malinger, G., Ximenes, R., de Oliveira-Szejnfeld, P. S., Tovar-Moll, F., Chimelli, L., Silveira, P. P., Tanuri, A. (2016). Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurology*, 73(12), 1407.
- Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde (2017). *Vírus Zika no Brasil – A resposta do SUS*. 1. ed. Brasília: Editora MS – OS 2017/0227. 135 p. ISBN 978-85-334-2482-1.
- Mitsikas, D., Gabrani, C., Giannakou, K., & Lamnisis, D. (2021). Intrauterine exposure to Zika virus and hearing loss within the first few years of life: A systematic literature review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 147, 110801.
- Moore, C. A., Staples, J. E., Dobyns, W. B., Pessoa, A., Ventura, C. V., Fonseca, E. B. da, Ribeiro, E. M., Ventura, L. O., Neto, N. N., Arena, J. F., & Rasmussen, S. A. (2017). Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatrics*, 171(3), 288–295.
- Musso, D., & Gubler, D. J. (2016). Zika Virus. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(3), 487–524.
- Papageorghiou, A. T., Kennedy, S. H., Salomon, L. J., Altman, D. G., Ohuma, E. O., Stones, W., Gravett, M. G., Barros, F. C., Victora, C., Purwar, M., Jaffer, Y., Noble, J. A., Bertino, E., Pang, R., Cheikh Ismail, L., Lambert, A., Bhutta, Z. A., & Villar, J. (2018). The INTERGROWTH-21 st fetal growth standards: Toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2), S630–S640.
- Parra-Saavedra, M., Reefhuis, J., Piraquive, J. P., Gilboa, S. M., Badell, M. L., Moore, C. A., Mercado, M., Valencia, D., Jamieson, D. J., Beltran, M., Sanz-Cortes, M., Rivera-Casas, A. M., Yopez, M., Parra, G., Ospina Martinez, M., & Honein, M. A. (2017). Serial Head and Brain Imaging of 17 Fetuses With Confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America. *Obstetrics & Gynecology*, 130(1), 207–212.

- Pastrana, A., Albarracín, M., Hoffmann, M., Delturco, G., López, R., Gil, R., Guzmán, A., Del Barco, M., & Espeche, A. (2019). Síndrome de Zika congénito en la Argentina: Presentación de dos casos clínicos. *Arch Argent Pediatr*, *117*(6), e635–e639.
- Petribu, N. C. de L., Aragao, M. de F. V., van der Linden, V., Parizel, P., Jungmann, P., Araújo, L., Abath, M., Fernandes, A., Brainer-Lima, A., Holanda, A., Mello, R., Sarteschi, C., & Duarte, M. do C. M. B. (2017). Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: Case series study. *BMJ*, j4188.
- Pierson, T. C., & Diamond, M. S. (2018). The emergence of Zika virus and its new clinical syndromes. *Nature*, *560*(7720), 573–581.
- Pinto e Sá, L. M. S. d. M. (2013). *Intervenção Precoce e Microcefalia: Estratégias de Intervenção Eficazes* [Dissertação de mestrado, Escola Superior de Educação João de Deus].
- Prata-Barbosa, A., Martins, M. M., Guastavino, A. B., & Cunha, A. J. L. A. da. (2019). Effects of Zika infection on growth. *Jornal de Pediatria*, *95*, 30–41.
- Revez, L., Haby, M. M., Martínez-Vega, R., Pinzón-Flores, C. E., Elias, V., Smith, E., Pinart, M., Broutet, N., Becerra-Posada, F., Aldighieri, S., & Van Kerkhove, M. D. (2017). Risk of bias and confounding of observational studies of Zika virus infection: A scoping review of research protocols. *Plos one*, *12*(7), 0180-220.
- Ribeiro, I. G., Andrade, M. R. de, Silva, J. de M., Silva, Z. M., Costa, M. A. de O., Vieira, M. A. da C. e S., Batista, F. M. de A., Guimarães, H., Wada, M. Y., & Saad, E. (2018). Microcefalia no Piauí, Brasil: Estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. *Rev Epidemiologia e Serviços de Saúde*, *27*(1).
- Soares de Oliveira-Szejnfeld, P., Levine, D., Melo, A. S. de O., Amorim, M. M. R., Batista, A. G. M., Chimelli, L., Tanuri, A., Aguiar, R. S., Malinger, G., Ximenes, R., Robertson, R., Szejnfeld, J., & Tovar-Moll, F. (2016). Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology*, *281*(1), 203–218.
- Linden, V. V. D., Filho, E. L. R., Lins, O. G., van der Linden, A., Aragão, M. de F. V. V., Brainer-Lima, A. M., Cruz, D. D. C. S., Rocha, M. A. W., Sobral da Silva, P. F., Carvalho, M. D. C. G., do Amaral, F. J., Gomes, J. A., Ribeiro de Medeiros, I. C., Ventura, C. V., & Ramos, R. C. (2016). Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: Retrospective case series study. *BMJ*, 3899.
- Vanessa, V. D. L., Eptacio, L. R. F., & Ana, V. D. L. (2017). Congenital Zika Syndrome: Clinical Aspects. *Springer International Publishing, Zika Focus, First*, 33–45.
- Zorrilla, C. D., García García, I., García Frago, L., & De La Vega, A. (2017). Zika Virus Infection in Pregnancy: Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. *The Journal of Infectious Diseases*, *216*(10), S891–S896.