

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAUDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

SARA KVITKO DE MOURA

**AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DE CRIANÇAS MICROCEFÁLICAS
COM SÍNDROME DA ZIKA E INFECÇÃO CONGÊNITA POR
CITOMEGALOVIRUS**
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2021

SARA KVITKO DE MOURA

**AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DE CRIANÇAS MICROCEFÁLICAS
COM SÍNDROME DA ZIKA E INFECÇÃO CONGÊNITA POR
CITOMEGALOVIRUS**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Professora Dra. Lavinia Schuler-Faccini

Coorientadora: Professora Dra. Luciana Friedrich

Porto Alegre, Brasil

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Kvitko de Moura, Sara
AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DE CRIANÇAS MICROCEFÁLICAS
COM SÍNDROME DA ZIKA E INFECÇÃO CÔNGÊNITA POR
CITOMEGALOVIRUS / Sara Kvitko de Moura. -- 2021.
91 f.
Orientadora: Lavinia Schuler-Faccini.

Coorientadora: Luciana Friedrich.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Zika Vírus. 2. Citomegalovirus. 3. Microcefalia.
4. Epilpesia. 5. Paralisia Cerebral. I.
Schuler-Faccini, Lavinia, orient. II. Friedrich,
Luciana, coorient. III. Título.

SARA KVITKO DE MOURA

**AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DE CRIANÇAS MICROCEFÁLICAS COM
SÍNDROME DA ZIKA E INFECÇÃO CONGÊNITA POR CITOMEGALOVIRUS**

A apresentação dessa dissertação é requisito parcial para título de Mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof^a Dra. Lavinia Schuler-Faccini

Coorientadora: Professora Dra. Luciana Friedrich

Porto Alegre, 12 de julho de 2021

BANCA EXAMINADORA:

Lavinia Schuler-Faccini - Doutora em Genética e Biologia Molecular
UFRGS

Clarissa Gutiérrez Carvalho - Doutora pelo PPG da Saúde da Criança
UFRGS

Lygia Ohlweiler - Doutora pelo PPG da Saúde da Criança
UFRGS

Maria Teresa Vieira Sanseverino - Doutora pelo PPG da Saúde da Criança
UFRGS

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, Prof^a. Dra. Lavinia Schuler-Faccini pela oportunidade de participar do Ambulatório de Microcefalia, pelas orientações, pelos ensinamentos obtidos ao longo desses anos e por ser um exemplo de que conhecimento técnico e empatia podem caminhar juntos.

Agradeço a minha coorientadora Prof^a Dra. Luciana Friedrich pela colaboração neste trabalho e pelas inúmeras sugestões que tanto acrescentaram nesta trajetória.

Agradeço a Dra. Fernanda Diffini Santa Maria pela companhia e por dividir conhecimentos de sua área de atuação.

Em particular agradeço a minha mãe e a minha irmã por sempre acreditarem no meu potencial e por serem meu ponto de apoio nos momentos de incerteza.

Aos meus amigos, agradeço por tornarem esta trajetória mais leve.

E por fim, agradeço aos pacientes que aceitaram participar deste estudo e tornaram ainda maior o meu encanto pela Neurologia Pediátrica.

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus Zika foi considerada uma doença benigna até outubro de 2015, quando se detectou um aumento no número de neonatos nascidos com microcefalia. A associação entre a infecção pré-natal pelo vírus Zika e distúrbios do sistema nervoso central está bem estabelecida, sendo descrita a síndrome congênita associada ao vírus Zika (SCZ). No entanto, a evolução neurológica dessas crianças ainda é objeto de estudo. Sabe-se que as crianças com SCZ, além do atraso grave no desenvolvimento motor, frequentemente apresentam epilepsia e outros distúrbios neurológicos importantes. O principal diagnóstico diferencial é o citomegalovírus (CMV). **Objetivo:** Contribuir na descrição do acometimento neurológico de pacientes microcefálicos com infecção congênita pelo vírus Zika ou CMV. **Metodologia:** Foram coletados dados a partir do prontuário dos pacientes microcefálicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com data de nascimento a partir do ano de 2016, e com diagnóstico de infecção congênita confirmada ou presumida. Os dados pesquisados foram: tipo de infecção congênita, perímetro cefálico ao nascimento, presença de epilepsia, tipos de crises epiléticas, tratamento por mono ou politerapia, padrão eletroencefalográfico, exame físico neurológico e avaliação do desenvolvimento motor grosso. **Resultados:** Foram incluídas 21 crianças microcefálicas com as seguintes síndromes infecciosas congênicas: 9 por citomegalovírus (43%), 6 por vírus Zika (29%) e 6 por infecção presumida por Zika vírus (29%). Destas, 13 (62%) apresentavam diagnóstico de epilepsia, todas com crises generalizadas e 9 (69%) em uso de politerapia. Todas também apresentavam ritmos de base desorganizados e assimétricos. Quanto à atividade epileptiforme, cinco apresentaram atividade multifocal, quatro apresentaram atividade generalizada. Apenas uma apresentou atividade focal, e três apresentaram hipsarritmia. Todos os pacientes realizaram neuroimagem (1 ecografia transfontanelar, 13 tomografia computadorizada e 7 ressonância magnética): 12 (57%) apresentavam calcificações e 5 (24%) hidrocefalia. No exame neurológico, 17 (81%) apresentavam tônus axial diminuído e apendicular aumentado. Os reflexos miotáticos fásicos estavam aumentados em 16 (76%). Crianças com menor perímetro cefálico apresentaram maior comprometimento motor e gravidade da epilepsia. Não houve diferença na frequência de epilepsia entre as crianças com SCZ e CMV. **Conclusão:** A epilepsia se confirma como uma das mais importantes complicações das infecções congênicas por SZC e CMV. Nosso estudo reforça a importância dos exames de imagem e eletroencefalográficos nas crianças nascidas com microcefalia e suspeita de infecção congênita.

Palavras-chave: Zika vírus. Citomegalovirus. Epilepsia. Infecção congênita. Microcefalia.

ABSTRACT

Introduction: The infection caused by the Zika Virus was considered a benign disease until October 2015 when a new increase in the number of newborns with microcephaly had been detected. The association between the virus prenatal infection and central nervous system disorders has been well established and it has been described as the Congenital Syndrome Associated to the Zika Virus (CSZ). However, the neurological development in those patients is still an object of study. It is already known that children developing CSZ, beyond having a severe delay in motor development, could often develop epilepsy besides other significant neurological disorders. The main differential diagnosis is the Cytomegalovirus (CMV). **Objective:** Describe the involvement of microcephalic patients affected by the congenital infection by the Zika Virus or CMV. **Methodology:** Data has been collected from microcephalic patients records at the Porto Alegre Hospital of Clinics whose birth took place after 2016 and which also had the congenital infection confirmed or presumed. The researched data consists in: congenital infection, head circumference from birth, presence of epilepsy, treatment by mono or polytherapy, electroencephalographic patterns, neurological physical examination and evaluation of gross motor development. **Results:** 21 microcephalic children have been included showing the following congenital infectious syndromes: 9 were affected by cytomegalovirus (43%), 6 by the Zika virus (29%) and 6 ones by presumed infection due to the Zika virus (29%). From those ones, 13 (62%) presented epilepsy diagnosis including generalized crises and 9 (69%) were in current use of polytherapy. All of them also showed disorganized and asymmetrical base rhythms. Concerning the epileptiform activity, 5 presented multifocal activity and 3 ones hypsarrhythmia. All of the patients went under neuroimaging exams (1 transfontanellar ultrasound, 13 computed tomography and 7 MRI): 12 (57%) of them presented calcifications and 5 (24%) hydrocephalus. On the neurological exam, 17% presented a decreased axial tone and an enlarged appendicular. The phasic myotatic reflexes were increased in 16 (76%). Smaller head circumference children had greater motor impairment and severity in the epilepsy. There was no difference in the frequency of epilepsy between children with CSZ and CMV. **Conclusion:** Epilepsy is confirmed as one of the most important complications of congenital infections by CSZ and CMV. Our study reinforces the importance of imaging and electroencephalographic examinations in children born with microcephaly and suspected congenital infection.

Key-Words: Zika Virus. Cytomegalovirus. Epilepsy. Congenital infection. Microcephaly.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Diagnóstico das infecções congênitas incluídas no estudo.....	22
Quadro 2 -	Exame neurológico da criança	33
Quadro 3 -	Padrão de Neuroimagem nas principais infecções congênitas causadoras de microcefalia.....	37
Quadro 4 -	GMFCS para menores de 2 anos	44
Quadro 5 -	GMFCS para crianças de 2-4 anos.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação final do RESP-microcefalia	54
Tabela 2 -	Infecções congênicas do estudo.....	55
Tabela 3 -	Presença de epilepsia conforme a etiologia	56
Tabela 4 -	Acometimento cerebral em pacientes com CMV, SCZ e provável infecção por ZIKV	57
Tabela 5 -	Classificação dos pacientes conforme escala GMFSC	58
Tabela 6 -	Comparação do GMFSC em relação ao escore Z do perímetro cefálico.....	58
Tabela 7 -	Comparação do GMFSC em relação à prevalência de epilepsia e sua causa.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS

ADNPM	Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
CMV	Citomegalovírus
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EEG	Eletroencefalograma (EEG)
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
FO	Exame do fundo de olho
IgM	Imunoglobulinas das classes M
IgG	Imunoglobulinas das classes G
GMFCS	<i>Gross Motor Function Classification System</i>
GMFM-66	<i>Gross Motor Function Measure</i>
HSV	Vírus do herpes simplex
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Perímetro cefálico
PCR	Reação em cadeia da polimerase
qRT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real quantitativo
RESP-microcefalia	Registro de Eventos em Saúde Pública
RM	Ressonância nuclear magnética
RN	Recém-nascido
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa
SCZ	Síndrome Congênita associada ao vírus Zika

SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
UFBA	Universidade Federal da Bahia
ZIKV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 MICROCEFALIA	18
2.2 INFECÇÕES CONGÊNITAS	22
2.2.1 CMV congênito	24
2.2.2 Síndrome da infecção congênita associada ao Vírus Zika	26
2.2.3 Alterações neurológicas na SCZ.....	28
2.3 EXAME NEUROLÓGICO	32
2.4 DESENVOLVIMENTO MOTOR	34
2.5 NEUROIMAGEM.....	35
2.6 EPILEPSIA E PADRÃO ELETROENCEFALOGRÁFICO	39
2.7 THE GROSS MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION SYSTEM (GMFCS) - SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DA FUNÇÃO MOTORA GROSSA	42
3 JUSTIFICATIVA	46
4 HIPÓTESE DO TRABALHO.....	47
5 OBJETIVOS	48
5.1 OBJETIVO PRINCIPAL	48
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
6 METODOLOGIA.....	49
6.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA	49
6.2 LOCAL.....	49
6.3 AMOSTRA.....	49

6.4 FORMA DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	50
6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS	50
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
6.7 LOGÍSTICA	52
6.8 APROVAÇÃO ÉTICA	53
7 RESULTADOS	54
8 DISCUSSÃO	60
9 CONCLUSÃO.....	66
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
REFERÊNCIAS	71
ANEXO A – ROTEIRO DE EXAME CLÍNICO DISMORFOLÓGICO E	
NEUROLÓGICO – PROTOCOLO DE EXAMES.....	83
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	88
ANEXO C - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	91

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus Zika (ZIKV) foi considerada uma doença benigna até outubro de 2015, momento em que foi observado um aumento no número de neonatos nascidos com microcefalia em serviços de maternidade no Nordeste do Brasil¹. A prevalência da microcefalia congênita no Brasil atingiu 54,6 casos por 100.000 nascidos vivos (NV), destacando-se a região Nordeste, com o maior coeficiente (139 casos por 100.000 NV)². A partir desse momento tornou relevante a discussão sobre a microcefalia e suas consequências ao longo da infância.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a microcefalia é caracterizada pela medida da circunferência craniana realizada por meio de técnica e equipamentos padronizados, em que o perímetro cefálico (PC) apresente medida menor de dois desvios-padrões abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional³. Já a microcefalia grave tem o PC com medida menor de três desvios-padrões abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional³.

Em novembro de 2015, o Ministério de Saúde declarou o aumento súbito de microcefalia no Brasil como Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), através da Portaria 1.813^{4,5} e desenvolveu um instrumento eletrônico online denominado Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-microcefalia) construído pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), para realizar a notificação, o monitoramento, a investigação, a classificação e o encerramento de novos casos de microcefalia⁶. O Rio Grande do Sul, até a semana epidemiológica 52 de 2019, notificou 166 casos suspeitos de SCZ. Destes, 07 casos confirmados, sendo 05 casos autóctones, residentes nos municípios de Sapucaia do Sul (1ª CRS), Gravataí e Porto Alegre (2ª CRS), Gramado (5ª CRS), Panambi (17ª CRS) e Torres (18ª CRS). Dos 159 casos restantes, 80%

(N=130) foram descartados laboratorialmente e 17,5% (N=29) continuam em investigação diagnóstica da causa⁷. Em 30 de agosto de 2016, a OMS recomendou aos países que adotassem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de *InterGrowth* para ambos os sexos^{3,4}. Utilizando este parâmetro, para uma criança que nasceu com 37 semanas de gestação, a medida de referência de 2 desvios-padrão é de 30,24 cm para meninas e 30,54 cm para meninos⁴.

As manifestações clínicas da microcefalia são amplamente heterogêneas. A microcefalia é uma manifestação clínica que representa ruptura na neurogênese e morte de progenitores neuronais⁸. O mecanismo de lesão das infecções congênicas ainda não é totalmente elucidado⁸, mas acredita-se que envolva alterações na neurogênese, sinaptogênese e migração neuronal. A microcefalia causada pela infecção por ZIKV é consequência de várias lesões cerebrais que caracterizam a Síndrome Congênita do Vírus Zika (SCZ)⁹⁻¹¹, com um padrão distinto de anomalias congênicas incluindo microcefalia grave, desproporção faciocranial, diminuição do parênquima cerebral com presença de calcificações subcorticais, alterações oculares, pé torto ou artrogripose e hipertonia¹².

Até 2015, os patógenos mais comuns das infecções congênicas eram a bactéria *Treponema pallidum* que causa a sífilis (S), o *Toxoplasma gondii* que causa a Toxoplasmose (T), o vírus da Rubéola (R), o Citomegalovírus (C) e o vírus da Herpes simplex (H), compondo o acrônimo STORCH¹³. O citomegalovírus era o principal agente das infecções congênicas causador de microcefalia^{14,15}. O ZIKV passou a fazer parte do grupo, com a nova sigla STORCH-Z, devido às alterações fetais observadas em gestantes infectadas por esse patógeno, em qualquer idade gestacional.

O diagnóstico laboratorial específico de ZIKV baseia-se principalmente na detecção de *Ribonucleic acid* (RNA) viral a partir de espécimes clínicos⁸. O período de detecção é de curta duração, sendo possível a detecção direta do vírus no sangue em um período de 4 a 7

dias após do início dos sintomas. Devido a isso, um resultado negativo da detecção direta do vírus não exclui a infecção, se a coleta de sangue for a partir do 5º dia após o início dos sintomas⁸.

Em crianças com microcefalia, além do atraso grave no desenvolvimento, a epilepsia é frequentemente encontrada. O envolvimento cerebral geralmente causa crises epiléticas, podendo ser um dos primeiros sintomas presentes em muitos casos de infecção congênita¹⁶. O eletroencefalograma foi estabelecido como um bom preditor de desfecho neurológico devido a sua sensibilidade para detectar disfunção precoce do sistema nervoso central, além de ser um método não invasivo^{17,18}.

Segundo a OMS, exames de imagem (ultrassonografia, tomografia ou ressonância de encéfalo) são necessários para a detecção de anormalidades estruturais no cérebro de crianças nascidas com microcefalia¹⁸. A neuroimagem das infecções congênicas pode facilitar o diagnóstico precoce e levar ao início imediato da terapia. A neuroimagem de crianças com microcefalia consistentemente mostra lesões características de infecções congênicas: calcificações cerebrais, microcefalia grave e déficit no desenvolvimento cerebral¹⁹. Pode ser eficaz para o diagnóstico na identificação do agente infeccioso específico, pois diferentes patógenos têm predileção por regiões anatômicas específicas. Embora alguns dos achados associados ao ZIKV sejam observados em pacientes com outras infecções congênicas, dois são extremamente sugestivos de ZIKV: microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado e aparência em concha nas suturas, e calcificações grosseiras na junção de substância cinzenta e branca²⁰.

O prognóstico da microcefalia por infecção congênita pode variar conforme o trimestre da gestação em que ocorreu a infecção. Dependendo da gravidade, as crianças podem ter várias comorbidades: atraso dos marcos de desenvolvimento, epilepsia, paralisia cerebral, déficit cognitivo, distúrbios oftalmológicos e audiológicos^{21,22}.

O ZIKV colocou em evidência a questão da microcefalia e as doenças congênitas infecciosas que podem afetar o cérebro fetal em desenvolvimento. Esta dissertação tem como objetivo descrever o fenótipo neurológico de crianças com microcefalia congênita secundária a infecções congênitas. Este fenótipo neurológico contribui para que médicos identifiquem precocemente as consequências, possibilitando tratamento precoce e reabilitação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MICROCEFALIA

A microcefalia é uma manifestação clínica heterogênea, secundária à interrupção na neurogênese, tanto na mitose quanto na função das células das células progenitoras. Esta manifestação pode ser diagnosticada durante a gravidez, por meio de ultrassom realizado a partir do segundo trimestre, e também após o nascimento com a medida do perímetro cefálico²³. Além disso, pode ocorrer de forma isolada ou em combinação com outros defeitos congênitos.

São exemplos de causas de microcefalia as alterações genéticas, infecções congênitas, hipotireoidismo, exposição embrionária a substâncias teratogênicas (álcool, drogas ilícitas e medicações), desnutrição grave (falta de nutrientes, devido à insuficiência placentária ou à alimentação insuficiente), insultos que prejudicam o desenvolvimento normal do cérebro (hemorragia, isquemia, síndrome hipóxico-isquêmica e lesão cerebral traumática). A microcefalia é dividida quanto à causa em primária, a qual geralmente se deve a uma alteração da neurogênese (mitose ou função celular progenitora) ou morte de progenitores neuronais²⁴ e em secundária. A microcefalia secundária normalmente se refere ao desenvolvimento e maturação pós-natal dos neurônios (processos dendríticos e conexões sinápticas)²⁴. As infecções congênitas podem, portanto, levar tanto à causa a primária quanto à secundária.

A microcefalia é definida por um perímetro cefálico abaixo de dois desvios-padrão da média para a idade gestacional e para o sexo, e a microcefalia grave é definida como abaixo de três desvios-padrão²⁵. A medida da circunferência da cabeça é determinada colocando uma fita métrica (com escala de cm e mm) ao redor da cabeça para incluir a parte mais larga da testa e a parte mais proeminente da área occipital para chegar à maior medida possível. O tamanho da cabeça pode ser simetricamente ou assimetricamente reduzido em relação ao

restante do comprimento da criança. Uma infecção próxima ao nascimento pode resultar em danos cerebrais, porém com uma circunferência da cabeça normal.

A microcefalia é uma condição rara²¹. No Brasil, a média histórica de microcefalia era de 0,2 casos por 100.000 nascidos vivos, e no ano de 2015 observou-se um aumento no coeficiente de prevalência de microcefalia ao nascer para 54,6 casos por 100.000 nascidos vivos². Os casos de microcefalia são registrados anualmente no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc). No período de 2010 a 2014, uma média de 156 casos de microcefalia foi diagnosticada e em 2015, quando ocorreu o surto de microcefalia, foram diagnosticados até o dia 1º de dezembro, 1.247 recém-nascidos com esta patologia²⁶.

Entre janeiro de 2016 e dezembro de 2019 foram contabilizados 431 Registros de Eventos em Saúde Pública. (RESP-Microcefalia) no estado do Rio Grande do Sul. Destes registros, 77 tem diagnóstico de infecção congênita, sendo 25 casos de sífilis, 19 casos de citomegalovírus, 16 de toxoplasmose, 7 ZIKV e 6 casos prováveis de infecção congênita.

Desde o início da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional, houve diversas mudanças na medida do perímetro cefálico abaixo do qual seria considerado microcefalia, para melhor identificação e classificação das crianças acometidas. No período inicial da epidemia, foi adotada a medida de 33 cm para ambos os sexos, em recém-nascidos a termo. Posteriormente, reduziu-se a medida de referência do PC para 32 cm para crianças a termo. Em março de 2016, adotou-se a definição padrão internacional como medida de referência, com as medidas de 31,9 cm para meninos e 31,5 cm para meninas para crianças a termo. Em agosto de 2016, a OMS recomendou como padrão para as primeiras 24-48 horas de vida os parâmetros de *InterGrowth*, sendo a medida de referência de 30,54 cm para meninos e 30,24 cm para meninas para crianças a termo⁴.

A história gineco-obstétrica é importante quando tratamos de um caso de microcefalia, principalmente investigando episódios de infecção, histórico médico materno, uso de

medicações contínuas, histórico familiar (em particular, circunferências da cabeça dos pais biológicos) e presença ou ausência de movimentos fetais. O ultrassom pré-natal também é uma oportunidade de avaliar outras malformações que podem fornecer dados importantes sobre a etiologia microcefálica, podendo revelar uma síndrome na qual a microcefalia é apenas um componente, e também avaliando medidas de biometria cerebral. A avaliação com doppler das artérias uterinas e das artérias cerebrais fetais, além de uma avaliação da espessura da placenta, pode fornecer pistas de diagnóstico²⁷. A história do nascimento é importante, e inclui-se na avaliação o índice de Apgar, a necessidade de oxigênio e de reanimação na sala de parto, pois insulto hipóxico-isquêmico é um dos diagnósticos diferenciais da microcefalia.

A microcefalia é um importante sinal de malformação neurológica e é um preditor de incapacidade futura. Embora o surto do ZIKV em 2015 e 2016 chamou a atenção do mundo para a microcefalia congênita, o ZIKV é apenas uma das causas infecciosas da microcefalia e, embora os contextos em que ocorrem variem bastante, todos são preocupantes e sua prevenção e o gerenciamento adequado de suas consequências continuam sendo importantes prioridades globais de saúde pública²⁸.

A microcefalia foi associada a um risco 20 vezes maior de mortalidade em comparação com aqueles pacientes sem microcefalia, e também com uma morbidade infantil significativamente maior. Dependendo da causa e gravidade, as crianças com microcefalia podem ter problemas diferentes, como deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, epilepsia, paralisia cerebral, distúrbios oftalmológicos e audiológicos²⁹. As crianças com microcefalia são diagnosticadas com paralisia cerebral três vezes mais frequentemente em relação às crianças normocefálicas³⁰. Além disso, há uma alta taxa de simultaneidade (30%-50%) da epilepsia com microcefalia³⁰.

No estudo realizado por Gordon-Lipkin *et al.*³⁰, incluindo 22 pacientes com microcefalia, 8 indivíduos (36%) tiveram diagnóstico de epilepsia, 2 (9%) tiveram diagnóstico

de deficiência auditiva e 5 (23%) tiveram diagnóstico de deficiência visual. Dezesesseis (73%) sujeitos demonstraram atraso em 1 ou mais domínios do desenvolvimento. Atrasos visuais-motores foram encontrados em 59% (13/22) dos sujeitos, atrasos de linguagem em 59% (13/22) e atrasos motores brutos em 65% (13/20). Quarenta e cinco por cento (9/20) dos sujeitos tiveram atrasos em todos os domínios. Diferenças significativas ($p < 0,001$) foram encontradas entre indivíduos com e sem diagnóstico de epilepsia, onde a epilepsia foi associada a atraso em todos os domínios do desenvolvimento.

Na coorte de Von der Hagen et al.²¹ composta por 680 pacientes com microcefalia, deficiência intelectual ou atraso no desenvolvimento neurológico foram diagnosticadas em 65% dos pacientes (N= 442), e epilepsia foi diagnosticada em 43% (N= 291) dos pacientes. A ressonância magnética craniana ou a ultrassonografia cerebral foram realizadas em 72% (N= 491), sendo que 63% (N= 310) dos casos eram anormais. Das 299 crianças avaliadas pela ressonância magnética, achados anormais foram encontrados em 76% (N= 227): anomalias da substância branca (leucomalácia periventricular e mielinização tardia ou perturbada) em 40% (N= 90), defeitos de rotação em 14% (N= 31), anomalias do corpo caloso em 31% (N= 70) e anomalias do cerebelo em 15% (N= 33). A maioria das crianças com microcefalia apresentou sintomas neurológicos na infância, com idade média de 7 a 8 meses. Além disso, a microcefalia foi identificada como um fator de risco para incapacidade intelectual e epilepsia refratária à terapia.

O acompanhamento a longo prazo é recomendado para bebês com microcefalia, mesmo para aqueles com infecções congênicas aparentemente assintomáticas ao nascimento. Sabe-se que é importante este acompanhamento para gerenciar as condições em evolução, tais como atraso do desenvolvimento motor e epilepsia e identificar novas manifestações precocemente.

2.2 INFECCÕES CONGÊNITAS

As infecções adquiridas no período intraútero são uma causa significativa de mortalidade fetal e neonatal e são importantes contribuintes para a morbidade precoce e posterior da infância. As infecções congênitas normalmente ocorrem por via hematogênica transplacentária. O recém-nascido (RN) infectado pode mostrar crescimento anormal, anomalias de desenvolvimento ou múltiplas anormalidades clínicas e laboratoriais.

O objetivo do acrônimo STORCH é incluir infecções congênitas e perinatais com apresentações semelhantes, tais como Toxoplasmose, Sífilis, Rubéola, Citomegalovírus (CMV) e vírus do herpes simplex (HSV). A rubéola congênita não é mais encontrada no Brasil devido à imunização compulsória³¹. Dentro dos achados neurológicos relacionados a essas infecções, encontramos microcefalia, convulsões e calcificações intracranianas³². O quadro 1 mostra o diagnóstico na mãe e no feto e o período de maior transmissão de infecção do feto conforme a etiologia, entre as infecções congênitas mais associadas à microcefalia.

Quadro 1 - Diagnóstico das infecções congênitas incluídas no estudo

	SCZ	CMV congênita
Período de risco para transmissão de infecção ao feto	Pode ocorrer durante toda a gravidez	O risco aumenta com a idade gestacional, mas a ocorrência mais precoce está associada à microcefalia mais grave.
Diagnóstico materno	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) e PCR em tempo real quantitativo (qRT-PCR) *	Sorologia materna para CMV IgM / IgG CMV-PCR qualitativo (líquido amniótico) PCR em tempo real (líquido amniótico)
Diagnóstico no RN	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) e PCR em tempo real quantitativo (qRT-PCR)	PCR em tempo real (o padrão-ouro é a detecção na urina, mas também pode ser detectado em saliva ou sangue do RN)

Fonte: Elaboração própria.

*O período virêmico é transitório (3-5 dias após o início dos sintomas) e a carga viral do ZIKV, devido à extensa reatividade cruzada de anticorpos com outros arbovírus, como a dengue, é baixa.

As infecções congênitas iniciam com viremia materna e invasão da placenta³³. Na placenta, os patógenos se multiplicam, causando inflamação dos vilos e dano endotelial capilar. Infecção e inflamação placentária podem produzir insuficiência placentária, causando morte fetal, restrição de crescimento intrauterino, microcefalia ou natimortalidade. A infecção placentária e a ruptura da barreira materno-fetal acabam levando à invasão da circulação fetal e à disseminação do patógeno para órgãos-alvo, como fígado, baço, coração, olhos, cérebro ou cóclea. O patógeno infeccioso e as respostas imunes resultantes levam a danos nos tecidos. As manifestações clínicas precoces de infecções congênitas podem incluir icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, erupção cutânea (petéquias, purpúra, *rash* maculopapular, vesicular e ocasionalmente bolhoso), anormalidades oftalmológicas como coriorretinite e catarata e perda auditiva neurossensorial³⁴.

Vários fatores podem influenciar as consequências neurológicas das infecções congênitas, dentre eles o tropismo do agente, o trimestre em que a gestante foi infectada e o estado imunológico da gestante³⁴. Normalmente os casos mais graves ocorrem quando a infecção ocorre no primeiro trimestre, pois é quando os progenitores neurais estão se multiplicando e produzindo neurônios. A disseminação do patógeno para o cérebro causa lesões na substância branca, ventriculomegalia e calcificações distróficas. A perda de populações neuronais leva à microcefalia e a interrupção da migração neuronal pode levar à lisencefalia, polimicrogiria, esquizencefalia e outras displasias corticais³⁵.

A infecção congênita por CMV é uma causa de morbidade neurológica e é uma das infecções congênitas mais comum³⁶. O vírus Zika entrou nesta lista devido às alterações fetais observadas em decorrência de gestantes infectadas por esse patógeno, em qualquer idade gestacional, caracterizando um novo quadro de Síndrome Congênita.

2.2.1 CMV congênito

A infecção congênita por CMV é adquirida intraútero por via transplacentária²⁴. O padrão-ouro para o diagnóstico é realizado por isolamento e detecção do vírus na urina ou na saliva de recém-nascidos por cultura padrão ou técnicas imunofluorescentes³⁷. A maioria das infecções congênitas por CMV são assintomáticas ao nascimento. Quando presentes, os sinais clínicos mais frequentes são petéquias, icterícia e hepatoesplenomegalia. Os sinais neurológicos incluem microcefalia, hipotonia com sonolência, dificuldade de sucção, espasticidade, hemiparesia ou convulsões. Outros sinais observados são: coriorretinite, problemas pulmonares, esplenomegalia e baixo peso ao nascimento³⁸⁻⁴⁰.

Quanto às alterações neurológicas, o CMV frequentemente causa necrose do tecido cerebral, especialmente das paredes dos ventrículos laterais e induz defeitos na migração neuronal, causando lisencefalia, esquizencefalia e polimicrogiria⁴¹. Dentre as sequelas neurológicas podem-se observar calcificações cerebrais periventriculares decorrentes da necrose⁴². Os achados do líquido cefalorraquidiano em bebês infectados geralmente revelam aumento de proteínas e de leucócitos⁴³.

O reconhecimento precoce de crianças com infecção congênita sintomática permite intervenção terapêutica nos casos graves, pois existem evidências dos benefícios da administração de medicações antivirais em crianças com envolvimento multissistêmico, particularmente do sistema nervoso central. A detecção das crianças assintomáticas pode definir crianças de risco para desenvolvimento de sequelas futuras.

A microcefalia presente no nascimento e as calcificações, presentes nos exames de imagem realizados no período neonatal, demonstraram ser fortes preditores de um prognóstico neurológico reservado^{15,44}. No estudo realizado por Boppana *et al.*⁴⁶ a microcefalia esteve presente em cerca de metade de todos os pacientes sobreviventes com

CMV congênito⁴⁵. Verificou-se também que a microcefalia é um preditor importante para déficit cognitivo, assim como a presença de calcificações intracranianas, que estão relacionadas à gravidade do déficit cognitivo.

Os achados anormais da tomografia computadorizada (TC) do encéfalo no primeiro mês de vida parecem ser o melhor preditor de resultados adversos no desenvolvimento neurológico, sendo anormais em 70% das crianças sintomáticas. Conforme estudo de Boppana *et al.*⁴⁶, 29% das crianças com neuroimagem normal desenvolveram pelo menos uma sequela neurológica de 56 crianças com infecção sintomática por CMV⁴⁶. Por outro lado, quase 90% das crianças com estudos de imagem anormais apresentaram pelo menos uma anormalidade neurológica⁴⁶.

Noyola *et al.*¹⁵ realizaram um estudo longitudinal envolvendo 41 crianças e concluíram que quando a TC de encéfalo é normal ao nascimento e não há microcefalia, existe chance de uma função intelectual normal. Os fatores associados a um mau prognóstico do desenvolvimento neurológico incluem a presença de microcefalia, coriorretinite ou anormalidades neurológicas ao nascimento. Calcificações intracranianas e outras anormalidades neurorradiológicas foram também associadas a um pior desfecho. Foram detectadas alterações na TC de encéfalo em 32 (78%) crianças, incluindo alterações da substância branca⁹, ventriculomegalia¹⁵, calcificações intracranianas²⁴, defeitos dos distúrbios da migração neuronal⁴, atrofia cerebral⁴ e encefalopatia destrutiva². A presença de múltiplas calcificações periventriculares extensas ou calcificações parenquimatosas demonstraram uma associação estatisticamente significativa com Quociente de Inteligência (QI) <70 (P <0,02).

O tratamento com Ganciclovir no período neonatal age reduzindo a viremia e pode diminuir a frequência de perda auditiva e os resultados do desenvolvimento neurológico⁴⁷. Assim, mesmo sem uma vacina ou tratamento durante a gestação, o tratamento pós-natal pode melhorar o resultado dos vírus transmitidos verticalmente. No entanto, quando o CMV

congênito afeta o SNC, trata-se de uma doença contínua, que causa alterações progressivas durante anos após o nascimento⁴⁸.

2.2.2 Síndrome da infecção congênita associada ao Vírus Zika

O ZIKV foi primeiramente isolado em 1947 em um macaco Rhesus na floresta Zika de Uganda⁴⁹. A comunidade internacional só começou a reconhecer o potencial epidêmico do ZIKV após 2005 e principalmente após o surto de 2007 na Micronésia e o surto de 2013 na Polinésia Francesa. Em 29 de abril de 2015, a circulação deste vírus foi detectada pela primeira vez no Brasil e na América Latina. Pesquisadores da Universidade Federal da Bahia relataram a identificação do ZIKV por RT-PCR em oito de 25 amostras testadas⁹.

O ZIKV é um flavivírus semelhante ao vírus da dengue e da febre amarela. Utiliza o *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* como os principais vetores de mosquitos para transmissão ao ser humano⁴⁹. Uma vez estabelecido nas populações humanas, um ciclo urbano pode potencialmente ocorrer com a transmissão do vírus de humanos para mosquitos e dos mosquitos infectados para humanos não infectados. Além da mordida do mosquito, a transmissão pode ocorrer por via sexual, por via vertical (mãe para o feto) e por transfusão sanguínea⁵⁰. Os sintomas mais comuns de ZIKV incluem *rash* maculopapular, febre, artralgia, conjuntivite, mialgia, artralgia e dor retrorbitária. Pode também causar Síndrome de *Guillain Barré*, além de doença autoimune⁵¹. O ZIKV é um novo membro do acrônimo STORCH, pois leva à infecção congênita por transmissão vertical e prejudica o cérebro em desenvolvimento, interferindo na multiplicação e migração das células do sistema nervoso, acelerando a apoptose, alterando as características do sistema nervoso central (SNC), formação de mielina e da sinaptogênese, envolvendo, especialmente, os lobos frontal, temporal e parietal⁵².

O teste para ZIKV é realizado por meio de transcrição reversa PCR (RT-PCR) ou detecção de anticorpos IgM específicos para ZIKV com confirmação subsequente por teste de neutralização por redução de placa. No entanto, a detecção do RT-PCR pode detectar o ZIKV apenas durante infecção aguda (5 dias)⁵³. O teste sorológico muitas vezes pode ser positivo em áreas onde vírus da dengue é prevalente devido à reatividade cruzada sorológica, uma vez que são da mesma família. Para crianças com possível Síndrome Congênita Associada ao Vírus Zika (SCZ), os testes, as amostras e a janela de tempo ideal para um diagnóstico definitivo ainda não são totalmente conhecidos⁵⁴.

No Brasil, no ano de 2020, foram notificados 2054 casos prováveis (taxa de incidência 1 caso por 100.000 habitantes), tendo a região Centro-Oeste a maior taxa de incidência (1,9 casos/100.000 habitantes) seguida das regiões Nordeste (1,4) e Norte (1,2). Não houve registro de óbitos confirmados por ZIKV no país neste ano. No Rio grande do Sul, em 2015, foram notificados 32 casos, sendo que apenas 2 se confirmaram como SCZ. Em 2016, 861 casos foram notificados para infecção por ZIKV, com um total de 86 casos confirmados com base nos resultados da RT-PCR ou em dados clínicos e epidemiológicos. Entre todos os pacientes com suspeita de infecção pelo ZIKV, 80 eram gestantes (3 de 2015 e 77 de 2016), 5 dos quais foram confirmados como casos autóctones. De outubro de 2015 a dezembro de 2016, foram investigados no RS 189 bebês com suspeita de SCZ. Desses, 23 foram associados a infecções congênitas. Três bebês foram diagnosticados com microcefalia com base em informações clínicas e epidemiológicas e análises radiológicas, confirmando a infecção pelo ZIKV, 10 foram positivos para sífilis, 6 para toxoplasmose e 4 para citomegalovírus⁵⁵.

Segundo estudo realizado por Del Campo e colaboradores com pacientes do Nordeste (2015-2017)⁵⁶, as principais alterações encontradas que caracterizam este fenótipo foram: desproporção craniofacial (96%), estreitamento bitemporal (57%), excesso de pele na região occipital (47%), no couro cabeludo ou apenas na região frontal (38%), pescoço curto (34%),

múltiplas fôveas nas articulações (30%), contratura de mão / camptodactilia (20%), contratura de pés (16%) e artrogripose múltipla (10%)⁵⁶. As características dismórficas e neurológicas nesses bebês fornece uma visão sobre os mecanismos do acometimento cerebral e a sequência de anomalias do desenvolvimento que podem ocorrer após a infecção pré-natal pelo ZIKV.

Já no estudo de Honein *et al.*⁵⁷, entre as 442 gestações concluídas com suspeita ou confirmação de ZIKV, houve 26 fetos ou bebês com defeitos congênitos. Vinte e dois (85%) desses fetos ou bebês tiveram anormalidades cerebrais, microcefalia ou ambas. As anormalidades cerebrais relatadas incluíram calcificações cranianas, anormalidades do corpo caloso, malformação cortical, atrofia cerebral, ventriculomegalia, hidrocefalia e anormalidades cerebelares. Onze dos 22 fetos ou lactentes apresentaram calcificações intracranianas com ou sem outras anormalidades cerebrais.

A idade gestacional no momento da exposição ao ZIKV pode justificar a variabilidade fenotípica observada nas crianças. A infecção precoce (final do primeiro ao início do segundo trimestre) está relacionada à microcefalia grave e desproporcionada, colapso do crânio, proeminência da região occipital e pele redundante no couro cabeludo. A infecção mais tardia interfere menos no crescimento cerebral, consequentemente com menor impacto neurológico²⁰. Já o desenvolvimento articular depende da atividade fetal normal. Na infecção pelo ZIKV, devido à diminuição da movimentação fetal, surgem as fôveas nas articulações de joelhos e cotovelos (o posicionamento sustentado favorece a aderência da pele ao osso), assim como a pronação dos pés e a contratura das mãos. Nos casos mais graves, quando há interrupção total do movimento fetal, ocorre a artrogripose generalizada⁵⁸.

2.2.3 Alterações neurológicas na SCZ

As alterações neurológicas causadas pela infecção congênita por ZIKV levam à formação de um cérebro de tamanho reduzido (microcefalia), córtex pouco diferenciado e com

poucos giros⁵⁹. Pode causar também calcificações justacorticais, malformações corticais, ventriculomegalia, crises epiléticas, atraso neuropsicomotor com espasticidade, hiperexcitabilidade e disfagia⁶⁰. As crianças afetadas podem ter reflexos primitivos exacerbados e que desaparecem mais tarde do que o esperado⁸⁴. Ao contrário de outras infecções virais congênicas que afetam múltiplos órgãos, o ZIKV tem tropismo por um número limitado de tecidos e demonstra um neurotropismo peculiar⁵⁶, atingindo as células neuronais e da glia em todos os seus estágios de maturação, incluindo suas progenitoras. Além disso, ocasiona um processo destrutivo-disruptivo de forma aguda em um cérebro que vinha se desenvolvendo normalmente durante o período de embriogênese, provocando uma cerebrite viral com apoptose neuronal, que resulta em microcefalia e outras anormalidades neurológicas^{61,62}.

O estudo realizado por Petribu⁶³ mostra o seguimento de 37 crianças diagnosticadas com SCZ ao nascimento. Essas crianças foram submetidas à TC de encéfalo ao nascimento e um ano após, com foco nas calcificações. Quinze das 37 crianças (41%) tiveram diagnóstico de hidrocefalia na TC de acompanhamento e indicações para colocação de derivação ventriculoperitoneal. Todas as 37 crianças apresentaram calcificações cerebrais. A localização mais comum das calcificações foi na junção cortical-branca (95%) seguida pelos gânglios da base (70%), tálamo (54%), tronco cerebral (14%), área periventricular (11%) e cerebelo (8%). A distribuição das calcificações da junção cortical-substância branca nos lobos cerebrais predominou nos lobos frontais, seguidos pelas parietais, temporais e occipitais. No seguimento, as calcificações haviam diminuído em número, tamanho ou densidade em 34 crianças (92%); não estavam mais presentes em uma criança e permaneceram inalterados em duas. Nenhuma criança teve um aumento no número, tamanho ou densidade de calcificações. As calcificações na junção cortical-branca de 35 crianças diminuíram em 32 (91%), não eram mais visíveis em uma (3%) e permaneceram inalteradas em duas (6%). O desaparecimento das

calcificações na junção cortical-substância branca foi estatisticamente significativa apenas nos lobos parietal ($p=0,004$) e occipital ($p=0,004$). A diminuição das calcificações não necessariamente se correlaciona com a melhora clínica. A maioria dos pacientes apresentou comprometimento neurológico grave, como epilepsia e disfagia.

O exame do fundo de olho (FO), que deve fazer parte do exame neurológico, avalia o nervo óptico e a retina. Os principais achados no FO dos lactentes com SCZ são anormalidades maculares, incluindo perda do reflexo foveal, manchas pigmentadas e áreas cicatriciais de atrofia coriorretinianas. Ocorrem calcificações intraoculares, hipoplasia do nervo óptico, atrofia parcial ou completa do nervo óptico com o sinal de anel duplo e aumento da escavação papilar. Alguns bebês com suspeita de infecção congênita pelo ZIKV sem lesões estruturais oculares apresentam comprometimento visual cortical, atribuível a anormalidades no sistema visual do cérebro. Pode haver hemorragia retiniana, catarata, glaucoma congênito, microftalmia, coloboma de íris e retina⁶⁴. Essas anormalidades do fundo de olho em crianças com SCZ foram associadas a menores perímetros cefálicos ao nascimento, sendo mais frequentes em lactentes cujas mães relataram sintomas durante o primeiro trimestre da gestação. As anormalidades oculares podem ser o único achado inicial na infecção congênita por ZIKV. Portanto, todas as crianças com história de exposição pré-natal ao ZIKV devem ser submetidas a exames oftalmológicos de triagem, independentemente de anormalidades do Sistema Nervoso Central (SNC), tempo de infecção materna durante a gestação ou confirmação laboratorial⁶⁵.

Conforme estudo realizado por Vianna *et al.*⁶⁶, vinte e seis (24%) das 108 crianças foram diagnosticadas com SCZ. A Síndrome foi diagnosticada ao nascer em 12 crianças (46%) e 14 (54%) crianças foram diagnosticadas durante o seguimento. Dezoito (69%) crianças com SCZ apresentaram microcefalia. As outras oito crianças não tinham microcefalia, mas todas apresentavam anormalidades relacionadas à mesma. Dezesesseis (15%)

crianças tiveram microcefalia diagnosticada no nascimento e 12 delas tiveram microcefalia grave. Todas as crianças com SCZ apresentaram anormalidades motoras e atrasos no desenvolvimento. Epilepsia foi diagnosticada em 16 (61,5%) crianças com SCZ. Anormalidades oftalmológicas (hipoplasia do nervo óptico, cicatrização macular, manchas pigmentares da retina ou coloboma) foram observadas em 12 crianças com SCZ. Onze crianças apresentavam pé torto, oito com artrogripose e duas displasias congênitas do quadril.

Os RN geralmente apresentam-se extremamente irritados, com choro intenso e de difícil consolo. Tanto os marcos de desenvolvimento quanto a maturação do exame neurológico não são observados²⁰. A hipotonia cervical se desenvolve e a hipertonia apendicular permanece, podendo levar futuramente à paralisia cerebral. Por volta dos 4 meses de idade, quando os reflexos de sucção e deglutição desaparecem, pode ocorrer disfagia e microaspirações. Conseqüentemente, os pacientes correm um risco aumentado de pneumonias aspirativas, desnutrição e internações recorrentes, o que pode acarretar redução nas terapias reabilitativas e piora nos marcos de desenvolvimento²⁰.

Conforme o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), todos os RN com suspeita ou confirmação de SCZ devem passar por um exame físico abrangente, monitoramento e triagem do desenvolvimento usando ferramentas de triagem validadas, triagem visual e triagem auditiva neonatal ao nascimento, preferencialmente com resposta auditiva automatizada do tronco cerebral. O seguimento deve ser realizado por especialista em doenças infecciosas para avaliação de outras infecções congênitas e assistência com diagnóstico, teste e aconselhamento do ZIKV, por neurologista para exame neurológico e avaliações com neuroimagem e eletroencefalograma, por oftalmologista para exame oftalmológico e por geneticista clínico para confirmação do quadro, fenótipo e avaliação para outras causas de microcefalia ou anomalias congênitas. Deve ser iniciado o mais precoce possível com intervenção precoce realizada por especialistas em

desenvolvimento para prevenir futuras sequelas motoras. Deve-se considerar o acompanhamento com especialista em lactação, nutricionista, gastroenterologista ou fonoaudiólogo para avaliação de disfagia e manejo das questões alimentares⁶⁷.

2.3 EXAME NEUROLÓGICO

O exame neurológico no RN e no lactente pode determinar a vitalidade, o grau de maturidade e as possíveis repercussões precoces ou tardias de patologias dos períodos pré e perinatal, além do pós-natal imediato⁶⁸. A avaliação da postura/atitude, da emissão de sons, da movimentação espontânea e da resposta ao manuseio são parâmetros importantes dessa avaliação. Durante o exame, deve-se atentar para o estado de alerta da criança, que reflete a integridade de vários níveis do SNC.

Dubowitz^{69,70} elaborou um exame neurológico padronizado, que em 2005 apresentou uma atualização, composto por 34 itens com o objetivo de identificar aqueles pacientes em risco de anormalidades neurológicas. Os itens foram agrupados em 6 categorias (tônus, padrões de tônus, reflexos, movimentos, movimentos anormais e estado comportamental), conforme Quadro 2.

O momento ideal do exame é 1 hora após mamada. Deve-se retirar as roupas do paciente e começar o exame com um período de observação, para avaliação da postura da cabeça, do tronco e das extremidades e de movimentos espontâneos. A observação também deve incluir qualquer padrão anormal de movimentos dos músculos respiratórios e a possível presença de contraturas nas articulações e malformações. A circunferência da cabeça e o tamanho da fontanela também devem ser anotados.

Quadro 2 – Exame neurológico da criança

Categorias	Avaliação
Postura	<p>Com a cabeça na linha média, a postura predominante em estado de silêncio deve ser registrada.</p> <p>O tônus do membro é avaliado pela observação do tônus dos membros na posição supina e na suspensão ventral e pela resposta à tração do membro superior e inferior com o bebê deitado no supino, a cabeça na linha média. Para obter tração no braço, o braço é puxado lentamente para uma posição vertical pelo pulso. A resistência e o ângulo de flexão no cotovelo são notados quando o ombro se eleva da superfície. A tração da perna é provocada elevando a perna na posição vertical por tração suave no tornozelo. A resistência a essa manobra e o ângulo de flexão no joelho são notados quando a nádega se eleva. Tanto o braço quanto a tração das pernas é testada separadamente em cada membro.</p> <p>O tônus do tronco e do pescoço é avaliado pela avaliação do controle da cabeça na posição sentada (coloca-se a criança na posição sentada e circunda-se o peito da criança com a mão do examinador, permitindo que a cabeça caia para frente ou para trás. É notada a capacidade da criança de elevar a cabeça para a vertical), (b) Intervalo da cabeça enquanto o bebê é puxado para a posição sentada (obtido segurando os pulsos da criança e puxando-a gentilmente do supino para a posição sentada. A resposta da cabeça a esta manobra é anotada.) e (c) postura da cabeça e do tronco na suspensão ventral (é testada suspendendo o bebê em decúbito ventral por uma mão sob o peito. A postura da cabeça em relação ao tronco é pontuada e a quantidade de flexão nos braços também).</p>
Tônus	Avaliar tônus axial e apendicular. Predominância do tônus extensor comparado ao tônus flexor (Isso é avaliado comparando a suspensão ventral e os músculos flexores e extensores da cabeça ou do pescoço, nos dois itens da avaliação do controle da cabeça). Avaliação do tônus dos membros superiores e inferiores, ângulo poplíteo
Reflexos	Avaliar preensão palmar e plantar, reflexo da escada ou de colocação, moro e sucção
Movimentos	Observar tanto a qualidade quanto a quantidade de movimentos espontâneos
Itens neurocomportamentais	Avaliação visual e auditiva: O nível de alerta não é baseado na aparência da criança, mas na resposta a estímulos, em particular estímulos visuais.
Outros sinais anormais	Postura anormal das mãos ou pés e presença de tremores e sobressaltos.

Fonte: Adaptado de Dubowitz; Ricci e Mercuri⁷¹.

2.4 DESENVOLVIMENTO MOTOR

O desenvolvimento motor infantil pode ser avaliado desde o nascimento, com a avaliação dos marcos de desenvolvimento e das novas habilidades nos domínios motor grosseiro e fino. O desenvolvimento motor é adquirido conforme a criança responde aos estímulos vindos do ambiente, e o desenvolvimento das habilidades motoras ocorre muito rapidamente. Os primeiros marcos motores aparecem com o sustento cefálico, o rolar e o arrastar, e mais tarde o sentar, o engatinhar e a marcha no final do primeiro ano. Nos casos mais graves de microcefalia as crianças apresentam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), onde os marcos do desenvolvimento não são adquiridos no tempo estipulado como correto⁷².

Paralisia cerebral refere-se a um grupo de distúrbios não progressivos do movimento atribuíveis a danos ou distúrbios ocorridos no cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento. Os sinais clínicos são frequentemente acompanhados de distúrbios adicionais, tais como irritabilidade, crises epiléticas e disfagia, e sinais neurológicos como hipertonia, hemiparesia e movimentos extrapiramidais (como distonia e discinesia),⁷³⁻⁷⁵.

Van der Linden *et al.*⁷⁶ relataram anomalias motoras e epilepsia em lactentes com evidência laboratorial ou clínica de infecção congênita por ZIKV e um fenótipo consistente com SCZ. No estudo de Moura da Silva *et al.*⁷³ foi observada uma combinação de sinais e sintomas piramidais (hipertonia, hiperreflexia, clônus e persistência dos reflexos primitivos) e extrapiramidais (descritos como tônus flutuante e discinesia simétrica enquanto acordado).

De acordo com a revisão elaborada por Pessoa *et al.*⁷², os achados neurológicos em crianças com alterações anatômicas cerebrais consistentes com SCZ são irritabilidade, hiperreflexia, hipertonia e espasticidade. Já no estudo de Del Campo *et al.*⁵⁶ que incluiu 83 pacientes com microcefalia⁵⁵, 62 (75%) apresentavam hipertonia, 23 (28%) apresentavam

postura excessiva, 17 (21%) apresentavam aumento de reflexos tendinosos profundos e 14 (17%) apresentavam espasticidade. No estudo de Schuler-Faccini *et al.*¹ incluindo 35 crianças, 13 (37%) apresentavam hipertonia e/ou espasticidade, 7 (20%) hiperreflexia e 4 (11%) apresentavam tremores.

No estudo de Satterfield-Nash *et al.*⁷⁷, a maioria das crianças apresentava comprometimento motor grave, epilepsia, anormalidades auditivas e visuais e dificuldades para dormir. Das 19 crianças, 11 apresentaram convulsões. Treze crianças tiveram uma resposta prejudicada aos estímulos auditivos. Quatro crianças apresentaram anormalidades retinianas.

Conforme estudo de Marques *et al.*⁷⁸, 39 crianças de 0-6 meses no Hospital de Reabilitação SARAHA, no Rio de Janeiro, foram examinadas com 6, 12 e 18 meses usando a escala Alberta Infant Motor Scale, a qual avalia o desenvolvimento motor grosso. O escore médio bruto da Alberta Infant Motor Scale aos 6 meses foi de 9,74 ou equivalente a 2 a 3 meses de idade motora do desenvolvimento. Aos 12 meses, tinham um escore de 14,13, correspondendo a 3 a 4 meses de idade de desenvolvimento motor. Aos 18 meses, um escore de 15,77 ou desenvolvimento motor equivalente a 4 a 5 meses de idade. Trinta e cinco das 39 crianças (89,7%) preencheram os critérios para o diagnóstico de paralisia cerebral. Essa discrepância entre a idade atual e a idade do desenvolvimento motor provavelmente se deve ao dano neurológico causado pelo ZIKV que excede a capacidade dos mecanismos de neuroplasticidade que o cérebro de uma criança possa se adaptar.

2.5 NEUROIMAGEM

Todos os agentes do grupo STORCH podem causar danos irreversíveis ao SNC, podendo ser muito semelhantes entre si, muitas vezes impossibilitando o diagnóstico

etiológico exclusivamente por imagem. As alterações mais comuns são microcefalia, ventriculomegalia, anormalidades na migração neuronal, alterações na substância branca e calcificações^{79,80}. O padrão de neuroimagem das infecções congênicas incluídas no estudo estão descritas no quadro 3.

As alterações descritas encontradas na infecção congênica por ZIKV^{79,80} aqui descritas demonstraram padrões muito semelhantes aos descritos nas outras doenças do grupo STORCH, com lisencefalia, polimicrogiria, paquigiria, ventriculomegalia e calcificações cerebrais. A distribuição das calcificações (gânglios da base, periventricular e nas junções corticais e subcorticais da substância branca) observadas é semelhante ao padrão descrito na infecção por citomegalovírus, embora o último afete mais comumente a região periventricular e o primeiro, as junções corticais e subcorticais da substância branca^{79,80}.

Não há consenso sobre qual neuroimagem deve ser realizada em RN com microcefalia. A ultrassonografia transfontanelar deve ser o primeiro método de imagem. No entanto, as fontanelas são geralmente pequenas ou fechadas ao nascimento devido à microcefalia, o que pode dificultar o exame. A TC é uma técnica de imagem mais rápida, com alta sensibilidade para detectar calcificações e capaz de verificar outras malformações do SNC⁸¹. A RNM é o método preferido, pois não utiliza radiação ionizante, que pode ser mais prejudicial em bebês e crianças. No entanto, há necessidade que o paciente se mantenha imóvel o que faz necessário o uso de agentes anestésicos, tornando o exame mais caro e muitas vezes indisponível no Hospital.

Em geral, as infecções congênicas são comumente associadas a calcificações intracranianas, hidrocefalia (passiva ou obstrutiva) e anormalidades do desenvolvimento cortical, incluindo displasia cortical ou polimicrogiria. Outras anormalidades que podem ser observadas em infecções congênicas incluem: hipoplasia cerebelar, encefalomalácia cística, displasia cortical de fenda ou anormalidades periventriculares da substância branca que

podem sugerir leucomalácia periventricular induzida por hipóxia, isquemia ou leucodistrofias genéticas.

Quadro 3 - Padrão de Neuroimagem nas principais infecções congêntas causadoras de microcefalia

	SCZ	CMV
Padrão da neuroimagem	Microcefalia grave, calcificações na junção da substância branca e cinzenta, gânglios da base e periventriculares. Ventriculomegalia (principalmente nas porções posteriores dos ventrículos laterais), cisterna magna aumentada, anormalidades do corpo caloso, mielinização tardia, hipoplasia cerebelar e do tronco cerebral.	Calcificações periventriculares ou subcorticais, pontuais (substância branca). Ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, mielinização tardia, lobo temporal anterior e cistos da zona germinativa, anormalidades difusas ou multifocais da substância branca.

Fonte: Elaboração própria, adaptado de Barkovich e Raybaud⁸² e Levine *et al.*⁸³.

Conforme estudo realizado por Cavalheiro *et al.*⁸⁴ com crianças com CMV congênito, estas apresentaram redução significativa do córtex e da substância branca, juntamente com hipoplasia do corpo caloso. A lisencefalia foi observada em todos os casos. O espaço subaracnóideo foi aumentado em todos os casos. As calcificações intracranianas eram grosseiras e localizavam-se preferencialmente na transição cortical subcortical e nos gânglios da base. Apenas um caso apresentou calcificações periventriculares. A ventriculomegalia esteve presente em todos os casos e mostrou um aspecto não hipertensivo em 12 casos, secundária à perda cerebral. Em um caso, os ventrículos laterais eram grandes e um terceiro ventrículo redondo era visto, demonstrando um padrão hipertensivo. Nenhum dos casos apresentou esquizencefalia e o tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal estavam normais.

A aparência incomum do crânio associado ao ZIKV provavelmente se deve ao pequeno tamanho do cérebro à medida que se desenvolve, com o desenvolvimento contínuo dos ossos e da pele. Provavelmente, também é devido ao que, em algum momento, foi provavelmente um tamanho maior da cabeça (devido à ventriculomegalia que depois descomprime, atrofia cerebral ou ambas). Mesmo sem microcefalia ao nascimento, a maioria dos pacientes com SCZ apresentam anormalidades cerebrais na neuroimagem, tais como diminuição do volume cerebral, ventriculomegalia, calcificações subcorticais e malformações cutâneas. Outros achados observados em cérebros com ventriculomegalia associados a infecções por STORCH (incluindo o ZIKV) incluem adesões intraventriculares, anormalidades do corpo caloso, pseudocistos periventriculares, sulcação e anormalidades nos giros corticais^{20,83}.

No estudo de Lanzierri *et al.*³⁸, dos 76 pacientes, 73 pacientes tiveram uma TC de encéfalo realizada nos primeiros 4 meses de vida, com idade média de 8 dias (intervalo de 0 a 4 meses). Um total de 62 (85%) pacientes apresentaram achados anormais, categorizados como destruição tecidual em 49 (67%), crescimento atenuado em 21 (29%) e crescimento displásico em 6 (8%). Os achados anormais mais comuns foram calcificações intracranianas, dilatação ventricular e lucidez da substância branca, observadas em 43 (59%), 40 (55%) e 20 (27%) casos, respectivamente. Perda de volume foi observada em 34 (69%) pacientes com destruição tecidual, em 12 (57%) com atenuação do crescimento e em 5 (83%) com crescimento displásico. Nas análises univariadas, a microcefalia ao nascimento foi significativamente associada à destruição do tecido e crescimento displásico demonstrado pela TC de encéfalo.

Os achados específicos do CMV congênito observados no cérebro incluem ventriculomegalia, calcificações periventriculares, calcificações lenticulostriadas, doença da substância branca cística⁸⁵. O desenvolvimento de cistos pode seguir a inflamação ou necrose.

Cistos temporais anteriores e septações do corno occipital podem ser observados no útero com infecção por CMV, mas podem não ser aparentes após o nascimento devido ao aumento contínuo dos ventrículos⁸⁶. A infecção precoce leva à microcefalia, ventriculomegalia e calcificações periféricas. O envolvimento posterior nas 18-24 semanas de gravidez está associado a hipoplasia cerebelar e anormalidades migratórias, como polimicrogiria e esquizecefalia⁸⁷. A infecção no terceiro trimestre está associada a mielinização tardia e doença da substância branca⁸⁸. Anormalidades da substância branca com hiperecogenicidade no ultrassom e aumento da intensidade do sinal em imagens^{41,89}. Anormalidades migratórias de lisencefalia, paquigiria, polimicrogiria difusa ou focal e esquizecefalia podem ser observadas em indivíduos com infecção por CMV e SCZ⁸⁹. A vasculopatia lenticulostriada ocorrer em neonatos com CMV, Toxoplasmose congênita e SCZ^{83,90}.

2.6 EPILEPSIA E PADRÃO ELETROENCEFALOGRÁFICO

A epilepsia pode estar presente nas infecções congênitas. No caso do ZIKV, da toxoplasmose e do CMV esta é mais frequente nos pacientes sintomáticos. Já na sífilis, a incidência de epilepsia é menor, sendo mais comum a meningite. Em crianças com microcefalia, além do atraso grave no desenvolvimento, a epilepsia é frequentemente encontrada, sendo muitas vezes de difícil controle⁹¹.

O envolvimento cerebral geralmente causa crises epiléticas, podendo ser um dos primeiros sintomas presentes em muitos casos de infecção congênita por ZIKV, bem como em outras infecções congênitas¹⁶. A prevalência de epilepsia em crianças com microcefalia, principalmente quando é avaliada a infecção congênita por ZIKV, é bastante variável. Um exemplo é o estudo de Pessoa *et al.*⁷² que realizou uma revisão narrativa para descrever

anormalidades motoras e epilepsia em bebês com evidência de infecção congênita pelo ZIKV, resultando em uma prevalência de epilepsia que variou de 9% a 54%.

Abdel-Salam *et al.*⁹² estudaram 66 participantes e encontraram epilepsia em 40,9% destas. Crianças com microcefalia são mais propensas a ter epilepsia refratária⁹³. No entanto, conforme Ashwal *et al.*⁹¹, não há dados suficientes para apoiar ou refutar a obtenção de testes eletroencefalográficos de rotina em crianças com microcefalia.

O eletroencefalograma (EEG) foi estabelecido como um bom preditor de desfecho neurológico devido a sua sensibilidade para detectar disfunção precoce do sistema nervoso central, além de ser um método não invasivo^{15,16}. O EEG interictal normal após as crises convulsivas apresenta probabilidade de 86% de evolução favorável, enquanto que alterações do ritmo de base como isoeletricidade, surto-supressão e baixa voltagem apresentam prognóstico reservado; dessa forma, crianças com EEG normal podem apresentar uma evolução neurológica mais favorável⁹³.

No estudo realizado por Alves *et al.*⁹⁴, foram incluídos 106 participantes com diagnóstico confirmado ou presumido de ZIKV⁹⁴; destes, quarenta (37,7%) apresentaram crise epiléptica, que foi classificada em 43,3% dos casos como sendo espasmo, em 22,7% como crise generalizada tônica, em 20,5% parcial e em 4,5% outros tipos de crises. A mediana dos dias até o primeiro relato de ocorrência de crise epiléptica foi 192 a partir da data do nascimento. Dos 106 lactentes, 96,4% estavam livres do episódio epiléptico até o segundo mês de vida. Por outro lado, 41,8% dos que estavam em risco apresentaram crise até o sexto mês de vida. As crises epilépticas tiveram início no primeiro semestre de vida, sendo o espasmo o tipo mais frequentemente relatado (43,3%). O estudo de Van de Linden *et al.*⁹⁵ realizado com 141 crianças apresentou uma taxa de prevalência maior de epilepsia (67%), confirmando a grande variação na prevalência, dependendo bastante das variáveis utilizadas para o diagnóstico, bem como da população estudada.

Bale *et al.*⁹⁶ e Suzuki *et al.*⁹⁷ detectaram a presença de crise epilépticas em 4 a 11% nos pacientes com CMV congênito cujas imagens apresentavam lesões cerebrais. As crises epilépticas mais observadas nas crianças com infecção congênita pelo citomegalovírus são do tipo generalizada. Já no estudo de Kwak *et al.*⁹⁸, 12 dos 31 pacientes (38,7%) desenvolveram crises epilépticas, sendo as crises focais (7/12, ou 58,3%) o tipo de crise mais frequente, com dois pacientes progredindo para espasmos epiléticos.

Os estudos evidenciam ainda que a epilepsia na SCZ vírus se manifesta mais cedo e com uma prevalência mais alta quando comparada a outras etiologias do grupo STORCH⁹⁹. Em microcefalia por CMV, principal causa de infecção viral congênita, o estudo Alarcon *et al.*¹⁰⁰, com 26 crianças com infecção congênita sintomática por CMV, evidenciou alta prevalência de epilepsia (83%).

No EEG de crianças microcefálicas por ZIKV, as principais anormalidades identificadas geralmente são baixa voltagem difusa, assimetria de ritmos de base e hipsarritmia. A avaliação eletroencefalográfica apresentada por Moura *et al.*⁷³ realizada no Maranhão com 48 crianças diagnosticadas com provável SCZ e acompanhadas de 1 a 8 meses de vida, evidenciou que todos os bebês submetidos à eletroencefalografia apresentavam alguma anormalidade, incluindo distúrbios de maturação da atividade cerebral e descargas epileptiformes focais ou multifocais.

Com relação à atividade epileptogênica, o trabalho de Carvalho *et al.*¹⁰¹ realizado em uma coorte de 37 neonatos com microcefalia por ZIKV em um hospital universitário no nordeste do Brasil, mostrou que esta atividade esteve presente em 62% dos registros eletroencefalográficos. Em Kanda *et al.*¹⁴ foi observado um padrão distinto de EEG no ZIKV (5 casos), caracterizado por séries de atividade frontocentrotemporal ou por séries difusas e bilaterais sendo posteriormente, essa atividade rítmica associada à hipsarritmia ou ritmos de base lentificados.

No estudo de Suzuki *et al.*⁹⁷, 7 (37%) dos 19 pacientes com infecção congênita por CMV desenvolveram epilepsia. Os tipos de crises no início consistiram em espasmos epiléticos em duas crianças, e crises parciais em três, e crises parciais com crises tônico-clônicas generalizadas secundárias em duas. O EEG no momento da crise convulsiva mostrou atividade epilética (1 com hipsarritmia e 6 com picos multifocais). Por outro lado, os eletroencefalogramas foram realizados em nove dos 12 pacientes sem epilepsia e mostraram picos multifocais em duas crianças e ausência de descargas paroxísticas em sete. A incidência de sequelas no seguimento foi comparada entre o grupo de crianças com epilepsia e o grupo sem epilepsia: todas as sete crianças com epilepsia desenvolveram paralisia cerebral, em contraste com três (25%) de 12 crianças sem epilepsia ($p = 0,003$). A neuroimagem foi realizada em todos os pacientes, incluindo 15 submetidos à TC e ressonância magnética (RM). Dois pacientes sem epilepsia apresentaram achados neurorradiológicos normais. Os 17 pacientes restantes apresentaram uma ou mais anormalidades na imagem, incluindo calcificações intracranianas em 13, dilatação ventricular em 12, hemorragia em duas, hipoplasia cerebelar em um, hidrocefalia em um e distúrbios de migração em 9 (polimicrogiria em 6, polimicrogiria + esquizencefalia em 2 e esquizencefalia em 1).

Pacientes com infecção congênita por CMV são mais propensos a sofrer convulsões pós-natais. A frequência relatada de convulsão pós-natal variou de 10 a 56% em crianças com infecção congênita por CMV, enquanto a taxa foi de 0,9% em pacientes com infecção congênita por CMV assintomática¹⁰²⁻¹⁰⁴.

2.7 THE GROSS MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION SYSTEM (GMFCS) - SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DA FUNÇÃO MOTORA GROSSA

A paralisia cerebral é definida como um grupo de distúrbios permanentes de movimento e postura, relacionados a uma lesão não progressiva no cérebro fetal ou infantil

em desenvolvimento¹⁰⁵. Crianças com microcefalia estão em risco de paralisia cerebral, sendo uma incapacidade comum. Conforme estudo de Watemberg *et al.*¹⁰⁶, encontraram paralisia cerebral em 21,4% das 216 crianças com microcefalia em comparação com 8,8% das 1.159 crianças normocefálicas ($p < 0,001$). Estudos anteriores indicaram que a paralisia cerebral faz parte da clínica da SCZ^{107,108}. O diagnóstico baseia-se em sinais e dados clínicos que podem ser realizados a partir dos 12 meses de idade¹⁰⁹.

O GMFCS é uma das ferramentas utilizadas para classificar a capacidade funcional de crianças com paralisia cerebral, assim como para estabelecer o desenvolvimento esperado em longo prazo. Esta ferramenta possui cinco níveis de classificação baseados nas habilidades e na iniciativa do movimento (o nível I representa as melhores habilidades e o nível V as menores). O GMFCS é amplamente utilizado para classificar a função motora grossa. Tem descrições separadas por faixas etárias: antes dos 2 anos (ver quadro 4), dos 2 aos 4 anos (ver quadro 5), dos 4 aos 6 e dos 6 aos 12 anos e adolescentes. Esta escala foi primeiramente criada para ser utilizada em pacientes com paralisia cerebral¹¹⁰. No entanto, muitos pesquisadores o utilizaram para classificar crianças com outras condições de saúde¹¹¹.

No estudo de Ventura *et al.*¹¹² setenta e sete crianças foram avaliadas nas idades de 11, 18 e 24 meses, utilizando o instrumento avaliativo Gross Motor Function Measure (GMFM-66). Na terceira avaliação, as crianças com diagnóstico de paralisia cerebral foram classificadas por gravidade através do GMFCS e estratificadas por topografia indicando os membros predominantemente afetados. Aos 2 anos de idade, todas as crianças tiveram o diagnóstico de paralisia cerebral. Setenta e quatro (96,1%) apresentaram habilidades motoras grosseiras semelhantes às de crianças com 4 meses ou menos, de acordo com o padrão da OMS. Apesar de apresentarem algum progresso motor bruto durante os 18 meses iniciais de vida, essas crianças com presumível infecção congênita por ZIKV e paralisia cerebral sofreram comprometimento motor grave aos 2 anos de idade. A espasticidade foi

predominante em todos os pacientes: 2 (2,6%) crianças apresentaram hemiplegia, 2 (2,6%) diplegia e 73 (94,8%) quadriplegia. Setenta e quatro crianças (96,1%) estavam no nível V. Eles atingiram apenas os níveis iniciais de habilidade motora grossa demonstrados pelo controle da cabeça em posição prona ou sentada, com apoio do tronco. Duas (2,6%) crianças foram classificadas no nível I do GMFCS. A neuroimagem das crianças com hemiplegia e diplegia mostrou primariamente lesões localizadas, enquanto a de crianças com quadriplegia apresentaram lesões difusas e lesões com malformações do desenvolvimento cortical.

Quadro 4 - GMFCS para menores de 2 anos

GMFCS	Habilidades
Nível I	Os bebês sentam-se no chão, mantêm-se sentados e deixam esta posição com ambas as mãos livres para manipular objetos. Os bebês engatinham (sobre as mãos e joelhos), puxam-se para ficar em pé e dão passos segurando-se nos móveis. Os bebês andam entre 18 meses e 2 anos de idade sem a necessidade de aparelhos para auxiliar a locomoção.
Nível II	Os bebês mantêm-se sentados no chão, mas podem necessitar de ambas as mãos como apoio para manter o equilíbrio. Os bebês rastejam em prono ou engatinham (sobre mãos e joelhos). Os bebês podem puxar-se para ficar em pé e dar passos segurando-se nos móveis.
Nível III	Os bebês mantêm-se sentados no chão quando há apoio na parte inferior do tronco. Os bebês rolam e rastejam para frente em prono.
Nível IV	Os bebês apresentam controle de cabeça, mas necessitam de apoio de tronco para sentarem-se no chão. Os bebês conseguem rolar para a posição supino e podem rolar para a posição prono.
Nível V	As deficiências físicas restringem o controle voluntário do movimento. Os bebês são incapazes de manter posturas antigravitacionais de cabeça e tronco em prono e sentados. Os bebês necessitam da assistência do adulto para rolar.

Fonte: Palisano *et al.*¹¹⁰.

Quadro 5 - GMFCS para crianças de 2-4 anos

GMFCS	Habilidades
Nível I	As crianças sentam-se no chão com ambas as mãos livres para manipular objetos. Os movimentos de sentar e levantar-se do chão são realizadas sem assistência do adulto. As crianças andam como forma preferida de locomoção, sem a necessidade de qualquer aparelho auxiliar de locomoção.
Nível II	As crianças sentam-se no chão, mas podem ter dificuldades de equilíbrio quando ambas as mãos estão livres para manipular objetos. Os movimentos de sentar e deixar a posição sentada são realizados sem assistência do adulto. As crianças puxam-se para ficar em pé em uma superfície estável. As crianças engatinham (sobre mãos e joelhos) com padrão alternado, andam de lado segurando-se nos móveis e andam usando aparelhos para auxiliar a locomoção como forma preferida de locomoção.
Nível III	As crianças mantêm-se sentadas no chão frequentemente na posição de W (sentar entre os quadris e os joelhos em flexão e rotação interna) e podem necessitar de assistência do adulto para assumir a posição sentada. As crianças rastejam em prono ou engatinham (sobre as mãos e joelhos), frequentemente sem movimentos alternados de perna, como métodos principais de auto locomoção. As crianças podem puxar-se para levantar em uma superfície estável e andar de lado segurando-se nos móveis por distâncias curtas. As crianças podem andar distâncias curtas nos espaços internos utilizando um dispositivo manual de mobilidade (andador) e ajuda de um adulto para direcioná-la e girá-la.
Nível IV	As crianças sentam-se no chão quando colocadas, mas são incapazes de manter alinhamento e equilíbrio sem o uso de suas mãos para apoio. As crianças frequentemente necessitam de equipamento de adaptação para sentar e ficar em pé. A auto locomoção para curtas distâncias (dentro de uma sala) é alcançada por meio do rolar, rastejar em prono ou engatinhar sobre as mãos e joelhos sem movimento alternado de pernas.
Nível V	As deficiências físicas restringem o controle voluntário do movimento e a capacidade de manter posturas antigravitacionais de cabeça e tronco. Todas as áreas de função motora estão limitadas. As limitações funcionais do sentar e ficar em pé não são completamente compensadas por meio do uso de equipamentos adaptativos e de tecnologia assistiva. No nível V, as crianças não têm meios para se mover independentemente e são transportadas. Somente algumas crianças conseguem a auto locomoção utilizando uma cadeira de rodas motorizada com extensas adaptações.

Fonte: Palisano *et al.*¹¹⁰

3 JUSTIFICATIVA

A infecção pelo ZIKV é considerada uma infecção congênita por causar alterações fetais observadas em gestantes infectadas por esse patógeno, em qualquer idade gestacional. Pode ser transmitida para a criança em qualquer período da gestação, podendo levar a resultados adversos no SNC.

As infecções congênitas conhecidas pela sigla STORCH são os principais diagnósticos diferenciais do ZIKV. As semelhanças entre as infecções congênitas que são causadas pelos patógenos STORCH e pelo ZIKV se devem principalmente no que diz respeito ao seu neurotropismo, sendo que todas podem provocar microcefalia, inclusive são uma das principais causadoras, e alteração no desenvolvimento.

A disfunção do SNC é uma das sequelas mais graves causadas pela infecção do vírus, podendo estar associada à artrogripose, microcefalia, hidrocefalia e outros comprometimentos neurológicos e sistêmicos.

Quando ocorre acometimento cerebral, ocorre prejuízo da qualidade de vida tanto dos pacientes quanto da família. O diagnóstico e avaliação precoces deste acometimento ocorrem por meio de acompanhamento rigoroso, sendo essencial monitorar atrasos no desenvolvimento e avaliar a necessidade de terapias intervencionistas.

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar o desenvolvimento motor, padrão eletroencefalográfico e epilético e neuroimagem das crianças expostas ao ZIKV comparativamente à infecção congênita por citomegalovírus, que é o principal diagnóstico diferencial da SCZ.

4 HIPÓTESE DO TRABALHO

A hipótese do estudo é que crianças com SCZ têm alterações motoras e cognitivas que variam de acordo com o grau de acometimento cerebral. Apesar de observarmos clinicamente um importante atraso do desenvolvimento motor das crianças acometidas pelo ZIKV, o grau de comprometimento do seu desenvolvimento ainda é incerto. Esperamos com este trabalho contribuir para a caracterização do fenótipo neurológico de crianças com infecção congênita pelo ZIKV auxiliando na identificação de suas principais necessidades em relação aos serviços de assistência.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Descrever o fenótipo neurológico da síndrome congênita por ZIKV em crianças microcefálicas.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar o desenvolvimento motor de pacientes microcefálicos com diagnóstico presumido ou confirmado de SCZ com crianças com microcefalia por CMV;
- b) Comparar o padrão epiléptico de pacientes microcefálicos com diagnóstico presumido ou confirmado de SCZ com crianças com microcefalia por CMV;
- c) Comparar características eletroencefalográficas de pacientes microcefálicos com diagnóstico presumido ou confirmado de SCZ com crianças com microcefalia por CMV;
- d) Comparar os achados na neuroimagem de pacientes microcefálicos com diagnóstico presumido ou confirmado de SCZ com crianças com microcefalia por CMV.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA

Estudo transversal exploratório-descritivo-analítico, contemporâneo, também com coleta de dados de prontuário.

6.2 LOCAL

A pesquisa ocorreu no ambulatório de microcefalia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019.

6.3 AMOSTRA

A amostra foi constituída por todas as crianças em acompanhamento no ambulatório de microcefalia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019.

Este ambulatório multidisciplinar funciona desde janeiro de 2016 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e é referência no estado do Rio Grande do Sul para os casos de microcefalia notificados através do formulário de Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP), desde que foi iniciado o Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central instituído pelo Ministério da Saúde.

Critérios de inclusão: Pacientes com microcefalia congênita ou adquirida com diagnóstico sorológico e clínico comprovado ou altamente suspeitos de infecção por ZIKV ou

diagnóstico sorológico de CMV por PCR na urina, que aceitem participar do estudo, nascido no período de janeiro de 2016 a março de 2020.

Crítérios de exclusão: Pacientes com microcefalia por outras causas não infecciosas, com toxoplasmose congênita, sífilis congênita, síndromes genéticas, teratógenos, etc. e pacientes nascidos antes de 2015.

6.4 FORMA DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no ambulatório de microcefalia do HCPA no período de janeiro de 2016 a março de 2020, onde foram feitas as primeiras consultas e posteriores reavaliações destes pacientes.

6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS

Os pacientes incluídos no estudo tiveram os seguintes dados coletados através de prontuário eletrônico do HCPA:

- a) informações gerais e dados demográficos: procedência / naturalidade, idade materna, sexo, escolaridade, renda familiar e outros. Essas informações foram registradas no protocolo de pesquisa (ANEXO A);
- b) dados clínicos: intercorrências na gestação (presença de *rash*, prurido ou febre, exposição a teratógenos, realização de pré-natal, sorologias), dados do nascimento (peso, comprimento, perímetro cefálico, escore de Apgar), história prévia de patologias e de atraso do desenvolvimento motor, história familiar (ANEXO A);

- c) exames realizados: sorologia para ZIKV e para outras infecções do grupo STORCH e neuroimagem (ecografia cerebral, TC ou RM de encéfalo);
- d) avaliação clínica e neurológica: medições do comprimento, peso, perímetro cefálico, descrição das dismorfias associadas e exame neurológico completo (atitude, fâcies, exame da forma e medidas do crânio, realização de inspeção, palpação, movimentação passiva e balanço passivo com avaliação de trofismo e tônus muscular, motilidade voluntária, força muscular, coordenação motora, movimentos involuntários anormais associados, pesquisa de reflexos proprioceptivos e exteroceptivos, avaliação do equilíbrio e marcha, pares cranianos e das funções sensitivas) (ANEXO A);
- e) avaliação clínica do tipo de epilepsia e padrão eletroencefalográfico: A classificação do tipo de crises epiléticas e de epilepsia é determinada de acordo com a nova nomenclatura proposta pela *International League Against Epilepsy* em 2017¹¹³. As crises epiléticas são classificadas naquelas de início focal, início generalizado e início desconhecido. Para o diagnóstico de epilepsia generalizada, o paciente deve apresentar atividade de complexos de espícula-onda generalizados no EEG. Indivíduos com epilepsias generalizadas podem apresentar um conjunto de diferentes tipos de crises que incluem crises de ausência, mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico-clônicas. Epilepsias Focais incluem distúrbios unifocais e multifocais, bem como crises envolvendo um hemisfério. Uma variedade de tipos de crises epiléticas pode ser encontrada incluindo crises focais perceptivas, crises focais disperceptivas ou com comprometimento da percepção, crises focais motoras e não-motoras e crises focais evoluindo para crises tônico-clônicas bilaterais. A aquisição dos eletroencéfalos ocorreu com aparelho digital NEUROTEC (Neuromap)®.

Foram utilizados 21 eletrodos de escalpo que foram colocados de acordo com as normas do Sistema Internacional 10-20 (Fp1, F3, F7, C3, T1, T3, T5, P3, O1, Fp2, F4, F8, C4, T2, T4, T6, P4, O2, Fz, Cz, Pz), além de um eletrodo de eletrocardiograma¹⁸. Os exames foram realizados sob sono espontâneo, com duração de pelo menos 30 minutos;

- f) avaliação clínica do desenvolvimento neuromotor por meio da escala The Gross Motor Function Classification System (GMFCS) - Sistema de Classificação da Função Motora Grossa, descrita na revisão de literatura. Os pacientes eram avaliados sempre pela mesma neuropediatra, no momento da consulta ambulatorial. A avaliadora não era cega para o tipo de patologia do paciente. A idade dos pacientes durante as avaliações ocorreu de 1 ano a 3 anos.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais. A simétrica das variáveis foi verificada com o teste de Shapiro Wilk. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas pela média e desvio padrão. Foram associadas as variáveis categóricas pelo teste Exato de Fisher. Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

6.7 LOGÍSTICA

Na consulta inicial foram coletados dados demográficos e clínicos dos pacientes, assim como história ginecológica obstétrica e história familiar. Exame físico completo foi

realizado por uma médica geneticista e por uma pediatra e o exame neurológico por uma neuropediatra. As crianças foram reavaliadas a cada 4 meses. Os pacientes eram avaliados sempre pela mesma equipe assistencial, no momento da consulta ambulatorial. Os avaliadores não eram cegos para o tipo de patologia do paciente.

Exames de imagem foram realizados em todas as crianças, conforme disponibilidade: ultrassonografia transfontanelar, tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética de crânio. A avaliação clínica do desenvolvimento neuromotor foi realizada por meio da escala GMFCS¹¹⁰.

6.8 APROVAÇÃO ÉTICA

Este projeto faz parte de um estudo multicêntrico intitulado de “CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA” já aprovado previamente no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, local de desenvolvimento da pesquisa, sob o nº no GPPG 160577.

O Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) já havia sido anteriormente assinado pelos responsáveis dos lactentes (ANEXO B); desta forma, nesta fase da pesquisa apenas os pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) (ANEXO C) para assegurar que os dados seriam utilizados apenas para fins de estudos acadêmicos e que os pacientes não seriam identificados. O projeto seguiu às normas e diretrizes envolvendo seres humanos de acordo com a Resolução nº 466/12, estabelecida pelo Conselho Nacional de Saúde.

7 RESULTADOS

Entre janeiro de 2016 e dezembro de 2019 foram contabilizados 431 Registros de Eventos em Saúde Pública. (RESP-Microcefalia) no estado do Rio Grande do Sul. A classificação final desses casos segue na tabela 1.

Tabela 1 - Classificação final do RESP-microcefalia.

	Numero	Porcentagem
Outras etiologias	334	77,5
Citomegalovírus	19	4,4
Sífilis	25	5,8
Toxoplasmose	16	3,7
ZIKV	7	1,6
Caso provável de infecção congênita	6	1,4
Em investigação	24	5,6
Total	431	100%

Fonte: O autor (2020)

Dos 431 registros, 205 (47,6%) são do sexo feminino, 176 (40,8%) do sexo masculino e em 50 (11,6%) registros, o sexo não foi informado.

Desses 431 pacientes, 21 foram incluídos no estudo. Os casos de toxoplasmose e sífilis foram excluídos do estudo após o diagnóstico, pois foram encaminhados para ambulatórios de infectologia especializados para tais patologias. Um paciente com diagnóstico de SCZ optou por seguir acompanhamento em sua cidade de origem devido a dificuldades de locomoção da família. Os pacientes que seguem em investigação não foram incluídos por não ter uma patologia definida.

Dos 21 pacientes em acompanhamento, 10 são do sexo feminino e 11 do sexo masculino. A média da idade gestacional foi de 36,69 semanas. Foram classificados 10 como

pré-termo (47,6%) e 11 (52,4%) como a termo (≥ 37 semanas de idade gestacional). A média do peso ao nascimento foi de $2398,19 \pm 571,14$ gramas. Fizeram pré-natal completo até a idade gestacional de nascimento 20 pacientes (95,2%). Quanto à realização de exame laboratorial de sorologia para ZIKV para as gestantes, 10 (47,6%) não foram testadas, 9 (42,9%) tiveram resultado negativo e 2 (9,5%) tiveram resultado positivo.

A média do perímetro cefálico para meninas foi $29,2 \pm 1,73$ cm e para meninos $29,61 \pm 0,80$ cm. Na curva do escore Z do perímetro cefálico para peso e sexo, 10 pacientes (47,6%) foram classificados como menores de 2 desvios padrão e 11 pacientes (52,4%) como menores de 3 desvios padrão.

Dos 21 pacientes, 9 pacientes tiveram o diagnóstico de CMV (42,9%), 6 de SCZ (28,6%) e 6 de infecção presumida por ZIKV (28,6%), conforme tabela a seguir:

Tabela 2 - Infecções congênicas do estudo

Infecção congênita	n	%
SCZ	6	28,6%
CMV	9	42,9%
Provável infecção por ZIKV	6	28,6%

Fonte: O autor (2020)

O diagnóstico de provável infecção por ZIKV foi determinado devido o paciente ter um fenótipo semelhantes ao da SCZ, porém sem diagnóstico laboratorial, devido a dificuldade de detectar melhor as gestantes infectadas retrospectivamente.

Destas crianças, 61,9% (N=13) apresentavam diagnóstico de epilepsia, e destes 13, 69,2% (N=9) faziam uso de politerapia. Na avaliação dos tipos de crises epiléticas, todas foram consideradas como generalizadas. Das 13 crianças, 53,8% (N=7), apresentavam espasmos. Das crianças que apresentavam epilepsia, a análise eletroencefalográfica evidenciou que todas demonstravam ritmos de base desorganizados assimétricos. Quanto à

atividade epileptiforme, 7,7% (N=1) apresentaram atividade focal, 38,5% atividade multifocal (N=5), 30,8% atividade generalizada (N=4) e 23,1% hipsarritmia (N=3).

Na tabela a seguir (Tabela 3), observamos que não houve diferença na frequência de epilepsia entre crianças com microcefalia por ZIKV ou CMV. (Teste exato de Fisher $p=0,673$).

Tabela 3 - Presença de epilepsia conforme a etiologia

Infecção congênita	Sem epilepsia	Com epilepsia	Total	Teste de Fisher
	n(%)	n(%)		
SCZ + provável infecção por ZIKV	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12	
CMV	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9	
Total	8	13	21	0,673

Fonte: O autor (2020)

Analisando o perfil eletroencefalográfico, presença de epilepsia, tipo de crise e uso de antiepiléptico apenas em pacientes com ZIKV e provável infecção por ZIKV, observa-se que a presença de epilepsia é de 66,7% (N=8), sendo as crises generalizadas o tipo de crise mais frequente. Espasmos epiléticos estavam presentes em 37,5% (N=3). Os pacientes que fazem uso de mais de uma medicação foram 62,5% (N=5), demonstrando que as crises epiléticas são de difícil controle. Os ritmos de base dos pacientes que apresentam epilepsia são desorganizados e assimétricos, mostrando a imaturidade do SNC. Quando presentes, as atividades epileptiformes mais frequentes foram multifocais e generalizadas.

Na tabela a seguir (Tabela 4) comparamos dados referentes ao acometimento cerebral entre as infecções congênitas incluídas no estudo.

Tabela 4 – Acometimento cerebral em pacientes com CMV, SCZ e provável infecção por ZIKV

	CMV Número/Número total (%)	ZIKV e provável infecção por ZIKV Número/Número total (%)	Teste de Fisher
Espasmos	4/5 (80%)	3/8 (37,5%)	0,266
Uso de antiepiléptico			
Monoterapia	1/5 (20%)	3/8 (37,5%)	
Politerapia	4/5 (80%)	5/8 (62,5%)	
Ritmos de base			
Assimétricos	5/5 (100%)	8/8 (100%)	
Desorganizados	5/5 (100%)	8/8 (100%)	
Atividade epileptiforme			
Focal	0/5 (0%)	1/8(12,5%)	
Multifocal	2/5 (40%)	3/8 (37,5%)	
Generalizada	1/5 (20%)	3/8 (37,5%)	
Hipsarritmia	2/5 (40%)	1/8 (12,5%)	
Neuroimagem			
Calcificações	7/9 (77,8%)	5/12 (41,7%)	0,184
Hidrocefalia	1/9 (11,1%)	4/12 (33,3%)	0,338
Exame neurológico			
Tônus axial diminuído	6/9 (66,7%)	11/12 (91,7%)	0,355
Tônus apendicular aumentado	6/9 (66,7%)	11/12 (91,7%)	0,355
Hiperreflexia	6/9 (66,7%)	10/12 (83,3%)	0,272
Paralisia cerebral GMFCS 5			
	6/9 (66,7%)	11/12 (91,7%)	0,355
	5/9 (55,6 %)	7/12 (58,3%)	

Fonte: O autor (2020)

Todos os pacientes da amostra realizaram exame de neuroimagem (1 realizou ecografia transfontanelar, 13 realizaram TC e 7 realizaram RM). Dentre os resultados, 57,1% (N=12) apresentavam calcificações e 23,8% (N=5) apresentavam hidrocefalia.

Ao exame neurológico, 81% (N=17) apresentavam tônus axial diminuído e tônus apendicular aumentado, conferindo diagnóstico de paralisia cerebral. Os reflexos miotáticos fásicos estavam aumentados em 76,2% (N=16).

A escala GMFSC foi aplicada em todos os pacientes e os resultados estão expostos na tabela 5:

Tabela 5 – Classificação dos pacientes conforme escala GMFSC

GMFSC	Frequência	Porcentagem
I	3	14,3%
II	1	4,8%
III	3	14,3%
IV	2	9,5%
V	12	57,1%
Total	21	100%

Fonte: O autor (2020)

Foi realizada uma comparação do escore Z do PC com GMFSC, descrita na tabela 6. Nota-se que 100% das crianças classificadas como GMFSC I e II estavam no escore Z entre -2 e -3 desvios-padrão.

Tabela 6 – Comparação do GMFSC em relação ao escore Z do perímetro cefálico

GMFSC	I	II	III	IV	V	Total
Classificação	Número/ Número total (%)					
PC < -2	3/10(100%)	1/10(100%)	1/10(33,3%)	1/10 (50%)	4/10(33,3%)	10
PC < -3	0/11 (0%)	0/11 (0%)	2/11(66,7%)	1/11 (50%)	8/11(66,7%)	11

Fonte: O autor (2020)

Na associação de epilepsia com a classificação do GMFSC, tivemos um Teste Exato de Fisher de 0,007, mostrando que houve associação direta entre as duas variáveis. Pela análise de resíduos ajustada padronizada, pacientes com a classificação GMFSC IV (100%) e V (75%) têm mais predisposição a apresentar epilepsia e paciente com GMFSC I têm menos. A associação está descrita na tabela abaixo:

Tabela 7 – Comparação do GMFSC em relação à prevalência de epilepsia e sua causa

GMFSC Classificação	I Número/ n=3(%)	II Número/ n= (%)	III Número/ Número total (%)	IV Número/ Número total (%)	V Número/ Número total (%)	Valor p
Com epilepsia	0/3 (0%)	0/1 (0%)	1/3(33,3%)	2/2(100%)	10/12(83,3%)	0,007
CMV	2/3 (66,7%)	1/1 (100%)	1/3(33,3%)	-	5/12 (41,7%)	0,622
ZIKV + provável ZIKV	1/3 (33,3%)	-	2/3 (66,7%)	2/2(100%)	7/12 (58,3%)	

Fonte: O autor (2020)

8 DISCUSSÃO

As infecções congênitas, como as doenças que compõem o acrônimo STORCH, estão implicadas no desenvolvimento de epilepsia, alterações na neuroimagem e alteração no exame físico neurológico e no desenvolvimento motor. O surto de microcefalia ocorrido em decorrência do ZIKV evidenciou a importância de trabalhos que possam fazer relação entre microcefalia e acometimento cerebral.

O estudo de Carvalho *et al.*¹¹⁴ incluiu 91 crianças com microcefalia devida ao ZIKV. Entre estes, 65 (71,4%) desenvolveram epilepsia durante o acompanhamento, semelhante ao nosso estudo (66,7%). Enquanto os espasmos epiléticos (N=55) foram o tipo mais comum de convulsão no primeiro ano de vida do estudo de Carvalho *et al.*¹¹⁴, nosso estudo encontrou uma incidência menor, de 37,5%. Entre os 65 participantes epiléticos avaliados pelo EEG, os padrões mais frequentes observados foram anormalidades epileptiformes focais (53,2%) como a atividade epileptiforme principal, enquanto o estudo atual mostrou que a atividade multifocal e generalizada foram mais prevalentes.

No estudo de Van der Linden *et al.*⁹⁵ incluindo 141 crianças, a prevalência de epilepsia foi de 67% e os principais tipos de convulsões foram espasmos epiléticos (em 72% dos bebês), convulsões focais motoras (em 21%) e convulsões tônicas (em 4%). Todos os bebês com epilepsia receberam drogas antiepiléticas e 38 receberam politerapia (61%). No nosso estudo as convulsões foram descritas como tônico-clônicas generalizadas, muitas seguidas de espasmos. Este estudo, assim como no estudo de Van der Linden, a politerapia esteve presente em 62,5% dos pacientes com SCZ e provável infecção por ZIKV, e em 75% quando incluímos os pacientes com infecção por CMV congênita.

No estudo de Sequerra *et al.*¹¹⁵, embora a incidência de epilepsia esteja semelhante à encontrada em nosso estudo (62%), a presença de hipsarritmia foi mais alta (12/29, 41%). Já

no estudo de Nunes *et al.*¹¹⁶, a atividade epileptogênica interictal foi predominantemente multifocal (62,8%), um pouco mais que em nosso estudo (37,5%). Entre os 22 pacientes do mesmo estudo, oito estavam em uso de monoterapia (36,3%), resultado semelhante ao nosso estudo (37,5%). Outro estudo como o de Kwak *et al.*⁹⁸, incluindo pacientes com microcefalia por CMV, 12 dos 31 pacientes (38,7%) desenvolveram crises epiléticas, semelhante a este estudo (44,4%). O estudo de Suzuki *et al.*⁹⁷, encontrou uma incidência de epilepsia associada ao CMV congênito que variou entre 10% e 56%, assim como neste estudo (55,6%).

No estudo de Alves *et al.*¹¹⁷, entre as 109 crianças com SCZ seguidas inicialmente, 42,2% (43/102) desenvolveram epilepsia: 21,6% (N=9) espasmos infantis, percentual menor do que o encontrado neste estudo, de 37,5%. Um padrão de EEG de hipsarritmia foi encontrado em 18 crianças, diferente deste estudo, em que foi encontrado em apenas 3 crianças. No estudo de Carvalho *et al.*¹⁰¹ anormalidades do EEG, com picos focais ou multifocais, foram identificadas em 22 gravações (62%) e neste estudo o número foi de 38,5% , (N=5).

No estudo de Garci-boyano *et al.*¹¹⁸, a maioria das crianças com SCZ (14/15) apresentou crises epiléticas no decorrer do acompanhamento: espasmos epiléticos (N=12), convulsões tônico-clônicas generalizadas (N=2) e convulsões focais (N=2). O eletroencefalograma foi anormal em todos os casos, sendo a hipsarritmia (N=6) a anormalidade mais encontrada. Na última consulta de acompanhamento, seis pacientes estavam usando mais de um medicamento antiepilético, cinco crianças estavam em monoterapia e apenas dois pacientes não estavam tomando nenhum medicamento antiepilético. Neste estudo, 61% estava com politerapia.

Conforme estudo de Carvalho *et al.*¹⁰⁸, os principais achados neurorradiológicos foram calcificações cerebrais (97,6%), ventriculomegalia (90,2%) e padrão giral anormal (81,7%). Já no estudo de Lage *et al.*¹²⁰, todos os participantes (N=102) tiveram anormalidades

cerebrais detectadas na neuroimagem, sendo as mais frequentes atrofia (92,1%), ventriculomegalia (92,1%), malformações do desenvolvimento cortical (85,1%) e calcificações corticais e subcorticais (80,2%), achado também encontrados em outras publicações. Garci-boyano *et al.*¹¹⁸, registrou que todas as 16 crianças apresentaram achados de neuroimagem compatíveis com SCZ. Os principais achados foram calcificações (100%) e ventriculomegalia (100%). Este estudo encontrou 57,1% de calcificações e 23,8% de hidrocefalia.

No estudo realizado por Araujo *et al.*¹²⁰, incluindo 150 recém nascidos com SCZ, a hidrocefalia foi detectada em 28% dos RN, semelhante a este estudo (33,3%) e calcificações cerebrais estavam presentes em 34,9% dos RN, também semelhante ao nosso estudo (41,7%). No estudo realizado por Manara *et al.*¹²¹ com 14 crianças com CMV congênito, microcefalia, paralisia cerebral e epilepsia foram encontrados em 57,1%, 42,8 e 50% pacientes, respectivamente (todos concomitantes em 6 pacientes); ventriculomegalia foi vista em 64,2% dos pacientes. No nosso estudo a epilepsia esteve presente em 80% da amostra, GMFSC V em 55,6% e apenas 1 paciente (11,1%) apresentava ventriculomegalia, ao contrário do estudo de Manara *et al.*¹²¹.

No estudo realizado por Lanzieri *et al.*¹⁰⁰ incluindo 72 pacientes com ZIKV, os achados anormais mais comuns na TC de encéfalo foram calcificações intracranianas (59%) e dilatação ventricular (55%). Já no estudo de Moura *et al.*¹²², todos tiveram achados anormais de TC de crânio e as mais comuns foram calcificações cerebrais (91,7%), malformações corticais (87,5%) e ventriculomegalia secundária (77,1%). Dentre os pacientes deste estudo com ZIKV e infecção presumida de ZIKV, 41,7% apresentavam calcificações e 33,3% tinham hidrocefalia nos exames de imagem.

No estudo de Ana *et al.*¹²⁰, incluindo pacientes com infecção congênita por CMV, observou-se paralisia cerebral espástica em 9 de 10 pacientes (tetraplegia em 6, diplegia em 1

e hemiplegia em 2) e discinética em 1 paciente. Este estudo não classificou a paralisia cerebral; foi aplicada a escala GMFSC, que foi grave (IV e V) em 55,6%, mostrando comprometimento grave do sistema motor.

Já no estudo de Thais *et al.*¹²³ foram incluídos 31 pacientes, todos microcefálicos. Desses, 19 crianças (61,2%) apresentaram aumento do tônus muscular (hipertonia apendicular), pouco menos do que o encontrado em nosso estudo (76,2%) Já no estudo de Moura *et al.*¹²², 56,3% tinham síndrome piramidal, A síndrome piramidal incluiu hipertonia, clônus, hiperreflexia e aumento dos reflexos arcaicos.

No estudo de Melo *et al.*¹²⁴, no momento da avaliação motora dos 59 pacientes incluídos no estudo, uma criança (2%) foi classificada no GMFCS nível I, três (5%) em GMFCS nível II, sete (12%) no GMFCS nível IV e 48 (81%) no GMFCS nível V. Assim como em nosso estudo, estes achados exemplificam que o comprometimento da função motora grave (GMFCS nível V) ocorre na maioria dos casos, principalmente quando relacionado a menor escore do perímetro cefálico ao nascimento. O nível V no GMFCS indica que há um grave comprometimento motor e que a criança tem um comprometimento da capacidade funcional, necessitando de auxílio para realização de tarefas, assim como necessita de equipamentos adaptativos.

A maior parte dos estudos^{107,118,125,126,127} que descrevem o desenvolvimento motor referem que a maior parte das crianças apresenta atraso do desenvolvimento significativo, sendo o GMFSC na maior parte classificando entre IV e V (86,5% a 96,1%) o que mostra a importância dessa avaliação para possibilitar início precoce das terapias de reabilitação.

No estudo de Lage *et al.*¹¹⁹, anormalidades neurológicas foram encontradas na maioria dos casos: hipertonia/espasticidade (97,0%), atraso nos marcos do desenvolvimento neurológico (92,8%) e hiperreflexia (73,3%), que sugerem sinais precoces de comprometimento motor grave. Esses achados são consistentes com o diagnóstico clínico de

paralisia cerebral, que descreve um grupo de distúrbios permanentes do desenvolvimento de movimento e postura, causando limitação de atividade. Carvalho *et al.*¹⁰⁸, também relatou que a paralisia cerebral espástica foi predominante, com hipertonía observada em 79 (96,3%). Este estudo demonstra que a infecção congênita por ZIKV pode estar associada à paralisia cerebral e a um grave comprometimento do desenvolvimento neurológico no 1º ano de idade, o que pode estar relacionado a um mau prognóstico. Também foi visto que o perímetro cefálico é provavelmente um marcador prognóstico de um pior resultado no desenvolvimento nessa idade.

No estudo de Quilião *et al.*¹²⁸ entre as 11 crianças avaliadas, 8 apresentavam microcefalia grave associada à deficiência motora e/ou epilepsia. Sete crianças foram diagnosticadas com epilepsia. Observou-se que crianças com menor comprometimento motor eram aquelas que apresentaram maior alteração relativa do escore Z, menor alteração relativa do perímetro cefálico, traçado EEG normal e não apresentavam crises convulsivas. Neste estudo, 100% das crianças com GMFSC com classificação I e II tinham menores valores de escore Z de PC em comparação às outras classificações. O mesmo foi visto em relação à epilepsia: conforme a classificação do GMFSC aumentou, a incidência de epilepsia também.

No estudo de Escosteguy *et al.*¹²⁹, as alterações do SNC nos exames de imagem nos casos de Zika foram mais frequentes do que nas demais etiologias, calcificações em 98 casos (84,5%) de 116 por ZIKV, ventriculomegalia em 88 (75,9%). Quanto às calcificações do SNC, os percentuais foram maiores em pacientes com CMV (87,5%). Relatou-se hidrocefalia em cerca de 15% dos casos de ZIKV e de agente não definido, percentuais maiores do que nas demais infecções. Este também encontrou calcificações mais presentes em pacientes com CMV (77,8%) e hidrocefalia em 33,3% dos casos de ZIKV.

Sabe-se que o grave acometimento neurológico, visto por meio de avaliação do exame neurológico, desenvolvimento motor e padrão eletroencefalográfico, pode ser justificado pelas

alterações estruturais encontradas nos exames de imagem realizados. Não foi encontrada diferença significativa entre os casos de CMV e ZIKV, pois ambas patógenos são causadores de microcefalia, condição associada a defeitos de neurogênese, sinaptogênese e migração neuronal.

9 CONCLUSÃO

Atualmente sabe-se que a infecção pelo ZIKV durante a gravidez pode causar alterações no desenvolvimento da criança acometida. É importante o diagnóstico precoce da microcefalia e acompanhamento multidisciplinar dessas crianças para que se possa planejar uma intervenção precoce. Uma vez que ainda não há tratamento antiviral disponível para tratar o vírus Zika na gravidez, o seu diagnóstico precoce se torna essencial para atenuar os efeitos do atraso no desenvolvimento e reduzir a incapacidade motora.

A potencial gravidade e complexidade de bebês com SCZ é um desafio tanto para as famílias quanto para os profissionais de saúde. Estudos recentes indicam que as alterações neurológicas podem impactar negativamente a função motora e cognitiva das crianças, ocasionando consequências para a vida social do paciente e dos seus familiares.

Nossos achados caracterizam o perfil neurológico da doença em lactentes e podem contribuir para o desenvolvimento e atualização de protocolos clínicos mais específicos, voltados para o acometimento cerebral, incluindo as alterações no desenvolvimento motor, com o objetivo de auxiliar os profissionais que atuam na intervenção precoce.

Sabe-se que o ZIKV é um vírus neurotrópico e que devido a isso pode gerar alterações neurológicas desde o início da vida do RN. A epilepsia pode complicar a SCZ, causando uma piora no desenvolvimento motor, aumentando tempo de internação para controle de crises epiléticas e diminuindo a qualidade de vida dos familiares e cuidadores. Este estudo comparou a clínica neurológica e os padrões eletroencefalográficos de 21 pacientes com microcefalia e diagnóstico de CMV e ZIKV ou infecção presumida por ZIKV. Encontrou-se uma prevalência de epilepsia neste estudo semelhante à literatura pesquisada (66,7% nas crianças com infecção por ZIKV ou provável e 61,9% na amostra total). A forma com que a epilepsia se comporta também foi semelhante, visto que a politerapia está presente em 62,9%

das crianças com microcefalia de causa infecciosa e epilepsia. Além disso, todos os pacientes com epilepsia apresentaram padrão desorganizado e assimétrico, mostrando a imaturidade do sistema nervoso central. Não houve diferença significativa comparando as manifestações tanto no perfil de epilepsia quanto nas características eletroencefalográficas em pacientes com SCZ e CMV.

Considerando os poucos participantes nesses estudos e a diversidade clínica e fisiopatológica da SCZ, esses resultados não podem ser generalizados. O monitoramento dessas crianças é crucial para melhorar a compreensão do impacto real do ZIKV no desenvolvimento motor e em suas habilidades. Isso representa o primeiro passo para entender a função motora em crianças com CZS usando uma escala validada e definir intervenções necessárias para minimizar sequelas motoras e limitações funcionais destas crianças.

Os achados do estudo caracterizam o perfil neurológico da doença em lactentes e podem contribuir para o desenvolvimento e atualização de protocolos clínicos mais específicos, voltados para o acometimento cerebral, incluindo as alterações no desenvolvimento motor, com o objetivo de auxiliar os profissionais que atuam na intervenção precoce. O diagnóstico preciso da microcefalia, assim como sua causa, pode orientar o tratamento e determinar o prognóstico. A intervenção precoce pode reduzir a incapacidade motora, uma vez que é nos primeiros anos de vida que ocorre a maior mudança na plasticidade cerebral.

A SCZ pode ter manifestações clínicas e radiológicas semelhantes às de outras infecções congênitas do grupo STORCH. O acompanhamento multidisciplinar adequado dos pacientes expostos ao ZIKV, a avaliação do desenvolvimento e a avaliação neurológica visam a uma melhor compreensão dessa infecção, prever com precisão características sugestivas de paralisia cerebral e propor intervenções clínicas, farmacológicas e cirúrgicas adequadas que possam proporcionar um melhor desenvolvimento e qualidade de vida.

Trabalhos futuros são necessários para: (i) prever a evolução do ZIKV em relação ao padrão eletroencefalográfico e ao perfil de epilepsia; (ii) otimizar o tratamento desses pacientes; (iii) entender melhor como a infecção por ZIKV se comporta a curto e a longo prazo; e (iv) avaliar a persistência de sequelas neurológicas ao longo do tempo.

Em conclusão, enfatizamos a importância da investigação da SCZ especialmente quando uma criança nascida de mãe assintomática apresenta microcefalia ao nascimento ou durante o período pós-natal. O acompanhamento da criança, associado à realização de neuroimagem e eletroencefalograma pode auxiliar em um diagnóstico mais preciso e assim antecipar a reabilitação neurológica desses pacientes, assim como orientação aos pais quanto a um possível prognóstico.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabemos que recém-nascidos com SCZ tem em sua maioria algum grau de acometimento cerebral. Devido a nossa amostra pequena, nossos resultados não podem ser generalizados. É importante a comparação com outras infecções congênicas para que possamos auxiliar esses pacientes principalmente em relação a sua reabilitação.

Uma das limitações deste trabalho foi o tamanho da amostra muito pequeno comparado aos estudos utilizados como referência sobre o tema, provavelmente devido a região em que foi realizado. Sabe-se que a região brasileira que apresenta maior número de casos de microcefalia por ZIKV é a região Nordeste, podendo isto ser atribuído ao clima favorável e condições socioeconômicas da região, que podem tornar a população vulnerável à infecção por esse vírus. Outra limitação foi a dificuldade de diagnosticar a infecção pelo ZIKV retrospectivamente em mulheres assintomáticas, pois a exposição ao zika é extraordinariamente difícil de determinar se os pacientes não testados por PCR durante a infecção aguda.

Acreditamos que tanto a neuroimagem quanto o EEG devem ser incluídos na investigação de todos os pacientes com microcefalia congênita recém-diagnosticada, especialmente aqueles que ocorrem em áreas de transmissão autóctone de ZIKV. Novos estudos de séries de casos e acompanhamento a longo prazo são necessários para replicar nossos achados e melhorar o diagnóstico de epilepsia associada à microcefalia.

Compreender a perspectiva da função motora grossa e identificar prontamente possíveis deficiências ajudam as equipes de reabilitação a criar melhores planos de tratamento com base no prognóstico motor. Planos melhores apoiarão as crianças de maneira mais eficaz para que alcancem todo o seu potencial motor. Isso é especialmente importante em casos de crianças expostas à infecção congênica pelo ZIKV e com deficiências graves e permanentes,

que requerem atenção multidisciplinar e integrada. Essas crianças se beneficiarão de um modelo de reabilitação centrado no paciente e na família para organizar ambientes acessíveis, recursos comunitários e suporte de serviço especializado.

REFERÊNCIAS

1. SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 3, p. 59–62, 2016.
2. MARINHO, F. *et al.* Microcefalia no Brasil: Prevalência e caracterização de casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 3, p. 1-12, 2016.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika: orientações provisórias**. 2016. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204475/WHO_ZIKV_MOC_16.3_por.pdf;jsessionid=F365BE5C73F8386EF0FF12D0F0C2A399?sequence=8. Acesso em: 24 jan. 2020.
4. INTERGROWTH-21ST. **Sobre INTERGROWTH-21st. c2009-2016**. Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>. Acesso em: 24 jan. 2020.
5. BRASIL. Portaria no 1.813, de 11 de novembro de 2015. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. [Internet]. **Diário Oficial da União**: Seção 1, no 216 Brasília, Brasil; 2016. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1813_11_11_2015.html. Acesso em: 11 abr. 2020.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Registro de Eventos em Saúde Pública**. (RESP-Microcefalia) [Internet]. 2015. Disponível em: <http://www.resp.saude.gov.br/microcefalia#/painel>. Acesso em: 22 abr. 2020.
7. RIO GRANDE DO SUL. **Informativo Epidemiológico de Arboviroses Janeiro de 2020**. Semana Epidemiológica 52 de 2019. (30/12 a 28/12).
8. PIRES, L. S. *et al.* Microcefalia: semiologia e abordagem diagnóstica. **Residência Pediátrica**, v. 9, n. 1, p. 70-9, 2019.
9. NUNES, M. L. *et al.* Microcephaly and Zika virus: aclinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **The Journal of Pediatrics**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 3, p. 230-40, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.009>.

10. FRANÇA, T. L. *et al.* Growth and Development of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Syndrome in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 9, p. 2-11, 2018.
11. JOHANSSON, M. A. *et al.* Zika and the risk of microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 375, p. 1-4, 2016.
12. MOORE, C. A. *et al.* Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 3, p. 288-95, 2017.
13. MEHRJARDI, M. Z. Is Zika Virus an Emerging TORCH Agent? An Invited Commentary. **Virology (Auckl)**, v. 8, 1178122X17708993, 2017.
14. NAING, Z. W. *et al.* Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecol**, v. 56, p. 9-18, 2016.
15. NOYOLA, D. E. *et al.* Houston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. **The Journal of Pediatrics**, v. 138, p. 325–31, 2001.
16. KANDA, P. A. M. *et al.* Sleep EEG of Microcephaly in Zika Outbreak. **The Neurodiagnostic Journal**, v. 58, n. 1, p. 11-29, 2018.
17. MIZRAHI, E. M. *et al.* Neurological impairment, developmental delay, and postneonatal seizures 2 years after video-EEG documented seizures in near term and term neonates: report of the clinical research center for neonatal seizures. **Epilepsia**, v. 42, n. 7, p. 102-3, 2001.
18. HOMES, G. L.; LOMBROSO, C. T. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 10, n. 3, p. 323-52, 1993.
19. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika**. Orientações provisórias. 4 mar. 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/8/WHO_ZIKV_MOC_16.3_por.pdf?ua=1.
20. OLIVEIRA-SZEJNFELD, P. S. *et al.* Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. **Radiology**, v. 281, p. 203–18, 2016.
21. VON DER HAGEN, M. *et al.* Diagnostic approach to microcephaly in childhood: A two-center study and review of the literature. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 56, p. 732–41, 2014.

22. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional:** procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS [recurso eletrônico]. Brasília, 2017.
23. STATE BIRTH DEFECTS SURVEILLANCE PROGRAM DATA. Major birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006-2010. **Birth Defects Research (Part A)**, v. 97, p. S1-S172, 2013.
24. BARKOVICH, A. J. *et al.* A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. **Neurology**, v. 65, p. 1873–87, 2005.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. **Rapid Advice Guideline**, Geneva, 2016.
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Ministério da Saúde divulga novos casos de microcefalia [Internet]**. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/21020-ministerio-da-saude-divulga-novos-dados-de-microcefalia>. Acesso em: 11 mar. 2020.
27. CNOSSEN, J. S. *et al.* Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. **Canadian Medical Association Journal**, v. 178, p. 701–11, 2008.
28. DEVAKUMAR, D. *et al.* Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. e1-e13, 2018.
29. ARROYO, H. A. Microcefalia. Actualización em Neurología Infantil V. **Medicina**, Buenos Aires, v. 78, n. II, p. 94-100, 2018.
30. GORDON-LIPKIN, E. *et al.* Neurodevelopmental Outcomes in 22 Children With Microcephaly of Different Etiologies. **Journal of Child Neurology**, v. 32, n. 9, p. 804–9, 2017.
31. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome — United States, 1969-2004. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 54, p. 279–82, 2005.

32. ALVARADO-SOCARRAS, J. L. *et al.* Congenital microcephaly: A diagnostic challenge during Zika epidemics. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 23, p. 14-20, 2018.
33. BALE JR, J. F. Fetal infections and brain development. **Clinics in Perinatology**, v. 36, p. 639–53, 2009.
34. OSTRANDER, B.; BALE, J. F. Chapter 6 - Congenital and Perinatal Infections. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 162, p. 133-53, 2019.
35. WEN, Z.; SONG, H.; MING, G-L. How does Zika virus cause microcephaly? **Genes & Development**, v. 31, p. 849–61, 2017.
36. MIURA, C. S. *et al.* Prevalência de infecção congênita por citomegalovírus em recém-nascidos de uma unidade de tratamento intensivo de um hospital público. **The Journal of Pediatrics (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 82, n. 1, p. 46-50, fev. 2006.
37. DOLLARD, S. C.; GROSSE, S. D.; ROSS, D. S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. **Reviews in Medical Virology**, v. 17, p. 355–63, 2007.
38. ORNOY, A. *et al.* Effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. **Reproductive Toxicology**, v. 21, n. 4, p. 399-409, 2006.
39. KANESHIRO, N. K. Congenital cytomegalovirus. **Medline Plus Clinical**, 2011. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001343.html>. Acesso em: 11 mar. 2020.
40. LANZIERI, T. *et al.* Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. **Journal of Perinatology**, v. 37, p. 875–80, 2017.
41. BARKOVICH, A. J.; LINDAN, C. E. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. **American Journal of Neuroradiology**, v. 15, p. 703–15, 1994.
42. LINARI, M. *et al.* Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. **Pediatrics**, v. 117, n. 1, p. 76-83, 2005.
43. PERLMAN, J. M.; ARGYLE, C. Lethal cytomegalovirus infection in preterm infants: clinical, radiological, and neuropathological findings. **Annals of Neurology**, v. 31, p. 64–8, 1992.
44. ALARCON, A. *et al.* A prognostic neonatal neuroimaging scale for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. **Neonatology**, v. 110, n. 4, p. 277–85, 2016.

45. BOPPANA, S. B. *et al.* Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 11, p. 93–9, 1992.
46. BOPPANA, S. B. *et al.* Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. **Pediatrics**, v. 99, p. 404-14, 1997.
47. MICHAELS, M. G. *et al.* Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 22, p. 504–09, 2003.
48. NASSETTA, L.; KIMBERLIN, D.; WHITLEY, R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, p. 862–67, 2009. doi:10.1093/jac/dkp083.
49. PANCHAUD, A. *et al.* Emerging role of Zika virus in adverse fetal and neonatal outcomes. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, p. 659–94, 2016.
50. BASU, R.; TUMBAN, E. Zika Virus on a Spreading Spree: what we now know that was unknown in the 1950's. **Virology Journal**, v. 13, p. 165, 2016.
51. CAO-LORMEAU, V-M. *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case- control study. **Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1531–9, 2016.
52. CHIMELLI, L. *et al.* The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. **Acta Neuropathology**, v. 133, n. 6, p. 983–99, 2017.
53. MEANEY-DELMAN, D. *et al.* Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Interim RCOG/RCM/PHE/HPS. clinical guidelines on Zika Virus Infection and Pregnancy: Information for Healthcare Professionals. Prolonged detection of Zika virus RNA in pregnant women. **Obstetrics & Gynecology**, v. 128, n. 4, p. 724–30, 2016. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/news/zika-virus-interim-guidelines.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2020.
54. SCHAUB, B. *et al.* Analysis of blood from Zika virus-infected fetuses: a prospective case series. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, p. 520e7, 2017.
55. GREGIANINI, T. S. *et al.* Emerging arboviruses in Rio Grande do Sul, Brazil: Chikungunya and Zika outbreaks, 2014, 2016. **Reviews in Medical Virology**, v. 27, p. e1943, 2017. <https://doi.org/10.1002/rmv.1943>.
56. DEL CAMPO, M. *et al.* The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v. 173, n. 4, p. 841–57, 2017.

57. HONEIN, M. A. *et al.* Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. **JAMA**, v. 317, n. 1, p. 59–68, 2017.
58. MOURA, F. L. *et al.* Fatores associados ao conhecimento sobre a toxoplasmose entre gestantes atendidas na rede pública de saúde do município de Niterói, Rio de Janeiro, 2013-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 3, p. 655-61, set. 2016.
59. SAAD, T. *et al.* Neurological manifestations of congenital Zika virus infection. **Child's Nervous System**, v. 34, p. 73–8 2018.
60. KLASE, Z. A. *et al.* Zika fetal neuropathogenesis: etiology of a viral syndrome. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 8, p. e0004877, 2016.
61. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika situation report**. Neurological syndrome and congenital abnormalities. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/>. Acesso em: 11 abr. 2020.
62. COSTELLO, A. *et al.* Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 6, p. 406, 2016.
63. PETRIBU, N. C. L. *et al.* Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: Case series study. **Journal BMJ**, v. 359, p. j4188, 2017.
64. VENTURA, C. V. *et al.* Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection. **JAMA Ophthalmology**, v. 134, n. 8, p. 912-8, 2016.
65. ZIN, A. A. *et al.* Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital zika virus infection. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 1, p. 847–54, 2017.
66. VIANNA, R. A. O. *et al.* Children Born to Mothers with Rash During Zika Virus Epidemic in Brazil: First 18 Months of Life. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 65, n. 6, p. 592-602, 2019.
67. ADEBANJO, T. *et al.* Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, October 2017. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, p. 1089–99, 2017.
68. FOCACCIA, R. *et al.* **Veronesi**: Tratado de Infectologia. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

69. DUBOWITZ, L. *et al.* An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. **The Journal of Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. 406–16, 1998.
70. DUBOWITZ, L. M. S.; DUBOWITZ, V. The neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. **Clinics in Developmental Medicine**, v. 79, 1981. (SIMP, Blackwell, UK).
71. The Dubowitz neurological examination of the full-term newborn. **Ment Retard Dev Disabil Res Rev**, v. 11, p. 52-60, 2005.
72. PESSOA, A. *et al.* Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children With Evidence of Congenital Zika Virus Infection. Moore and Cynthia A. **Moore Pediatrics**, v. 141, p. S167, 2018.
73. MOURA DA SILVA, A. A. *et al.* Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 11, p. 1953–6, 2016.
74. COLVER, A.; FAIRHURST, C.; PHAROAH, P. O. Cerebral palsy. **Lancet**, v. 383, n. 9924, p. 1240–9, 2014.
75. GRAHAM, H. K. *et al.* Cerebral palsy. **Nature Reviews Diseases Primers**, v. 2, p. 15082, 2016.
76. VAN DER LINDEN, V. *et al.* Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth – Brazil. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 47, p. 1343–48, 2016.
77. SATTERFIELD-NASH, A. *et al.* Health and Development at Age 19–24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak — Brazil, 2017. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, p. 1347–135, 2017.
78. MARQUES, F. J. P. *et al.* Children Born With Congenital Zika Syndrome Display Atypical Gross Motor Development and a Higher Risk for Cerebral Palsy. **Journal of Child Neurology**, v. 34, n. 2, p. 81–5, 2019.
79. FINK, K. R. *et al.* Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. **Radiographics**, v. 30, n. 7, p. 1779-96, 2010.
80. ARAGÃO, M. F. V. *et al.* Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **BMJ**, v. 353, p. i1901, 2016.

81. DE SOUZA, A. S. *et al.* Imaging findings in congenital Zika virus infection syndrome: an update. **Child's Nervous System**, v. 34, p. 85–93, 2018.
82. BARKOVICH, A. J.; RAYBAUD, C. **Pediatric Neuroimaging**. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
83. LEVINE, D. *et al.* How does imaging of congenital Zika compare with imaging of other TORCH infections?. **Radiology**, v. 285, n. 3, p. 744-61, 2017.
84. CAVALHEIRO, S. *et al.* Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. **Child's Nervous System**, v. 32, n. 6, p. 1057-60, jun. 2016.
85. CAPRETTI, M. G. *et al.* Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. **Brain & Development**, v. 36, n. 3, p. 203–11, 2014.
86. AVERILL, L. W. *et al.* Fetal brain magnetic resonance imaging findings in congenital cytomegalovirus infection with postnatal imaging correlation. **Semin Ultrasound CT MR**, v. 36, n. 6, p. 476–86, dec. 2015.
87. LIPITZ, S. *et al.* Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 41, n. 5, p. 508–14, 2013.
88. MALINGER, G. *et al.* Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. **American Journal of Neuroradiology**, v. 24, n. 1, p. 28–32, 2003.
89. ZUCCA, C. *et al.* Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection and cortical maldevelopment. **Neurology**, v. 61, n. 5, p. 710–2, 2003.
90. DE VRIES, L. S. *et al.* The role of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of infections of the central nervous system. **Early Human Development**, v. 82, n. 12, p. 819–25, 2006.
91. ASHWAL, S. *et al.* Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 73, n. 11, p. 887–97, 2009.
92. ABDEL, S. G. M.; HALÁSZ, A. A.; CZEIZEL, A. E. Association of epilepsy with different groups of microcephaly. **Developmental Medicine & Neurology**, v. 42, p. 760–7, 2000.

93. ROSE, A. L.; LOMBROSO, C. T. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. **Pediatrics**, v. 45, p. 404-25, 1970.
94. ALVES, L. V. *et al.* Epileptic seizures in children with congenital Zika virus syndrome. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 16, n. 1, p. S27–S31, 2016.
95. VAN LINDEN, H. V. D. *et al.* Epilepsy Profile in Infants with Congenital Zika Virus Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 9, p. 891-92, 30 ago. 2018.
96. BALE, J. F.; BLACKMAN, J. A.; YUTAKASATO, M. P. H. Outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. **Journal of Neurology**, v. 4, p. 131-6, 1989.
97. SUZUKI, Y. *et al.* Epilepsy in patients with congenital cytomegalovirus infection. **Brain and Development**, v. 30, n. 6, p. 420-4, 2008.
98. KWAK, M. *et al.* Brain magnetic resonance imaging findings of congenital cytomegalovirus infection as a prognostic factor for neurologic outcome. **Pediatr Neurology**, v. 83, p. 14-8, 2018.
99. OLIVEIRA FILHO, J. *et al.* Seizures as a Complication of Congenital Zika Syndrome in Early Infancy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 98, n. 6, p. 1860–2.
100. ALARCON, A. *et al.* Clinical, Biochemical, and Neuroimaging Findings Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 3, p. 828– 34.e1, 2013.
101. CARVALHO, M. D. C. G. *et al.* Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 204-14, 2017.
102. STAGNO, S. Cytomegalovirus. In: REMINGTON, J. S.; KLEIN, J. O. (Ed.). **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. Philadelphia, London, 5th edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2002. p. 389–424.
103. PASS, R. F. *et al.* Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. **Pediatrics**, v. 66, p. 758–62, 1980.
104. BALE JR, J. F.; BLACKMAN, J. A.; SATO, Y. Outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. **Journal of Child Neurology**, v. 5, p. 131–6, 1990.

105. ROSENBAUM, P. *et al.* A report: The definition and classification of cerebral palsy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 49, p. 8-14, 2006.
106. WATEMBERG, N. *et al.* Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. **Journal of Child Neurology**, v. 17, p. 117–22, 2002.
107. CARVALHO, A. L. *et al.* Cerebral Palsy in Children With Congenital Zika Syndrome: A 2-Year Neurodevelopmental Follow-up. **Journal of Child Neurology**, v. 35, n. 3, p. 202-7, mar. 2020.
108. CARVALHO, A. *et al.* Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. **Brain and Development**, v. 41, n. 7, p. 587-94, 2019.
109. GRANILD-JENSEN, J. B. *et al.* Predictors for early diagnosis of cerebral palsy from national registry data. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 57, p. 931-5, 2015.
110. PALISANO, R. *et al.* Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 39, p. 214–23, 1997.
111. TOWNS, M. *et al.* Should the Gross Motor Function Classification System be used for children who do not have cerebral palsy?. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 60, n. 2, p. 147–54, 2018.
112. VENTURA, P, A. *et al.* Early Gross Motor Development Among Brazilian Children with Microcephaly Born Right After Zika Virus Infection Outbreak. **Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics**, v. 41, n. 2, p. 134–40, 2020.
113. FISHER, R. S. *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-30, 2017.
114. CARVALHO, M. D. C. G. *et al.* Early epilepsy in children with Zika-related microcephaly in a cohort in Recife, Brazil: Characteristics, electroencephalographic findings, and treatment response. **Epilepsia**, v. 61, p. 509-18, 2020.
115. SEQUERRA, E. B. *et al.* Association between brain morphology and electrophysiological features in Congenital Zika Virus Syndrome: A cross-sectional, observational study. **EClinicalMedicine**, Aug. 2020. Doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100508.

116. NUNES, M. L. *et al.* Epilepsy after congenital zika virus infection: EEG and neuroimaging features. **Seizure**, v. 84, p. 14-22, 2021. ISSN 1059-1311.
117. ALVES, L. V. *et al.* Congenital Zika syndrome and infantile spasms: case series study. **Journal of Child Neurology**, v. 33, p. 664-6, 2018.
118. GARCÍA-BOYANO, M. *et al.* Long-Term Outcomes of Infants with Congenital Zika Virus Infection in Ecuador: A Retrospective Longitudinal Study. **Journal of Tropical Pediatrics**, 27 Sep 2020. doi: 10.1093/tropej/fmaa066. Epub ahead of print. PMID: 32984903.
119. C LAGE, M. L. *et al.* Clinical, Neuroimaging, and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 3, p. 309, 2019. doi: 10.3390/ijerph16030309. PMID: 30678125; PMCID: PMC6388186.
120. Clinical, Biochemical, and Neuroimaging Findings Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. Alarcon, Ana *et al.* **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 3, p. 828-834. e1. Neuroimaging Results.
121. MANARA, R. *et al.* Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. **Pediatric Radiology**, v. 41, n. 8, p. 962-70, 2011.
122. MOURA DA SILVA, A. *et al.* Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 11, p. 1953-56, 2016. doi:10.3201/eid2211.160956.
123. MASSETTI, Thais *et al.* Características clínicas de crianças com síndrome de Zika congênita: uma série de casos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 78, n. 7, p. 403-11, jul. 2020. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2020000700403&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 06 abr. 2021.
124. MELO, A. *et al.* Motor function in children with congenital Zika syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 62, n. 2, p. 221-26, 2020.
125. SOARES-MARANGONI, D. A. *et al.* General movements and motor outcomes in two infants exposed to Zika virus: brief report. **Developmental Neurorehabilitation**, v. 22, p. 71-4, 2019.

126. REGALADO, I. *et al.* Functioning and disability profile of children with microcephaly associated with congenital Zika virus infection application of the ICF brief core set for cerebral palsy in children with microcephaly associated with congenital Zika virus infection in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. e1107, p. 134-40, 2018.
127. MARQUES, F. J. P. *et al.* The neurodevelopmental spectrum of congenital Zika infection: a scoping review. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 62, n. 12, p. 1356-62, 2020.
128. QUILIÃO, M. E. *et al.* Neurological Development, Epilepsy, and the Pharmacotherapy Approach in Children with Congenital Zika Syndrome: Results from a Two-Year Follow-up Study. **Viruses**, v. 12, n. 10, p. 1083, 2020.
129. ESCOSTEGUY, C. C. *et al.* Microcefalia e alterações do sistema nervoso central relacionadas à infecção congênita pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas no estado do Rio de Janeiro: estudo transversal, 2015 a 2017. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 2, n. 44, p. e151, 2020.

ANEXO A – ROTEIRO DE EXAME CLÍNICO DISMORFOLÓGICO E NEUROLÓGICO – PROTOCOLO DE EXAMES



CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA VÍRUS/ZIKA CONGÊNITA ROTEIRO DE EXAME CLÍNICO-DISMORFOLÓGICO E NEUROLÓGICO + PROTOCOLO DE EXAMES Versão 15/04/2018

Nome do RN/Paciente:					
Data de Nascimento:					
Nome da Mãe:	Idade: Mãe _____ anos na data do nascimento da criança				
Telefone: ()	Idade do Pai _____ anos na data do nascimento da criança				
DADOS GERAIS					
Cor ou etnia					
Declarada: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena					
Observada: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena					
Qual seu grau de escolaridade? (1) sem escolaridade (2) ensino fundamental incompleto (3) ensino fundamental completo (4) ensino médio (5) ensino superior incompleto (6) ensino superior completo (9) ignorado					
Qual é a sua profissão:					
Qual é a sua ocupação:					
Quantas pessoas moram com você? (incluindo filhos, irmãos, parentes, amigos, etc):					
Somando a sua renda com a renda das pessoas que moram com você, quanto é, aproximadamente, a renda familiar mensal? (1) Até 1 salário mínimo (até R\$937,00) (2) De 1 a 3 salários mínimos (R\$937,00 até R\$2811,00) (3) De 3 a 6 salários mínimos (R\$2811,00 até R\$5622,00) (4) De 6 a 9 salários mínimos (R\$5622,00 até R\$8433,00) (5) De 9 a 12 salários mínimos (R\$8433,00 até R\$11244,00) (6) Mais de 12 salários mínimos (mais de R\$11244,00)					
História Familiar					
Consanguinidade 01. Sim (grau) 02. Não 03. Indefinida	Malformações 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinida Quem: _____ O quê/onde: _____	Microcefalia 01. Sim (quem) 02. Não 03. Indefinida Quem: _____	Doenças Genéticas 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinida Quem/quais: _____	Abortos 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinida	Morte Neo/Precoce 01. Sim (quê/onde) 02. Não 03. Indefinido
História Perinatal					
Mãe: G P A		DUM:		Idade Gestacional ao nascer (semanas/dias):	
Para cada gestação > Idade, sexo, saúde:					
Dados de Pré-Natal (número de consultas, local, alterações, exames etc.):					
Medicações, Vitaminas, Ferro, Folato etc., se houve (qual, quando, por quê, etc):					
Sorologias na gestação: 01. Sim 02. Não					
Ultrassonografias na gestação: 01. Sim 02. Não quantidade: _____ Alteração: _____					
Diagnósticos no Pré-Natal se houve qual? () zikv () outros _____					
Trimestre sintomas (1) 1º (2) 2º (3) 3º (4) Indefinido (5) sem suspeita Foi notificada? (1) Sim (2) Não					
Se não por que? _____ Viagens: _____					
Contato com teratógenos [se houve]					
Alcool 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Drogas 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Tabaco/Fumo 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Agrotóxicos 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Químicos/Poluentes 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Radiação (Ocupacional, Exame ou Acidente) 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____
Gravidez, Parto e Puerpério					
Febre 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinida	Rash/Exantema 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinido	Prurido 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinida	Hiperemia conjuntival 01. Sim (quando) 02. Não 03. Indefinido	Artralgia 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinida	Infecções na gravidez 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinida
Mãe vacinada para febre amarela antes da gestação: 01. Sim 02. Não 03. Indefinido	Mãe teve na gravidez: 01. Outra Arbovirose: _____ 02. NÃO	Bebê mexeu no útero: 01. Antes dos 5m 02. Após 5m 03. Com 5m 05. Pouco 04. _____	Parto – Tipo: 01. Normal 02. Cesárea 03. Fórceps	Apgar: 1': _____ 5': _____ Outros: _____	Destino: 01. Alojamento 03. UTI



CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA – FORMULÁRIO DE RASTREAMENTO
Versão 15/04/2018

Antropometria ao nascer (24 a 48h DE VIDA)					
Idade Gestacional: [] s [] d	Ao nascer: Peso: [] g Escore Z: []	Estatura (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro cefálico (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro torácico (cm): [] [] Escore Z: []	
Exame físico em: Data: / / Idade atual: []	Peso: [] g Escore Z: []	Estatura (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro cefálico (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro torácico (cm): [] [] Escore Z: []	
Exame físico em: Data: / / Idade atual: []	Peso: [] g Escore Z: []	Estatura (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro cefálico (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro torácico (cm): [] [] Escore Z: []	
Exame físico em: Data: / / Idade atual: []	Peso: [] g Escore Z: []	Estatura (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro cefálico (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro torácico (cm): [] [] Escore Z: []	
Exame físico em: Data: / / Idade atual: []	Peso: [] g Escore Z: []	Estatura (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro cefálico (cm): [] [] Escore Z: []	Perímetro torácico (cm): [] [] Escore Z: []	
Exames Clínicos	Variáveis	Data	Data	Data	Data
2	Desproporção craniofacial	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
3	Fronte estreita com depressão frontal bilateral	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
4	Retração bitemporal	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
5	Posterior sloping do frontal	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
6	Ponta Occipital	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
7	Ponta Temporal/Temporais proeminentes	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
8	Suturas palpáveis ou cavalgadas	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
9	Excesso de pele em couro cabeludo	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
10	Excesso de pele fronte	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
11	Excesso de pele em nuca	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
12	Pescoço curto	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
13	Padrão anormal de desenvolvimento do cabelo	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
14	Upsweep frontal do cabelo	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
15	Redemoinho: número / posição	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
16	Outro:	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
17	Implantação de cabelo na fronte: () normal / () baixa / () alta				
18	Implantação de cabelo na nuca: () normal / () baixa / () alta				
19	Pálpebras superiores com aspecto edemaciado	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
20	Epicanto	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
21	Sinofre	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
22	Cílios longos	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
23	Estrabismo	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
24	Nistagmo	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
25	Pose palpebral	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
26	Microfalmia	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
27	Filtro longo/apagado	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
28	Lábio superior fino	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
29	Ausência de frênulo lingual	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
30	Hipertrofia alveolar	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
31	Retrognatia	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
32	Nevus (vasculares) em face	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
33	Excesso de pele em dorso	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
34	Fóveas: () punho/ () cotovelo/ () ombro/ () quadril/ () joelho				
35	Mãos com contraatura	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
36	Campodactilia	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
37	Polegar cortical	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
38	Index cortical	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
39	Pressas palmares profundas	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -



	40	"Puls" () dedos das mãos / () dedos dos pés				
	41	Pés tortos:				
	42	Artropose: () distal / () generalizada				
	43	Pterigium				
	44	Hérnia umbilical				
	45	Outros distorções:				
Outros	46	TORCHS Negativo				
	47	Infecção por Zika: () IgM / () IgG / PCR / Mde: () IgM / () IgG / Mde grávida PCR ()				

AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA

Dentes – Exame realizado por () Dentista / () Outros

Amamentação: (1) Sim (2) Não Quanto tempo: _____	Mamadeira: (1) Sim (2) Não Quanto tempo: _____	Deglutição: (1) Normal (2) Engasgo (3) Vômito	Palato: (1) Sim (2) Não	Marcar com X o Primeiro dente que nasceu Idade: _____	
Marcar com "X" o dente presente Idade: _____		Marcar com "X" o dente presente Idade: _____		Marcar com "X" o dente presente Idade: _____	

Roteiro de Exame Neurológico (Gherpelli, Rev Med SP 2003)

Impressão Geral, Contato, Movimento, Tônus

Estado Comportamental durante o Exame 01. Sono quieto 02. Sono ativo 03. Despertar quieto 04. Despertar ativo 05. Choro	Padrão geral de comportamento 01. Adequado 02. Apático 03. Irritado	Choro 01. Normal (sonoro com timbre variável, responde a dor) 02. Monótono ou apático 03. Forte e irritado 04. Entrecortado 05. Outro: _____	Irritabilidade 01. Normal 02. Diminuída 03. Aumentada (Hiperexcitável)	Interação ou Contato visual 01. Sem contato 02. Fobes 03. Fixa e segue a face do examinador 04. Fixa e segue objetos	Outros achados:
Postura 01. Normal 02. MMII em Tesoura 03. Opistótono 04. _____	Tônus 01. Normal 02. Hipotonia 03. Hipertonia Espástica 04. Hipertonia Distônica	Equilíbrio (até 4" mês) / Sustentação Cefálica 01. Apresenta 02. Não apresenta	Equilíbrio à Marcha (se o lactente já anda) 01. Ainda não anda 02. Marcha normal 03. Marcha atóxica 04. Outra: _____	Força nos MMSS: Manobra do Cachecol (resistência à) 01. Normal 02. Diminuída 03. Aumentada	Força nos MMII: Manobra do Roteador (resistência à) 01. Normal 02. Diminuída 03. Aumentada
Paralisia (onde) 01. Não 02. Sim	Atividade ou Movimento Espontâneo 01. Ativo 02. Hipotativo 03. Hiperativo ou Agitado	Reatividade ou Movimento Provocado 01. Reativo 02. Hiporreativo 03. Hiperreativo ou Hiperexcitável	Movimentos Anormais 01. Mastigatórios 02. Tremores 03. Mioclonias 04. Distonias 05. Coreia 06. Balismo	Liberação Piramidal/ Extra-piramidal 01. Ausente 02. Clonus MMSS 03. Clonus MMII 04. _____	Convulsões 01. Não 02. Sim (descreva) _____ Tratamento: () Sim / () Não

Reflexos Primitivos – Do Moro à Marcha são obrigatórios

(0 para Ausente ou Arreflexia, 1 Diminuído/alteração tônica sem evidenciar a postura do reflexo, 2 Normal/postura apropriada do reflexo, 3 Vivo/resposta mais exagerada que a normal/postura pronunciada e com tempo prolongado do reflexo, 4 Exaltado ou Hiperreflexa/resposta obrigatória impossibilitando retirar o reflexo por um mínimo de 30 segundos (patológico))

Moro:	Sucção:	Voracidade:	RTCA:	Clonus-Plantar: 01. Estenico/Tobinski 02. Flácido	Reflexo da Marcha: Obs.: () Em postura
Freamento Palmar:	Babkin:	Gaillat:	Freamento Plantar:	Extensão Cruzada:	Apoio Plantar:
Outros (se aplicável):	RTL Frons:	RTL Supino:	Endiretamento Global (>2m):	Laudan I (>3m):	Laudan II (>3m):

Reflexos Profundos ou ROT (0 para Ausente ou Arreflexia, 1 Diminuído, 2 Normal, 3 Vivo, 4 Exaltado ou Hiperreflexia)

Lado Direito	Bicipital:	Entorradial:	Patela:	Aquilo:
Lado Esquerdo	Bicipital:	Entorradial:	Patela:	Aquilo:

Nervos Cranianos (Manobras/Respostas) - Obs.: Nervos Craniano I (N. Olfatório) – Não avaliado.

II (N. Óptico à Fundoscopia) 01. Normal Bilateral 02. Alterado (D) / (E) 03. Alterado Bilateral 04. _____	III, IIII Potorreção pupilar 01. Normal 02. Alterada	III, IV, VI Mov. Extraoculares 01. Normais 02. Alterados	V Reflexo corneano 01. Normal 02. Alterado	V Retirada à picada/dor 01. Normal 02. Alterada	VII Expressão facial/assimetria 01. Normal 02. Alterada 03. Paralisia (D) / (E)
VIII Fuscar ao som/ruído alto 01. Normal 02. Alterado	V, VII, XII Sugar 01. Normal 02. Alterado	IX, X, XII Deglutar 01. Normal 02. Alterado 03. Dificulta/Engasgo	IX, X Vômitar 01. Normal 02. Alterado	XI Pooça / Contratura PCM 01. Normal 02. Alterada	XII Fasciculação da língua 01. Normal 02. Alterada



Exames Clínicos	Variáveis	Data	Data	Data	Data
Neurologicas	Hipertensão arterial				
	Hipertensão intracraniana				
	Hipertensão ocular				
	Mão fechada/aberta corrigida				
	Hipertensão visual ao retirar depois de 4º mês				
	Reflexo de Babinski/Babinski-Babinski				
	Clonus espástico/contrôssido				
Neuroesmeraldas	Atrofia do desenvolvimento neuromuscular significativo (>20% Crânio)				
	Para o olhar acampanado no exame lateral				
	Atrofia do tronco				
	Alteração da Fundoscopia/Oftalmoscopia/Vista				
	Alteração auditiva (DESA, REBA, etc)				
Neuroimagem	Padrão giral simplificado				
	Dismetria na assimetria ventricular				
	Distúrbio de Liqueur espaço cisternas - Espaço de Lippman extra-axial				
	Alteração do corpo caloso				
	Alteração do cerebelo				
	Alteração do subaracnóideo, Hemorragia				

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Olhos – Exame realizado por () Dismorfologista / () Oftalmologista					
Fissura palpebral (cm) 	Fissura palpebral (cm): OD: _____ cm Percentil: _____ cm OE: _____ cm Percentil: _____ cm	Inspecção 01. Normal 02. Microftalmia 03. Exoftalmia 04. Assimetria	Motricidade ocular 01. Normal 02. Nistagmo 03. Estrabismo	Distância Intercentral Externa (cm): [] [] - [] [] Percentil: _____	Distância Intercentral Interna (cm): [] [] - [] [] Percentil: _____
Sobranceiras 01. Normais 02. Ausentes 03. Espessas 04. Sinofre 05. Medial Ascendente	Pálpebra 01. Normal 02. Ptose 03. Epicanto 04. Telecanto 05. _____	Conjuntivas 01. Normal AO 02. Alterado OD 03. Alterado OE	Esclera 01. Normal AO 02. Alterado OD 03. Alterado OE	Córnea 01. Normal AO 02. Alterado OD 03. Alterado OE	Iris 01. Normal AO 02. Alterado OD 03. Alterado OE
Pupilas 01. Normal 02. Anisocoria 03. Outra (descrever)	Reflexo Pupilar/ Fotomotor 01. Normal/Simétrico 02. Alterado (descrever)	Distância Interpupilar (cm): [] [] - [] [] Percentil: _____	Alteração de distância interpupilar 01. Não 02. Hipotelorismo 03. Hipertelorismo 04. Indefinida	Teste do Olhinho/ Reflexo Vermelho 01. Presente AO 02. Ausente OD 03. Ausente OE 04. Ausente AO	Catarata 01. Não 02. Sim, OD 03. Sim OE 04. Sim, AO
Fundoscopia OD Retina 01. Normal 02. Alterada 03. Não realizada	Fundoscopia OD Nervo Óptico 01. Normal 02. Pálido 03. Atrofiado 04. Não realizada	Fundoscopia OE Retina 01. Normal 02. Alterada 03. Não realizada	Fundoscopia OE Nervo Óptico 01. Normal 02. Pálido 03. Atrofiado 04. Não realizada	Outros achados: Se realizou Mapeamento de Retina, descrever na página 6.	Observação: Se exame feito por Dismorfologista, pedir Avaliação Oftalmológica (pág. 6).

EXAMES COMPLEMENTARES DO RN

EXAMES IMAGEM (RN)	REALIZADA	DATA DO EXAME	RESULTADO
USG TRANSFONTANELA	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	___/___/___	01. Normal 02. Padrão giral simplificado 03. Calcificações 04. Atrofia cerebral 05. Ventriculomegalia 06. Calcificação de suturas cranianas 07. Outras _____ 08. Sem informação
TOMOGRAFIA CRANIANA	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	___/___/___	01. Normal 02. Padrão giral simplificado 03. Calcificações 04. Atrofia cerebral 05. Ventriculomegalia 06. Calcificação de suturas cranianas 07. Outras _____ 08. Sem informação
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CRANIANA	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	___/___/___	01. Normal 02. Padrão giral simplificado 03. Calcificações 04. Atrofia cerebral 05. Ventriculomegalia 06. Calcificação de suturas cranianas 07. Outras



			08. Sem informação
USG ABDOMINAL	01.Sim 02.Não 03.Inaplicável	___/___/___	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____ Se medida disponível: Baço – tamanho longitudinal: _____ cm
ECOCARDIOGRAMA	01.Sim 02.Não 03.Inaplicável	___/___/___	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____
OUTROS EXAMES (RN)	REALIZADO	DATA DO EXAME	RESULTADO
AVALIÇÃO OFTALMOLÓGICA	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	01. Normal Bilateral 02. Alterada OD: _____ OE: _____
MAPEAMENTO DE RETINA	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	01. Normal Bilateral 02. Alterada OD: _____ OE: _____
TESTE DA ORELHINHA (EOA)	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____
BERA	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____
OUTROS EXAMES (RN)	REALIZADO	DATA DO EXAME	RESULTADO TESTE RÁPIDO
OUTROS EXAMES (RN)	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	DENGUE IGG _____ IGM _____ ZIKA IGG _____ IGM _____ CHIKUNGUNYA IGG _____ IGM _____
OUTROS EXAMES MÃE	01.Sim 02.Não 03.Não realizado	___/___/___	DENGUE IGG _____ IGM _____ ZIKA IGG _____ IGM _____ CHIKUNGUNYA IGG _____ IGM _____

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Responsáveis

Nº do projeto GPPG ou CAAE _____

Título do Projeto: Caracterização do fenótipo da embriopatia por zika

A criança pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é determinar as características clínicas associadas à infecção pelo zika vírus durante a gravidez. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: serão anotadas as informações dos exames que os médicos já solicitaram ou ainda irão solicitar para melhor esclarecimento e cuidado prestado com a criança. O bebê será examinado por um dos médicos da equipe da genética, e, se você permitir, serão feitas fotografias do bebê. Além disso, perguntas sobre dados clínicos e familiares da criança serão solicitadas. Em algumas crianças, faremos também alguns testes para ver o desenvolvimento neurológico. Como algumas doenças genéticas podem ser muito parecidas com as alterações causadas por infecções durante a gestação, incluindo a infecção por zika, também coletaremos uma amostra de sangue. A coleta de sangue será realizada por profissionais que possuem experiência com o procedimento, dura no máximo uns 30 segundos e consiste na retirada de cinco (5) ml de amostra de sangue. Esta amostra de sangue será utilizada para analisar o material genético (DNA) e verificar se existe alguma alteração que explique as características apresentadas pela criança. Se houver uma alteração detectada, será descartado o diagnóstico de infecção por zika e explicado detalhadamente qual alteração no DNA foi encontrada, quais as consequências clínicas e o que significa isto para a criança e sua família.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados ao pequeno desconforto na picada da agulha, e em alguns casos poderá ocorrer a formação de uma pequena mancha roxa no local de onde foi retirado o sangue.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa é o melhor conhecimento das consequências da infecção por zika na gravidez, auxiliando a investigação e aconselhamento de famílias com este problema.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao 2/2 atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Rubrica do responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados. As informações obtidas (dados do prontuário médico e de exames) e as fotografias disponíveis serão analisadas para fins de pesquisa, e assim sendo, divulgados para informar outros médicos e cientistas, podendo ser apresentados em artigos a serem publicados em revistas científicas.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra Lavínia Schuler-Faccini, pelo telefone 5133598008 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 2

ANEXO C - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS**Avaliação neurológica de crianças Síndrome da Zika e outras Infecções Congênitas associados a microcefalia**

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20____.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Lavínia Schuller Faccini	
Sara Kvitko de Moura	
Luciana Friedich	