



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO

LETYCIA SANTOS RODRIGUES

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DO METABOLISMO DO CÁLCIO EM
CRIANÇAS COM MICROCEFALIA: UM ESTUDO DE COORTE

Lagarto – SE

2024

LETYCIA SANTOS RODRIGUES

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DO METABOLISMO DO CÁLCIO EM
CRIANÇAS COM MICROCEFALIA: UM ESTUDO DE COORTE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Medicina do *campus* Professor Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do título de Médica.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Eduarda Pontes Cunha de Castro

Co-orientadora: Prof. Dra. Ana Jovina Barreto Bispo

Lagarto – SE

2024

LETYCIA SANTOS RODRIGUES

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DO METABOLISMO DO CÁLCIO EM
CRIANÇAS COM MICROCEFALIA: UM ESTUDO DE COORTE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Medicina do *campus* Professor Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do título de Médica.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Eduarda Pontes Cunha de Castro

Co-orientadora: Prof. Dra. Ana Jovina Barreto Bispo

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador

1º Examinador

2º Examinador

PARECER

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus e a Nossa Senhora Aparecida, por ter me sustentado e me guiado durante toda a minha vida e na busca dos meus sonhos.

Aos meus avós, que nunca mediram esforços para realizar meus sonhos, em especial ao meu avô que sempre foi tudo para mim.

Aos meus pais e minhas irmãs que sempre estiverem me apoiando e torcendo por mim.

À minha dupla de faculdade, Anninha, que está comigo desde o início quando éramos apenas calouras perdidas em uma cidade nova, na busca de um sonho e que tornou bem mais leve essa jornada.

Ao meu grupo de internato que, mesmo com o pouco tempo de convívio, foi o riso leve e mais importante para aguentar o período mais puxado da faculdade.

À Prof.^a Dra. Ana Jovina, Prof. Dra. Sarah Cristina e Prof. Dra. Maria Eduarda, minhas orientadoras, obrigada pelos conhecimentos compartilhados ao longo desses anos e principalmente agora na reta final.

Quando for a hora certa, eu, o Senhor, irei fazer acontecer”.

Isaías 60:21

RESUMO

Avaliação Antropométrica e do Metabolismo do Cálcio em Crianças com Microcefalia: um estudo de coorte. Letycia Santos Rodrigues. 2023.

Introdução: De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a microcefalia é definida como perímetro cefálico de um recém-nascido inferior a -2 desvios padrão da mediana. Crianças com microcefalia possuem um maior risco de apresentar disfunções motoras e endócrinas, e, como consequências, disfagias, desnutrição energético-proteica e carência de macro e micronutrientes. **Objetivo:** Avaliar a evolução antropométrica e o metabolismo do cálcio de crianças com microcefalia acompanhadas em ambulatório de referência no Estado de Sergipe. **Métodos:** Estudo observacional, descritivo, em uma coorte de pacientes com diagnóstico de microcefalia. **Resultados:** As frequências de crianças com microcefalia e parâmetros de crescimento inadequados, ao menos em um intervalo de acompanhamento, do segundo ao sexto ano de vida, variaram entre 12,8% e 32% para o peso, entre zero e 12% para a estatura e entre 19% e 40,9% para o IMC. De modo similar, as frequências de crianças com microcefalia e parâmetros séricos inadequados ao menos em um intervalo de acompanhamento, variaram entre 17,6% e 50% para cálcio, entre zero e 7,1% para fósforo, entre 18,2% e 41,2% para fosfatase alcalina e entre 18,2% e 38,9% para vitamina D. **Conclusão:** O comprometimento do IMC no período estudado foi significativo. Dos exames avaliados, a fosfatase alcalina e a 25-OH-vitamina-D foram os micronutrientes que se apresentaram alterados com maior frequência. A não observação de déficits contínuos e prolongados dos micronutrientes estudados revela a importância do seguimento longitudinal sistemático destes pacientes, visto que a população estudada é seguida regularmente por uma equipe multidisciplinar e logo que os achados eram identificados, estes eram prontamente encaminhados para o tratamento necessário.

Descritores: Cálcio, Microcefalia, Paralisia Cerebral

ABSTRACT

Anthropometric and Calcium Metabolism Assessment in Children with Microcephaly: A Cohort Study. Letycia Santos Rodrigues. 2023.

Introduction: Microcephaly, as defined by the World Health Organization, is characterized by a newborn's head circumference falling below -2 standard deviations from the median. Children diagnosed with microcephaly face heightened risks of motor and endocrine dysfunction, which can lead to complications such as dysphagia, energy-protein malnutrition, and deficiencies in macro- and micronutrients. **Objective:** This study aims to assess the anthropometric progression and calcium metabolism of children diagnosed with microcephaly, undergoing monitoring at a specialized outpatient clinic in Sergipe, a state in Brazil. **Methods:** This observational, descriptive study focuses on a cohort of patients diagnosed with microcephaly. **Results:** The study found varying frequencies of children with microcephaly exhibiting inadequate growth parameters across different follow-up intervals, spanning from the second to the sixth year of life. Weight inadequacy ranged from 12.8% to 32%, height from zero to 12%, and BMI from 19% to 40.9%. Similarly, the frequency of children with microcephaly displaying inadequate serum parameters fluctuated between 17.6% and 50% for calcium, zero to 7.1% for phosphorus, 18.2% to 41.2% for alkaline phosphatase, and 18.2% to 38.9% for vitamin D. **Conclusion:** The study highlights significant BMI impairment during the observed period. Notably, alkaline phosphatase and 25-OH-vitamin-D were the most frequently altered micronutrients. The absence of consistent and prolonged deficiencies in the evaluated micronutrients underscores the importance of systematic longitudinal monitoring for these patients. The findings emphasize the significance of continuous multidisciplinary follow-up, enabling prompt identification and referral for necessary treatments upon detecting abnormalities in this patient population.

Keywords: Calcium, Microcephaly, Cerebral Palsy

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e comorbidades das crianças com microcefalia atendidas em ambulatório de referência, 2023.....	24
Tabela 2 - Variáveis perinatais das crianças com microcefalia atendidas em ambulatório de referência, 2023.....	25
Tabela 3 - Medidas antropométricas relacionadas ao crescimento ao longo do intervalo de acompanhamento das crianças com microcefalia, 2023.....	26
Tabela 4 - Exames laboratoriais ao longo do intervalo de acompanhamento das crianças com microcefalia, 2023.....	27
Tabela 5 - Dosagens séricas de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e vitamina D (25-hidróxi-colecalciferol) ao longo do intervalo de acompanhamento das crianças com microcefalia. 2023.....	29

LISTA DE FIGURAS E ANEXOS

Ilustração 1 – Medição do PC em crianças e a diferença entre um PC normal e o de uma criança com microcefalia, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2016)	17
ANEXO A – Gráficos de Brooks X GMFCS	43
ANEXO B – Declaração de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AME	- Aleitamento Materno Exclusivo
Ca	- Cálcio
FA	- Fosfatase Alcalina
GMFCS	- Gross Motor Function Classification System (Sistema de Classificação da Função Motora Grossa)
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IG	- Idade Gestacional
IMC	- Índice de Massa Corporal
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial da Saúde
P	- Fósforo
PC	- Perímetro cefálico
PTH	- Paratormônio
RCIU	- Restrição de Crescimento Intrauterino
RN	- Recém-nascido
SCZ	- Síndrome Congênita pelo Zika Vírus
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TORCHS	- Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes Simples, HIV, Sífilis
ZIKV	- Zika Vírus
25OHD3	- Vitamina D

SUMÁRIO

1 Introdução.....	12
2 Revisão de Literatura.....	13
2.1 A microcefalia.....	13
2.1.1 Introdução.....	13
2.1.2 Etiologias.....	14
2.1.2.1 <i>Genéticas.....</i>	14
2.1.2.2 <i>Adquiridas.....</i>	14
2.1.2.3 <i>Infeciosas.....</i>	15
2.1.3 Semiologia da microcefalia.....	16
2.2 Metabolismo do cálcio.....	17
2.3 Distúrbios endócrinos e nutricionais em crianças com paralisia cerebral.....	18
3 Objetivos.....	20
4 Metodologia.....	21
4.1 Tipo do estudo.....	21
4.2 Local da pesquisa.....	21
4.3 População e amostra.....	21
4.4 Procedimentos.....	21
4.5 Análise de dados.....	22
4.6 Aspectos éticos.....	22
5 Resultados.....	24
6 Discussão.....	31
7 Conclusão.....	36
8 Considerações Finais.....	37
Referências.....	38
Anexo A – Gráficos De Brooks X GMFCS.....	43

Anexo B – Declaração de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	44
--	-----------

1 Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a microcefalia é definida como perímetro cefálico (PC) de um recém-nascido (RN) inferior a -2 desvios-padrão, ou seja, mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade gestacional (IG) e sexo. Já a microcefalia grave é aquela em que o RN apresenta um PC inferior a -3 desvios-padrão. Pode ser classificada de acordo com o seu tempo de início como congênita, quando já está presente ao nascimento do RN e pós-natal, quando o PC é normal ao nascimento, porém a criança passa a apresentar redução do crescimento do PC (BRASIL, 2015; NORBERT *et al.*, 2016; SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ, 2016; ARROYO, 2018; NAWATHE, DOHERTY, PANDYA, 2018; JOTHA *et al.*, 2020; PEDROSA *et al.*, 2020; QUIRINO *et al.*, 2020).

Sabe-se que a ocorrência da microcefalia não determina que a criança terá comprometimento do neurodesenvolvimento. Entretanto, quase sempre este comprometimento existe, manifestando-se com a paralisia cerebral, em maior ou menor gravidade, de acordo com o acometimento do sistema nervoso (BRASIL, 2015; NAWATHE, DOHERTY, PANDYA, 2018). Além da paralisia cerebral, outras consequências comuns da microcefalia são distúrbios visuais, dificuldades alimentares, comprometimento do sistema osteoarticular, doenças endócrinas e epilepsia.

Uma das características mais marcantes da paralisia cerebral é a disfunção sensório-motora, que é um importante fator influenciador nos distúrbios nutricionais muito frequentes em crianças com encefalopatias, já que as mesmas ficam impossibilitadas de realizar atividades diárias como a auto-alimentação, exercícios físicos, além de ser uma importante causa de dificuldade alimentar (ADAMU *et al.*, 2018; JOTHA *et al.*, 2020).

Desta forma, acredita-se que a avaliação antropométrica e de exames laboratoriais relacionados ao metabolismo do cálcio em crianças com microcefalia acompanhadas em um serviço de referência é de grande importância por, além de possibilitar o reconhecimento de alterações metabólicas, pode melhorar o conhecimento de todos os profissionais que estão envolvidos no atendimento a esses pacientes e demonstrar a importância do seguimento sistemático e regular de pacientes encefalopatas.

2 Revisão de Literatura

2.1 A microcefalia

2.1.1 Introdução

A medida do PC é um dado antropométrico de grande importância clínica na pediatria, já que pode levar à suspeita e até ao diagnóstico de doenças neurológicas. A microcefalia, de acordo com a OMS, é definida como PC de um RN inferior a -2 desvios-padrão, ou seja, mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para a IG e sexo. Já a microcefalia grave é aquela em que o RN apresenta um PC inferior a -3 desvios-padrão (SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ, 2016; ARROYO, 2018; NAWATHE, DOHERTY, PANDYA, 2018; NORBERT *et al.*, 2016; JOTHA *et al.*, 2020; PEDROSA *et al.*, 2020; QUIRINO *et al.*, 2020). A microcefalia é uma manifestação multifatorial, relacionada com a exposição a fatores biológicos, químicos, físicos e genéticos, não sendo uma doença transmissível (BRASIL, 2015).

As medições do perímetro cefálico devem ser realizadas após as primeiras 24 horas de nascimento do RN e dentro da primeira semana de vida, realizada por um profissional habilitado, com conhecimento das técnicas e equipamentos atualizados, a fim de não haver medições e diagnósticos incorretos (SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ, 2016; ARROYO, 2018; NAWATHE, DOHERTY, PANDYA, 2018; NORBERT *et al.*, 2016; JOTHA *et al.*, 2020; PEDROSA *et al.*, 2020; QUIRINO *et al.*, 2020).

Durante a avaliação da criança com microcefalia é importante questionar sobre a alimentação, já que a OMS recomenda o aleitamento materno exclusivo (AME) até os 06 meses e um aleitamento contínuo até os 02 anos de idade. O AME previne a mortalidade infantil, além de promover a saúde física, mental e psíquica da criança. Alguns estudos, inclusive, defendem que o leite materno possui nutrientes, como ferro e ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, que podem ser um diferencial para o desenvolvimento do cérebro e, consequentemente, no crescimento do PC (JALDIN *et al.*, 2011; BRASIL, 2015).

A microcefalia pode ser classificada em primária e secundária. A primária ou congênita, é aquela em que há uma expressão do desenvolvimento anormal do cérebro nos primeiros meses de gestação, ainda no período embrionário, devido a uma anomalia genética/cromossômica e/ou ambiental (PIRES *et al.*, 2019).

Já na microcefalia secundária, ou pós-natal, a criança nasce com um PC normal, ou seja, apresentou um desenvolvimento cerebral durante a gestação normal, porém, no período pós-

natal, o cérebro sofreu danos que interromperam seu crescimento e desenvolvimento. É importante atentar-se porque alguns distúrbios genéticos podem causar alterações no crescimento cerebral apenas no período pós-natal, sendo que é considerada uma anomalia genética e deve classificar o paciente como microcefalia congênita, mesmo nascendo com o PC normal (BRASIL, 2016; PIRES *et al.*, 2019).

2.1.2 Etiologia

2.1.2.1 Causas genéticas

As causas genéticas de microcefalia são muito variadas e heterogêneas, sendo elas: aberrações cromossômicas numéricas, síndromes de microdeleção e/ou duplicação, microcefalia monogênica, microcefalia autossômica recessiva e vários outros defeitos genéticos. Podem manifestar-se ao nascimento ou a falha no crescimento ocorrer no período pós-natal (ASHWAL *et al.*, 2009; HAGEN *et al.*, 2014; PIRES *et al.*, 2018; ARROYO, 2018).

A trissomia do cromossomo 18, ou síndrome de Edwards, é a segunda trissomia autossômica mais comum e possui como principais manifestações clínicas microcefalia, baixo peso para a idade gestacional, deficiência mental, hipertonia e retardo de crescimento. A síndrome de Patau, por sua vez, é causada pela trissomia do cromossomo 13, também é causadora da microcefalia, porém é menos comum, já que possui uma alta taxa de mortalidade intrauterina (PIRES *et al.*, 2018). A síndrome de Down, ainda, é uma das possíveis causas genéticas da microcefalia, devido a um defeito congênito resultante da trissomia do cromossomo 21, e é a mais frequente. Em 85% dos casos de síndrome de Down, a microcefalia está presente (PIRES *et al.*, 2018).

A síndrome de Rett, que é causada por uma mutação no gene MECP2 e é caracterizada por uma involução neuropsicomotora notável com perda progressiva de habilidades motoras e de linguagem, sendo que a desaceleração do crescimento do PC já pode ser observada aos três meses de vida. A síndrome de Aicardi-Goutières também é uma possível causa de microcefalia pós-natal, sendo um importante diagnóstico diferencial da infecção viral intrauterina. É caracterizada por atrofia cerebral, leucodistrofia, calcificações intracranianas, linfocitose crônica e alfa-interferon elevada no líquido cefalorraquidiano. (ASHWAL *et al.*, 2009; HAGEN *et al.*, 2014; PIRES *et al.*, 2018).

2.1.2.2 Causas adquiridas

Como causas adquiridas de microcefalia pós-natal, temos as deficiências hormonais e nutricionais, doenças crônicas, lesão cerebral por diversos motivos, causas infecciosas e a cranioestenose. As principais causas infecciosas pós-natais são a meningite, encefalite e a encefalopatia causada pelo vírus da imunodeficiência humana (ASHWAL *et al.*, 2009; HAGEN *et al.*, 2014; PIRES *et al.*, 2018).

Têm-se como exemplos de causas da microcefalia por deficiências hormonais e nutricionais: hipotireoidismo, desnutrição, anemia, cardiopatia congênita e insuficiência renal crônica. Tal fato acontece porque crianças com doenças crônicas e desnutrição possuem, evidentemente, um comprometimento no seu desenvolvimento e crescimento, afetando também o PC cronicamente (ASHWAL *et al.*, 2009; HAGEN *et al.*, 2014; PIRES *et al.*, 2018).

O trauma obstétrico, a encefalopatia hipóxico-isquêmica e o acidente vascular encefálico são exemplos de lesões cerebrais que podem levar à microcefalia. Já a cranioestenose é a assimetria craniana devido a fusão precoce de uma ou mais suturas cranianas, levando a uma desaceleração do crescimento do PC (ASHWAL *et al.*, 2009; HAGEN *et al.*, 2014; PIRES *et al.*, 2018).

2.1.2.3 Causas infecciosas

As infecções maternas podem aumentar a mortalidade perinatal, caso não sejam diagnosticadas e tratadas precocemente. A transmissão vertical acontece, principalmente, via transplacentária, mas também pode acontecer de forma ascendente, quando a infecção é no trato vaginal e, ainda, durante a passagem da criança pelo canal de parto contaminado (PIRES *et al.*, 2018).

A sigla TORCHS, onde cada letra representa uma doença infecciosa – toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e outros, como sífilis e síndrome da imunodeficiência adquirida –, foi criada para identificar as principais infecções congênitas capazes de causar problemas neurológicos, como a microcefalia na criança (PIRES *et al.*, 2018).

Em outubro de 2015, observou-se um aumento no nascimento de crianças com microcefalia, inicialmente em Pernambuco e, posteriormente, em outros estados da região Nordeste. Após alguns meses, foi descoberta a relação entre a infecção materna pelo vírus Zika e a microcefalia congênita (BRASIL, 2016).

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus do gênero *Flavivirus* e transmitido pela fêmea do mosquito do gênero *Aedes*. No Brasil, devido a seu habitat favorável a dinâmica de proliferação, o *Aedes aegypti* é o principal transmissor do ZIKV. Porém, apenas depois da epidemia de microcefalia no Brasil, foi confirmada a sua transmissão de forma vertical, quando o vírus foi

identificado no líquido amniótico de fetos que apresentavam microcefalia (LUZ, SANTOS, VIEIRA, 2015; VIEIRA 2015; SCHULER-FACCINI *et al.*, 2015; BUTLER *et al.*, 2016; FARIA *et al.*, 2016).

O ZIKV possui forte neurotropismo o que pode levar a uma importante neurotoxicidade, dado que o sistema nervoso central é altamente suscetível a infecções durante todo o período gestacional. Isso é provado com o fato de que o vírus interfere na multiplicação e migração das células do sistema nervoso, acelera a apoptose, altera as características do sistema nervoso central e da formação de mielina (SAAD *et al.*, 2018).

2.1.3 Semiologia da microcefalia

Diante de uma criança com microcefalia, é necessário fazer uma anamnese completa e detalhada, com informações a cerca do pré-natal – como uso de medicamentos durante a gravidez e exposição a substâncias com potencial teratogênico –, antecedentes patológicos maternos – como infecções intrauterinas, controle pré-natal e número de aborto prévios –, informações sobre o parto e antecedentes familiares – microcefalia e transtornos genéticos (ABREU, JARDIM, BARREIRA, 2020; BRASIL, 2015).

A antropometria é um método eficaz, universal, não invasivo e sem custo para o acompanhamento do crescimento das crianças. O exame físico deve ser realizado de forma completa e os dados antropométricos – peso, estatura e PC – anotados e comparados com as curvas de crescimento (BRASIL, 2015; MACCHIAVERNI, BARROS FILHO, 1998).

O perímetro cefálico é medido com uma fita métrica inextensível, passando pela glabella e proeminência occipital (Ilustração 1). O valor do PC obtido deve ser colocado na sua curva de crescimento (Anexo A) e relacionado com a idade gestacional e o sexo da criança e, dessa forma, é possível fazer a interpretação se o PC está normal ou alterado (BRASIL, 2014; BRASIL, 2015; PIRES *et al.*, 2019).



Ilustração 1 - Medição do PC em crianças e a diferença entre um PC normal e o de uma criança com microcefalia

Fonte: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2016)

A primeira medição do PC, logo após a criança nascer de um parto normal, pode estar abaixo do parâmetro para aquele neonato. Isso acontece porque a maioria dos RN de parto normal apresenta as suturas cavalgadas, ou seja, superpostas, diminuindo o valor do PC. Por isso, deve ser feita uma nova medição após 24 a 48 horas de vida da criança e, caso o PC encontre-se normal nessa segunda medição, a criança deve ser excluída da investigação para microcefalia (BRASIL, 2015).

2.2 Metabolismo do cálcio

O cálcio é responsável por diversas funções no organismo, destacando-se a formação óssea, a coagulação e a função neuromuscular. A maior parte dele está presente na matriz óssea, dentro de cristais integrados ao colágeno, e cerca de 1% do cálcio encontra-se no meio intra e extracelular, associado a proteínas carreadoras como a albumina. Além disso, a combinação cálcio-fósforo leva a diminuição da disponibilidade de cálcio livre, por isso o fósforo é um importante íon no metabolismo do cálcio (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004).

A vitamina D possui grande importância na regulação da homeostase do cálcio e do fósforo. A maior parte dessa vitamina disponível no organismo humano é proveniente da conversão cutânea de 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D) em pré-vitamina D, mas a ingestão de alimentos ricos nessa vitamina também promove a sua biodisponibilidade (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004).

Apesar de sua grande importância, a vitamina D possui uma meia vida curta e pouco ativa. Por isso, ela é transformada em 25(OH)D através da reação de 25-hidroxilação no sistema

microssomal hepático, após os hepatócitos receberem a vitamina D. A principal função da 25(OH)D é servir de substrato para a 1 α -hidroxilase, enzima presente nas mitocôndrias do túbulo distal renal, dando origem à 1,25(OH)₂D, que é um metabólito responsável por quase todas as ações da vitamina D no organismo (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004).

Como os níveis séricos de cálcio ionizado devem ser mantidos dentro de uma concentração normal, qualquer tendência à redução desses níveis é percebida pelas paratireoides, levando à secreção imediata de paratormônio (PTH). O PTH age nos rins, estimulando a enzima 1 α -hidroxilase a produzir mais 1,25(OH)₂D (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004).

A 1,25(OH)₂D possui vários efeitos sistêmicos a fim de normalizar a calcemia, como: reduz a excreção urinária de cálcio e aumenta a excreção de fósforo; age conjuntamente com o PTH no osso, induzindo a diferenciação de células precursoras em osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea e liberação de cálcio da matriz óssea; age nos osteoblastos, aumentando a expressão da fosfatase alcalina; favorece a absorção intestinal de cálcio no duodeno e de fósforo no jejuno e íleo (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004).

2.3 Distúrbios nutricionais em crianças com paralisia cerebral

A paralisia cerebral (PC), em seus variados graus, é causada por uma lesão no cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento, como pode ocorrer na microcefalia. É caracterizada por ser um grupo de doenças não progressivas de movimento e postura, estando associada ao crescimento e desenvolvimento da criança (HERRERA-ANAYA *et al.*, 2016).

A disfunção motora causada pela PC é um importante fator contribuinte para alterações nutricionais, metabólicas e no crescimento da criança. Isso porque, além de impossibilitar a realização de atividades diárias, como a própria auto-alimentação, também tem como uma de suas consequências a deficiência motora oral (ADAMU *et al.*, 2018; JOTHA *et al.*, 2020).

Dessa forma, as crianças com microcefalia possuem um maior risco de apresentar uma desnutrição energético-proteica e carência de macro e micronutrientes. A saúde óssea prejudicada está entre uma das grandes consequências dessa desnutrição, devido a um baixo consumo de cálcio, fósforo e vitamina D (SCHEINBERG *et al.*, 2015; SILVA, SOUZA, SARNI, 2018).

Com todas essas alterações nutricionais e metabólicas descritas, o crescimento da criança com paralisia cerebral difere da população pediátrica geral. E, além disso, o padrão de crescimento das crianças com paralisia cerebral depende diretamente do grau de gravidade das

deficiências, sendo que, quanto mais grave, mais o crescimento será prejudicado (BROOKS *et al.*, 2011).

Assim, os gráficos de crescimento utilizados para a população pediátrica geral podem não ser úteis para crianças com microcefalia. Dessa forma, após vários estudos, observou-se que antes de classificar o crescimento de uma criança com paralisia cerebral, é preciso identificar o nível de mobilidade funcional (BRASIL, 2014; BROOKS *et al.*, 2011).

O *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS), ou Sistema de Classificação da Função Motora Grossa, é o sistema responsável por discriminar a severidade da disfunção do movimento, fazendo a classificação por nível de mobilidade funcional. O GMFCS possui 5 classificações, sendo: I – anda sem limitações; II – caminha com limitações; III – anda usando um dispositivo de mão para mobilidade; IV – automobibilidade com limitações, podendo ser utilizado dispositivos motores; V – transportado em cadeira de rodas manual (BRASIL, 2014; BROOKS *et al.*, 2011).

Então, para uma classificação correta do crescimento das crianças com paralisia cerebral, foram propostas curvas de crescimento que, além de considerarem os gêneros, também consideram a GMFCS da criança (BROOKS *et al.*, 2011).

3 Objetivos

- Avaliar o metabolismo do cálcio de crianças com microcefalia acompanhadas em ambulatório de referência no Estado de Sergipe.
- Descrever a antropometria de crianças com microcefalia acompanhadas em ambulatório de referência do Estado de Sergipe.

4 Metodologia

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, retrospectivo, em uma coorte.

4.2 Local da pesquisa

Foi realizado no Ambulatório de Microcefalia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), localizado no município de Aracaju-SE. Este ambulatório foi criado no início do surto de microcefalia e funciona até os dias atuais, com uma equipe multidisciplinar. As crianças são atendidas pelos mesmos três pediatras, desde a primeira consulta.

4.3 População e amostra

Foi utilizada uma amostra não probabilística de pacientes nascidos com microcefalia em 2015 e 2016, que começaram a ser atendidos no ambulatório do HU-UFS nos primeiros meses de vida. Foram excluídos da análise aqueles pacientes que não tiveram acompanhamento regular, com intervalo entre as consultas e avaliação antropométrica maior ou igual a 365 dias ou que evoluíram para óbito.

4.4 Procedimentos

Na consulta de dois anos de idade, o responsável pelo paciente foi abordado pelo pediatra, recebeu explicação a respeito da pesquisa e de seus métodos. Após a concordância em participar e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), o pediatra responsável pelo atendimento solicitava a dosagem sérica de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, 25(OH) vitamina D e paratormônio. Os exames dos anos seguintes também eram solicitados nas consultas anuais e os resultados anotados nos prontuários.

Utilizou-se as medidas do PC, do peso e da estatura realizadas pelos pediatras ao completar 2, 3, 4, 5 e 6 anos. Foi admitida uma variação de ± 60 dias da data em que completaram tais idades. Para obtenção do peso, os pediatras realizaram a pesagem adequada para a idade em balanças digitais do serviço. Para a estatura (em centímetros) era realizada medida em estadiômetro vertical e a estimativa através da medida joelho-calcanhar, nos pacientes que não conseguiam permanecer em ortostase ou possuíam marcada espasticidade, condições frequentemente observadas. Nessa estimativa, é medida, com régua antropométrica,

a distância entre a extremidade proximal do joelho e a face plantar e calcanhar, com perna flexionada a cerca de 90° (quando possibilitada). A fórmula utilizada então foi $[EEst = DJC \times 2,69 + 24,2]8$, em que EEst: Estatura estimada, DJC: Distância joelho-calcanhar (referência da fórmula). Para verificar a adequação das medidas para idade, foram utilizados os fluxogramas de Brooks *et al.*, os quais permitem determinar os percentis de peso para a idade na paralisia cerebral - condição observada na população estudada. Para a escolha da curva adequada foi utilizada a classificação do nível da funcionalidade motora, conforme o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) realizada pelo médico pediatra assistente (Anexo A).

Os valores de referência utilizados para os biomarcadores do metabolismo do cálcio foram os do próprio laboratório do Hospital Universitário de Aracaju, sendo eles: cálcio sérico 8,5 - 10,5 mg/dL; fósforo 4,0 - 7,0 mg/dL (crianças); fosfatase alcalina 326 - 769 U/L; 25-hidroxivitamina D >20 ng/mL.

No período de agosto a setembro de 2023, todos os dados foram coletados dos prontuários e tabulados em planilhas eletrônicas. As variáveis estudadas foram:

1. Sexo;
2. Data de nascimento;
3. Naturalidade;
4. Grupo étnico – branco, negro, índio, pardo, asiático;
5. Apgar 1° e 5° minuto;
6. Idade gestacional – pré-termo extremo, pré-termo, a termo e pós-termo;
7. Antropometria ao nascer – peso, estatura e perímetro cefálico;
8. Classificação da microcefalia – a microcefalia será classificada de acordo com critérios do Ministério da Saúde em microcefalia e microcefalia grave;
9. Etiologia da microcefalia – genética, infecciosa por TORCHS, infecciosa por vírus Zika, desconhecida e outras causas;
10. Comorbidades;
11. Medicamentos utilizados;
12. Perímetro cefálico, peso, estatura, IMC aos dois, três, quatro, cinco e seis anos.

4.5 Análise de dados

Os dados foram tabulados em planilhas e submetidos à análise estatística descritiva utilizando o pacote estatístico JAMOV (versão 2.3.15, Sydney, Austrália). A descrição das

variáveis foi baseada na frequência absoluta (f; n) e relativa (fr; %), além da média e do desvio-padrão ($\pm$).

4.6 Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi realizada segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/2012).

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFS, aprovado sob CAAE 69977223.8.0000.5546, parecer número 6.216.314.

5 Resultados

O estudo foi iniciado com 82 pacientes. No decorrer do acompanhamento foram excluídos 56 por óbito, por seguimento ambulatorial descontinuado ou irregular ou por não realização da maioria dos exames necessários ao estudo. A amostra final consistiu em 26 crianças. A Tabela 1 apresenta as principais características da amostra. Foi possível observar que houve uma maior frequência de crianças do sexo feminino, da raça parda e residentes nos municípios sergipanos de Aracaju e Itabaiana.

Tabela 1 Características sociodemográficas e comorbidades das crianças com microcefalia atendidas em ambulatório de referência, 2023

Características	<i>f</i> (n)	<i>fr</i> (%)
Sexo		
Feminino	18	69,2
Masculino	8	30,8
Naturalidade (município)		
Aracaju	7	26,9
Itabaiana	7	26,9
Lagarto	3	11,5
Propriá	2	7,7
Outros	7	26,9
Raça		
Parda	25	96,2
Branca	1	3,8
Comorbidades (acumulativo)		
Nenhuma	3	11,5
Epilepsia	22	84,6
Estenose valvar discreta	1	3,8
Encefalopatia crônica	1	3,8

Fonte: própria pesquisa

f: frequência absoluta (n). *fr*: frequência relativa (%)

A Tabela 2 apresenta as principais características relacionadas ao nascimento.

Tabela 2 Variáveis perinatais das crianças com microcefalia atendidas em ambulatório de referência, 2023

Características	<i>f</i> (n)	<i>fr</i> (%)
Idade gestacional		
Pré-termo	2	7,7
A termo	23	88,5
Pós-termo	1	3,5
Peso ao nascer pela idade gestacional		
Pequeno para idade gestacional (PIG)	5	19,2
Adequado para idade gestacional (AIG)	20	76,9
Grande para idade gestacional (GIG)	1	3,8
Peso ao nascer		
Muito baixo peso	1	3,8
Baixo peso	2	7,7
Peso adequado/normal	22	84,6
Macrossômico	1	3,8
Estatura ao nascer*		
Muito baixa	3	8,5
Baixa	8	33,3
Adequada	13	54,2
Perímetro cefálico ao nascer		
Abaixo do esperado	20	76,9
Adequado	6	23,1
Apgar*		
8-10 (sem asfixia)	21	87,5
6-7 (asfixia leve)	1	4,2
4-5 (asfixia moderada)	1	4,2
0-3 (asfixia grave)	1	4,2

Fonte: própria pesquisa

f: frequência absoluta (n). *fr*: frequência relativa (%). *: n = 24

A média do peso ao nascer foi de 2.852 g (± 513), da estatura foi 45,8 cm ($\pm 3,5$) e do perímetro cefálico foi 30,1 cm ($\pm 2,7$). A etiologia mais frequente foi a síndrome congênita pelo Zika vírus (80,8%), causa genética foi diagnosticada em duas crianças, microcefalia secundária a anoxia neonatal foi diagnosticada em uma e dois pacientes não tinham a causa conhecida.

Aos dois anos de idade, todas as crianças apresentavam PC abaixo do esperado para a idade. Entre os dois e os seis anos, treze (50%) crianças tinham alterações da normalidade do peso ao menos em um dos intervalos de acompanhamento: dez (76,9%) eram baixo peso para a idade, duas (15,4%) peso elevado para a idade e uma criança (7,7%) apresentou baixo peso e posteriormente peso elevado para idade durante o seguimento. Para estatura, cinco (19,2%) crianças apresentavam desvios da normalidade ao menos em um dos intervalos de acompanhamento. Entre as alterações, três (60%) eram baixa estatura e duas (40%) eram muito baixa estatura para a idade. Em relação ao IMC, quatorze (53,8%) crianças apresentavam desvios da normalidade ao menos em um dos intervalos de acompanhamento. Entre as alterações, onze (78,6%) eram magreza e três (21,4%) eram sobrepeso/obesidade (Tabela 3).

Tabela 3 Medidas antropométricas relacionadas ao crescimento ao longo do intervalo de acompanhamento das crianças com microcefalia, 2023

Idade Variável	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos
	N 25	N 26	N 21	N 23	N 22
Peso					
Média (kg)	10,8 ($\pm 1,8$)	12,5 ($\pm 2,2$)	13,8 ($\pm 2,3$)	16,0 ($\pm 4,1$)	16,5 ($\pm 4,9$)
Adequado	17 (68%)	21 (80,8%)	18 (87,3%)	20 (87%)	17 (77,3%)
Estatura					
Média (cm)	85,4 ($\pm 4,7$)	93,0 ($\pm 4,4$)	98,5 ($\pm 5,1$)	104 ($\pm 4,9$)	108 ($\pm 4,2$)
Adequado	22 (88%)	24 (92,3%)	21 (100%)	23 (100%)	22 (100%)
IMC					
Média	14,8 ($\pm 2,4$)	14,4 ($\pm 1,9$)	14,3 ($\pm 2,2$)	14,6 ($\pm 3,1$)	14,0 ($\pm 3,5$)
Adequado	18 (72%)	20 (76,9%)	17 (81%)	17 (73,9%)	13 (59,1%)
Perímetro cefálico					
Média (cm)	40,3 ($\pm 2,7$)	40,6 ($\pm 2,3$)	42,4 ($\pm 2,1$)	42,6 ($\pm 2,6$)	41,9 ($\pm 2,8$)
Adequado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Fonte: própria pesquisa
 $\pm$: desvio-padrão

A Tabela 4 mostra os resultados dos exames laboratoriais. Com exceção do fósforo, todos os exames tiveram resultados alterados em todos os intervalos analisados.

Tabela 4 Exames laboratoriais ao longo do intervalo de acompanhamento das crianças com microcefalia, 2023

Variável	2 anos N (%)	3 anos N (%)	4 anos N (%)	5 anos N (%)	6 anos N (%)
Cálcio					
Normal	6 (23%)	13 (50%)	8 (31%)	14 (54%)	12 (46%)
Elevado	3 (11,5%)	5 (19%)	3 (11,5%)	2 (4%)	4 (15%)
Baixo	3 (11,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Sem dados	14 (54%)	8 (31%)	15 (57,5%)	9 (19%)	10 (38,5%)
Fósforo					
Normal	13 (50%)	12 (46%)	6 (23%)	12 (46%)	13 (50%)
Elevado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Baixo	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sem dados	12 (46%)	14 (54%)	20 (77%)	14 (54%)	13 (50%)
Fosfatase alcalina					
Normal	8 (31%)	18 (69,5%)	9 (35%)	10 (38%)	13 (50%)
Elevada	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	5 (19%)	1 (4%)
Baixa	4 (15%)	3 (11,5%)	3 (11,5%)	2 (8%)	4 (15%)
Sem Dados	13 (50%)	4 (15%)	13 (50%)	9 (35%)	8 (31%)
25-OH-VIT					
Normal	11 (42%)	13 (50%)	9 (34,5%)	11 (42%)	13(50%)
Elevada	4 (15%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	0 (0%)
Baixa	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)	5 (19%)	6 (23%)
Sem Dados	9 (35%)	10 (38%)	15 (57,5%)	8 (31%)	7 (27%)
Paratormônio					
Normal	1 (4%)	6 (23%)	7 (27%)	12 (46%)	8 (31%)
Elevado	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Baixo	1 (4%)	2 (8%)	3 (11,5%)	0 (0%)	1 (4%)
Sem Dados	24 (92%)	17 (65%)	16 (61,5%)	13 (50%)	17 (65%)

Fonte: própria pesquisa

A Tabela 5 apresenta as dosagens séricas de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e vitamina D (25-hidróxi-colecalciferol) ao longo do intervalo de acompanhamento da amostra. Nos primeiros seis anos de idade, dezesseis (61,5%) crianças com microcefalia apresentavam alterações da normalidade relacionadas à dosagem sérica de cálcio ao menos em um dos intervalos de acompanhamento. Entre as alterações, doze (75%) eram para mais e quatro (25%) para menos. Em relação à dosagem sérica de fósforo, somente uma (3,8%) criança apresentava alteração da normalidade ao menos em um dos intervalos de acompanhamento, sendo essa alteração para menos. Em relação à dosagem sérica de fosfatase alcalina, quatorze (53,8%) crianças apresentavam alteração da normalidade ao menos em um dos intervalos de

acompanhamento. Entre as alterações, oito (57,1%) eram para baixo, quatro (28,6%) eram para cima e duas (14,3%) eram mistas. Por fim, em relação à dosagem sérica de vitamina D (25-hidróxi-colecalciferol), treze (50%) crianças apresentavam alteração da normalidade ao menos em um dos intervalos de acompanhamento. Entre as alterações, nove (69,2%) eram para baixo e quatro (30,8%) eram para cima.

Tabela 5 Dosagens séricas de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e 25-hidróxi-colecalciferol ao longo do intervalo de acompanhamento das crianças com microcefalia. 2023.

Variável	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos
Cálcio					
N	12	18	11	17	16
Média (mg/dl)	9,5 ($\pm 1,8$)	10,3 ($\pm 0,5$)	10,3 ($\pm 0,8$)	9,8 ($\pm 1,3$)	10,1 ($\pm 0,6$)
Adequado	6 (50%)	13 (72,2%)	8 (72,7%)	14 (82,4%)	12 (75%)
Fósforo					
N	14	12	6	12	13
Média (mg/dl)	5,5 ($\pm 0,8$)	5,4 ($\pm 0,4$)	5,4 ($\pm 0,6$)	5,3 ($\pm 0,6$)	5,5 ($\pm 0,5$)
Adequado	13 (92,9)	12 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	13 (100%)
Fosfatase Alcalina					
N	13	22	13	17	18
Média (U/L)	516 (± 213)	524 (± 172)	537 (± 172)	589 (± 216)	511 (± 182)
Adequado	8 (61,5%)	18 (81,8%)	9 (69,2%)	10 (58,8%)	13 (72,2%)
25-Hidróxi-Colecalciferol					
N	17	16	11	18	19
Média (ng/ml)	50,1($\pm 14,6$)	45,1($\pm 14,6$)	46,0($\pm 11,6$)	39,5($\pm 13,6$)	35,9($\pm 11,0$)
Adequado	11 (64,7%)	13 (81,3%)	9 (81,8%)	11 (61,1%)	13 (68,4%)

Fonte: própria pesquisa

$\pm$: desvio-padrão

As frequências de crianças com microcefalia e parâmetros de crescimento inadequados ao menos em um intervalo de acompanhamento (do segundo ao sexto ano) variaram entre 12,8% e 32% para o peso, entre zero e 12% para a estatura e entre 19% e 40,9% para o IMC. De modo similar, as frequências de crianças com microcefalia e parâmetros séricos inadequados ao menos em um intervalo de acompanhamento variaram entre 17,6% e 50% para cálcio, entre zero e 7,1% para fósforo, entre 18,2% e 41,2% para fosfatase alcalina e entre 18,2% e 38,9% para vitamina D (25-hidróxi-colecalciferol).

6 Discussão

O presente estudo encontrou que a grande maioria dos casos de microcefalia deveu-se a SCZ. É amplamente reconhecido na literatura que o surto de casos de microcefalia, nos anos de 2015 e 2016, deu-se devido infecção materna durante a gestação na epidemia do vírus Zika ocorrida no Brasil, conforme anunciado no boletim emitido pelo Ministério da Saúde na época, confirmando a relação entre a infecção pelo vírus Zika e o surto de microcefalia na região Nordeste (BRASIL, 2016).

Mais da metade dos casos foi proveniente de dois grandes centros urbanos da região – Aracaju e Itabaiana, respectivamente a primeira e terceira cidade em densidade populacional de Sergipe, segundo Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022).

Em relação ao sexo e a raça, pouco achou-se na literatura dados que corroborassem às prevalências encontradas nesse estudo – sexo feminino e raça parda. Entretanto, embora ainda não tenham sido relatadas diferenças entre os sexos nas consequências neurocomportamentais da infecção pelo ZIKV no desenvolvimento em humanos, segundo estudo feito com quatro linhagens de camundongos endogâmicos geneticamente divergentes, no qual buscava-se as consequências neurocomportamentais a longo prazo da exposição neonatal ao ZIKV (SNYDER-KELLER *et al.*, 2019), mostrou que uma diferença notável entre os sexos foi a falta de déficits comportamentais e neuropatologia em uma espécie dos machos, embora suas ninhadas fêmeas fossem as mais profundamente afetadas de todos os camundongos. Curiosamente, a maioria dos estudos descobriu que os homens são mais suscetíveis aos desafios imunológicos no início da vida do que as mulheres (HANAMSAGAR E BILBO, 2016). As diferenças sexuais no número de micróglia e na expressão de quimiocinas durante períodos críticos de desenvolvimento (SCHWARZ *et al.*, 2012) podem contribuir para respostas sexualmente dimórficas à infecção no início da vida.

A epilepsia foi a comorbidade predominante na amostra estudada. Sabe-se que o vírus Zika atravessa a barreira placentária e afeta predominantemente células progenitoras neuronais. Este processo disruptivo resulta em graves distúrbios do desenvolvimento cortical, calcificações, atrofia cortical e subcortical e malformações do cerebelo, tronco cerebral e medula espinhal. Crianças com síndrome congênita do Zika apresentam um conjunto de achados clínicos, como paralisia cerebral, disfagia, deformidades ortopédicas, deficiência visual e auditiva e, raramente, hidrocefalia. Devido à gravidade das lesões cerebrais, a epilepsia é um achado comum e uma causa frequente de aumento da morbidade. A prevalência de epilepsia em diferentes séries de pacientes varia de 37,7% a 71,4%. Von der Hagen *et al.* (2014)

realizaram um estudo com 680 crianças com microcefalia, das quais 43% apresentavam epilepsia. Da mesma forma, Agnieszka Guzik *et al.* (2021), apresentaram resultados semelhantes relacionando epilepsia, tamanho normal da cabeça e microcefalia – microcefalia e ausência de epilepsia ocorreram raramente.

O percentual de RN prematuros no Estado de Sergipe em 2015 e 2016, ano de nascimento dos participantes deste estudo, ficou próximo a 10%. Microcefalia não parece aumentar o risco de prematuridade, já que o percentual de RN que nasceram antes de completar 37 semanas de gestação foi de 7,7%. Em estudo realizado em crianças com microcefalia no Piauí por Almeida *et al.* (2019), a mediana da idade gestacional foi de 38 semanas ao nascer, mostrando que também predominaram gestações a termo.

Cerca de ¼ da amostra nasceu com perímetro cefálico adequado para idade, mas apresentou comprometimento do crescimento neural pós-natal visto que todas as crianças, aos dois anos, tinham microcefalia. Em um estudo feito por Ramos *et al.* em Pernambuco (2022) com crianças expostas ao vírus Zika que nasceram sem microcefalia, mas que desenvolveram microcefalia pós-natal, o PC ao nascer variou entre 32 e 33 cm. Ademais, conforme coorte feito por Sengasai *et al.* (2023), medir a circunferência occipitofrontal máxima apenas uma vez ao nascimento ou dentro de 24 horas após o nascimento pode levar a classificações incorretas de microcefalia. Dados semelhantes foram encontrados por Dos Santos *et al.* (2019) que verificaram aumento no percentual de crianças com PC abaixo escore $z < -3$, passando de 61,5%, ao nascimento, para 87,7% no intervalo de 12-23 meses. Em estudo feito em Pernambuco por Massetti *et al.* em 2020 com 31 crianças de 6 a 18 meses com síndrome congênita do Zika, apenas duas crianças apresentavam perímetro cefálico normal na avaliação de seguimento.

Podemos dizer que a SCZ também pode cursar com RCIU, já que quase 20% dos participantes foram considerados pequenos para idade gestacional. Estudo transversal realizado por Sauer *et al.* (2019), com 393 crianças com SCZ que residiam no estado Bahia, revelou um percentual ainda maior de peso abaixo do esperado para idade gestacional ao nascer, reforçando o comprometimento do crescimento intra-uterino na SCZ. Quando avaliado apenas o peso ao nascer, sem relação com a idade gestacional, não foi considerável a proporção de baixo peso ao nascer. Em estudo de caso-controle realizado em oito hospitais públicos de Recife com 32 neonatos com microcefalia (casos) e 62 neonatos sem microcefalia (controles), Araújo *et al.* (2016), percebeu proporção significativamente maior dos casos (84%) em relação aos controles (6%) nasceram com baixo peso ao nascer e foram pequenas para a idade gestacional.

No que concerne à estatura ao nascer, quase a metade tinha estatura abaixo do esperado para idade. Da Silva *et al.* (2016) evidenciou que das 48 crianças estudadas em sua coorte, 43,2% eram caracterizadas como de baixo comprimento ao nascimento, corroborando com o presente estudo. Entretanto, percebe-se nesta amostra alteração no padrão de crescimento, uma vez que a maioria das crianças apresentam estatura adequada para a idade nas avaliações subsequentes, o que não é esperado uma vez que, o crescimento somático tende a diminuir em todas as medidas antropométricas, inclusive comprimento para idade em pacientes com comprometimento neurológico (CAVALCANTE *et al.*, 2021). Dos Santos *et al.* (2019), acompanhando ambulatorialmente 65 bebês diagnosticados com SCZ desde o nascimento, reforça essa afirmativa ao demonstrar que 56,9% dos pacientes foram classificados como baixa estatura para idade aos 23 meses. No entanto, é preciso ponderar que ao avaliar o crescimento estatural neste estudo, foi considerada uma adequação às curvas elaboradas para o seu nível de funcionalidade motora, esquecendo-se que essa estatura encontrada pode estar bem distante do seu potencial genético. Ou seja, é uma altura adequada para uma condição determinada por fatores ambientais e/ou biológicos, mas que pode não corresponder à sua altura genética pré-determinada.

Ao analisar o IMC, observou-se comprometimento significativo com o passar dos anos, estando, aos seis anos, apenas 59,1% das crianças com o diagnóstico de IMC adequado para a idade. As desordens nutricionais nessas crianças muitas vezes podem ter sido ocasionadas por condições associadas ao comprometimento neurológico, como refluxo gastroesofágico, constipação e até deficiências de alguns micronutrientes (BARBOSA, 2019). Não foi propósito deste estudo avaliar morbidades ao longo do estudo para confirmar essa associação.

A dosagem da fosfatase alcalina foi o exame que mostrou maior frequência de alterações, seguido pela hipovitaminose D como segunda maior alteração dentre os micronutrientes estudados. A fosfatase alcalina é uma enzima ligada à membrana localizada na membrana citoplasmática dos osteoblastos. Desempenha um papel importante na formação e mineralização dos osteóides e serve como indicador da atividade osteoblástica. No presente estudo, os valores da fosfatase alcalina variam bastante, para tanto, as informações na literatura também são divergentes, uma vez que no estudo de Khandelwal *et al.* (2023) níveis anormais de fosfatase alcalina foram mais comuns em pacientes jovens e mulheres com PC; no entanto, para Kenis *et al.* (2019) os níveis séricos médios de fosfatase alcalina não influenciaram diretamente a densidade mineral óssea dos pacientes com PC.

A vitamina D é essencial para o bom desenvolvimento e manutenção dos ossos. A deficiência de vitamina D está associada apenas aos efeitos adversos do tratamento crônico com medicamentos antiepilépticos e à epilepsia (HE *et al.*, 2016). Como visto, 84,6% dos pacientes apresentavam epilepsia como comorbidade principal e faziam uso regular e contínuo de antiepilépticos. Em metanálise de Junges *et al.* (2020) que avaliou a deficiência de 25-hidroxivitamina D em pacientes pediátricos em uso de antiepilépticos, aproximadamente 760 (32%) pacientes tinham deficiência de vitamina D no momento da avaliação, corroborando com o fato de o uso de medicamentos antiepilépticos poder resultar em deficiência de 25-hidroxivitamina D e consequente piora da saúde óssea em pacientes com epilepsia.

O cálcio é responsável por diversas funções no organismo, destacando-se a formação óssea, a coagulação e a função neuromuscular. Neste estudo, demonstrou-se predomínio de hipercalcemia dentre os pacientes com distúrbios do metabolismo do cálcio, o que difere de outros estudos, em que hipocalcemia foi mais frequentemente relatada (VIJAYAKUMAR, 2022; ZHU, 2023). Um estudo feito com 24 crianças com paralisia cerebral, na Turquia (2001) desmineralização em todos os paciente no grupo com PC, apesar de os níveis de cálcio e fósforo dos pacientes com PC estarem dentro da faixa normal (TASDEMIR, 2001). Sabe-se que a imobilização prolongada leva à hipercalcemia leve e transitória. Embora a causa da hipercalcemia não seja conhecida exatamente, ela pode ser devida ao aumento da reabsorção óssea e a imobilização pode ter sido o principal fator principal na mineralização óssea.

Nem sempre alterações dos níveis séricos de cálcio são relatadas. A hipercalcemia de imobilização é independente do PTH e está associada a níveis baixos de 25-hidroxivitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D. Além disso, é caracterizada por níveis elevados de marcadores de reabsorção óssea e níveis baixos de fosfatase alcalina específica do osso, destacando um desequilíbrio da remodelação óssea favorecendo a reabsorção óssea osteoclástica. Poucos estudos foram encontrados na literatura envolvendo hipercalcemia e imobilização em crianças, no entanto, Gün *et al.* (2021) publicou um relato de caso de uma menina de 10 anos e 9 meses que foi internada por doença cardíaca e cursou com hipercalcemia por imobilização. Essa causa de hipercalcemia é rara em pacientes que podem se movimentar livremente, mas crianças com microcefalia, em sua grande maioria, podem apresentar movimentação restrita desde o nascimento.

O hormônio da paratireóide é secretado pela glândula paratireóide e está diretamente envolvido na regulação do cálcio. Quando o cálcio sérico está diminuído, o PTH atua aumentando a degradação ou reabsorção óssea (PACK, 2003). Assim sendo, os resultados do

presente estudo mostram PTH normal ou baixo, possivelmente devido aos valores sempre normais ou elevados do cálcio sérico nos pacientes.

Apesar das oscilações nos níveis séricos dos micronutrientes estudados, não foram observados déficits de micronutrientes repetitivos ou prolongados. Pode-se supor que, por se tratar de ambulatório exclusivo às encefalopatias, com acompanhamento rigoroso (até um ano de vida mensal, dois anos bimestral e a partir de três anos trimestral) e com equipe multidisciplinar abrangente (nutrição, fisioterapia, medicina, terapia ocupacional, fonoaudiologia, odontologia), logo que os achados eram identificados, eram prontamente encaminhados para o tratamento necessário.

7 Conclusão

Pacientes com microcefalia apresentaram comprometimento de peso e de IMC, no entanto evoluíram com estatura dentro do esperado para idade, considerando a disfuncionalidade motora. Os biomarcadores do metabolismo de cálcio apresentam oscilações ao longo dos anos, mas a hipovitaminose D pode ser observada ao longo dos anos.

8 Considerações Finais

O presente estudo apresenta importantes limitações. Uma limitação importante foi o tamanho amostral final em função das perdas ao longo do acompanhamento da coorte. Ademais, a ausência de dosagem do paratormônio em grande parte dos pacientes, devido dificuldades logísticas, limitou a avaliação global do metabolismo de cálcio.

Novos estudos, considerando também a avaliação da densidade óssea poderão ser úteis na condução de uma população que merece todos os esforços dos profissionais de saúde para oferecer melhor qualidade de vida e menor risco de complicações.

Referências

- ABREU, M.; JARDIM, J.; BARREIRA, J.L. Microcefalia: um caso de fenilcetonúria materna não diagnosticada. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 36, n. 5, p. 441-5, 2020.
- ADAMU, A. S. *et al.* Nutritional status in cerebral palsy: A Cross-sectional comparative survey of children in Kano, Nigeria. **Nigerian Postgraduate Medical Journal**, v. 25, n. 3, p. 156, 2018.
- ALMEIDA, Isabel Marlúcia Lopes Moreira de *et al.* Aspectos clínicos e epidemiológicos da microcefalia no Estado do Piauí, Nordeste do Brasil, 2015-2016. **Jornal de Pediatria**, v. 95, p. 466-474, 2019.
- ARROYO, H.A. MICROCEFALIA. **Revista Medicina**, v. 78, 2018.
- 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. 887-897, 2009.
- BABAYIGIT, Arzu *et al.* Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. **Pediatric neurology**, v. 35, n. 3, p. 177-181, 2006.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido : guia para os profissionais de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika [Internet]**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BROOKS, J. *et al.* Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. **Pediatrics**, v. 128, n. 2, p. e299-e307, 2011.
- BUTLER, D. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report. **Nature News**, v. 530, n. 7588, p. 13, 2016.
- CAVALCANTE, Tamires Barradas *et al.* Congenital Zika syndrome: Growth, clinical, and motor development outcomes up to 36 months of age and differences according to microcephaly at birth. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 105, p. 399-408, 2021.

DA SILVA, Antonio Augusto Moura et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 11, p. 1953, 2016.

DE ARAÚJO, Thalia Velho Barreto *et al.* Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **The lancet infectious diseases**, v. 16, n. 12, p. 1356-1363, 2016.

DOS SANTOS, Samira Fernandes Moraes et al. Infants with microcephaly due to ZIKA virus exposure: nutritional status and food practices. **Nutrition journal**, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2019.

FARIA, N.R. *et al.* Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. **Science**, v. 352, n. 6283, p. 345-349, 2016.

GOUGH, H. *et al.* A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out-patients with epilepsy. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 59, n. 3, p. 569-577, 1986.

GUIDELINE, Rapid Advice. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. 2016.

GÜN, Emrah *et al.* Immobilization-induced symptomatic hypercalcemia treated with zoledronate in a child with a left ventricular assist device. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 3, p. 205, 2021.

GUZIK, Agnieszka et al. Abnormal cranium development in children and adolescents affected by syndromes or diseases associated with neurodysfunction. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 2908, 2021.

HANAMSAGAR, Richa; BILBO, Staci D. Sex differences in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: focus on microglial function and neuroinflammation during development. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 160, p. 127-133, 2016.

HERRERA-ANAYA, E. *et al.* Association between gross motor function and nutritional status in children with cerebral palsy: a cross-sectional study from Colombia. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 58, n. 9, p. 936-941, 2016.

HE, Xin *et al.* Effect of antiepileptic therapy on serum 25 (OH) D3 and 24, 25 (OH) 2D3 levels in epileptic children. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 68, n. 2, p. 119-127, 2016.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Cidades: Aracaju. 2024. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/aracaju/panorama>. Acesso em: 3 jan. 2024.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Cidades: Itabaiana. 2024. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/itabaiana/panorama>. Acesso em: 3 jan. 2024.

JALDIN, M.G.M. *et al.* Head circumference growth of exclusively breastfed infants during the first six months of life. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, p. 509-514, 2011.

JOTHA, M.C. *et al.* ACHADOS CLÍNICOS, COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E MALFORMAÇÕES CONGÊNTAS RELACIONADAS A INFECÇÃO CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 24, n. 3, 2020.

JUNGES, Cíntia *et al.* Deficiência de vitamina D em pacientes pediátricos que fazem uso de fármacos antiepilépticos-revisão sistemática com metanálise. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 559-568, 2020.

KENIS, Vladimir M. *et al.* Bone metabolism biomarkers in walking children with cerebral palsy. **Pediatric traumatology, orthopaedics and reconstructive surgery**, v. 7, n. 4, p. 79-86, 2019.

KHANDELWAL, Rohit *et al.* Hematological and biochemical profiles in children with cerebral palsy: A cross-sectional study. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, n. Preprint, p. 1-7, 2023.

LUZ, K.G.; SANTOS, G.I.V.; VIEIRA, R.M. Febre pelo vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 785-788, 2015.

MACCHIAVERNI, L.M.L.; BARROS FILHO, A.A. Perímetro cefálico: por que medir sempre. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 31, n. 4, p. 595-609, 1998.

MCAULEY, J. B. Congenital toxoplasmosis. **J Pediatric Infect Dis Soc** v. 3, S30–S35, 2014.

MIFSUD, Simon *et al.* Immobilisation hypercalcaemia. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 83, n. 6, p. 1-7, 2022.

MOREIRA, R.O.; DUARTE, M.P.C.; FARIAS, M.L.F. Distúrbios do eixo cálcio-PTH-vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, p. 443-450, 2004.

MASSETTI, Thais *et al.* Clinical characteristics of children with congenital Zika syndrome: a case series. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 78, p. 403-411, 2020.

NAWATHE, A.; DOHERTY, J.; PANDYA, P.. Fetal microcephaly. **Bmj**, v. 361, 2018.

NORBERT, A.A.F. *et al.* A importância da estimulação precoce na microcefalia. **Salão do Conhecimento**, v. 2, n. 2, 2016.

O'HARE, J. A. *et al.* Biochemical evidence for osteomalacia with carbamazepine therapy. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 62, n. 5, p. 282-286, 1980.

PACK, Alison M. The association between antiepileptic drugs and bone disease. **Epilepsy currents**, v. 3, n. 3, p. 91-95, 2003.

PEDROSA, R. K. B. *et al.* Itinerary of children with microcephaly in the health care network. **Esc Anna Nery**. 2020; 24 (3): e20190263.

PIRES, L. S. *et al.* Microcefalia: semiologia e abordagem diagnóstica. **Resid Pediatr**, v. 9, n. 1, p. 70-79, 2019.

PRATA-BARBOSA, Arnaldo *et al.* Effects of Zika infection on growth. **Jornal de pediatria**, v. 95, p. S30-S41, 2019.

QUIRINO, E.M.B. *et al.* Epidemiological and clinical profile of microcephaly cases. **Enfermería Global**, v. 19, n. 1, p. 195-207, 2020.

RAMOS, Regina Coeli Ferreira *et al.* Characteristics of children of the Microcephaly Epidemic Research Group Pediatric Cohort who developed postnatal microcephaly. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 15778, 2022.

RAZAZIZAN, Nazanin *et al.* Comparison of 25-hydroxy vitamin D, calcium and alkaline phosphatase levels in epileptic and non-epileptic children. **Acta Neurol Taiwan**, v. 22, n. 3, p. 112-6, 2013.

RICHENS, A.; ROWE, D. J. F. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. **British medical journal**, v. 4, n. 5727, p. 73, 1970.

SAUER, Rita de Cássia Oliveira de *et al.* Perfil antropométrico de crianças com a Síndrome Congênita do Zika. 2019.

SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, p. 59-62, 2016.

SCHWARZ, Jaclyn M.; SHOLAR, Paige W.; BILBO, Staci D. Sex differences in microglial colonization of the developing rat brain. **Journal of neurochemistry**, v. 120, n. 6, p. 948-963, 2012.

SCHEINBERG, M.A. *et al.* Bone health in cerebral palsy and introduction of a novel therapy. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 13, p. 555-559, 2015.

SENGASAI, Chutima *et al.* Serial head circumference measurements should be used to classify congenital microcephaly. **BMC pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 490, 2023

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ. COORDENADORIA DE PROMOÇÃO E PROTEÇÃO A SAÚDE. **Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central relacionadas a infecções congênicas**. 1º ed. Ceará, 2016.

SILVA, T.D.B.; SOUZA, F.I.S.; SARNI, R.O.S. Concentrações de vitamina D em crianças e adolescentes com encefalopatia crônica não evolutiva, relação com a condição nutricional. **Braspen J**, p. 3-8, 2018.

SNYDER-KELLER, Abigail *et al.* Mouse strain and sex-dependent differences in long-term behavioral abnormalities and neuropathologies after developmental Zika infection. **Journal of Neuroscience**, v. 39, n. 27, p. 5393-5403, 2019.

TASDEMIR, Haydar Ali *et al.* Bone mineral density in children with cerebral palsy. **Pediatrics International**, v. 43, n. 2, p. 157-160, 2001.

UEPA. Site da UEPA-SP, 2021. Curva de Crescimento na Paralisia Cerebral (com gráficos). Disponível em: <http://uepa-sp.com.br/curva-de-crescimento-na-paralisia-cerebral-com-graficos/>. Acesso em 02 jan. 2023.

UNAY, Bulent *et al.* Evaluation of bone mineral density in children with cerebral palsy. **Turkish Journal of Pediatrics**, v. 45, n. 1, p. 11-14, 2003.

VAN DER LINDEN JR, Hélio *et al.* Epilepsy and EEG abnormalities in congenital Zika syndrome. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 39, n. 4, p. 248-252, 2022.

VIJAYAKUMAR, Madhava *et al.* Vitamin D status in children on anticonvulsant therapy. **Indian Journal of Pediatrics**, p. 1-5, 2022.

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, n. 8, p. 732-741, 2014.

ZHU, Haiquan; MAO, Song; LI, Wei. Association between Cu/Zn/Iron/Ca/Mg levels and cerebral palsy: a pooled-analysis. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 18427, 2023.

Anexo A – Gráficos de Brooks X GMFCS

UEPA. Site da UEPA-SP, 2021. Curva de Crescimento na Paralisia Cerebral (com gráficos). Disponível em: <http://uepa-sp.com.br/curva-de-crescimento-na-paralisia-cerebral-com-graficos/>. Acesso em 02 jan. 2023.

Anexo B – Declaração de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO METABOLISMO DO CÁLCIO DE UMA COORTE DE CRIANÇAS COM MICROCEFALIA

Pesquisador: ANA JOVINA BARRETO BISPO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69977223.8.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.216.314

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1895783.pdf) e do "Projeto Detalhado / Brochura Ilustrativa do Projeto" (PROJETO_ANALISE_DO_METABOLISMO_DO_CALCIO_DE_UMA_COORTE_DE_CRIANCAS_COM_MICROCEFALIA.pdf), postados 25/05/2023, respectivamente.

INTRODUÇÃO:

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a microcefalia é definida como perímetro cefálico (PC) de um recém-nascido (RN) inferior a -2 desvio padrão, ou seja, mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade gestacional (IG) e sexo. Já a microcefalia grave é aquela em que o RN apresenta um PC inferior a -3 desvio padrão (NORBERT et al., 2016; SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ, 2016; ARROYO, 2018; NAWATHE, DOHERTY, PANDYA, 2018; JOTHA et al., 2020; PEDROSA et al., 2020; QUIRINO et al., 2020). A microcefalia pode ser classificada de acordo com o seu tempo de início como: congênita, quando já está presente ao nascimento do RN; pós-natal, quando o PC é normal ao nascimento, porém a criança passa a apresentar uma falha de crescimento normal do PC (ARROYO, 2018; BRASIL, 2015; NORBERT et al., 2016). É importante

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 6.216.314

frisar que a ocorrência da microcefalia não determina que a criança terá alterações motoras ou cognitivas. Entretanto, na maioria dos casos, a microcefalia está acompanhada destas alterações, variando de acordo com o acometimento cerebral (BRASIL, 2015; NAWATHE, DOHERTY, PANDYA, 2018). As consequências mais comuns da microcefalia são distúrbios visuais e de linguagem, epilepsia e atraso do desenvolvimento. Porém, outras consequências podem estar associadas à microcefalia, como no sistema osteoarticular, cardíaco e do trato gastrointestinal. Além disso, uma das características da paralisia cerebral é a disfunção motora, que é um importante fator causador de distúrbios endócrinos e nutricionais, já que a criança fica impossibilitada de realizar atividades diárias como a própria auto-alimentação (ADAMU et al., 2018; JOTHA et al., 2020). Desta forma, acreditamos que a avaliação do metabolismo do cálcio em crianças com microcefalia é de grande importância por, além de possibilitar o reconhecimento de alterações desse metabolismo nessas crianças, poderá melhorar o conhecimento de todos os profissionais que estão envolvidos no atendimento a esses pacientes.

HIPÓTESE:

Pacientes com microcefalia possuem alterações no metabolismo do cálcio.

METODOLOGIA PROPOSTA:

O estudo será realizado em um ambulatório de referência para o atendimento de microcefalia localizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), na Rua Cláudio Batista, nº 505, Bairro Palestina, no município de Aracaju-SE. Participarão do estudo crianças com microcefalia acompanhadas regularmente desde os dois anos de vida, no referido ambulatório. Os pesquisadores irão colher os dados nos prontuários no período de junho a novembro de 2022, após a liberação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Os dados serão catalogados em planilhas. As variáveis estudadas serão: 1. Sexo; 2. Data de nascimento; 3. Naturalidade; 4. Grupo étnico – branco, negro, índio, pardo, asiático; 5. Apgar 1º e 5º minuto; 6. Idade gestacional – pré-termo extremo, pré-termo, a termo e pós-termo; 7. Antropometria ao nascer – peso, estatura e perímetro cefálico; 8. Classificação da microcefalia – a microcefalia será classificada de acordo com critérios do Ministério da Saúde em microcefalia e microcefalia grave; 9. Etiologia da microcefalia – genética, infecciosa por TORCHS, infecciosa por vírus Zika, desconhecida e outras causas; 10. Comorbidades; 11. Medicamentos

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 6.216.314

utilizados; 12. Peso/idade, estatura/idade, IMC/idade aos dois, três, quatro, cinco e seis anos – para verificar a adequação das medidas para idade encontradas, serão utilizadas as curvas de crescimento para crianças com paralisia cerebral propostas por Brooks (2011), após a classificação da função motora grossa (GMFCS) (Anexo

A); 13. Dosagem sérica de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, 25(OH)vitamina D e paratormônio dos dois aos seis anos. O projeto de pesquisa aguarda apenas a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade Federal de Sergipe, para iniciar a coleta de dados. O projeto está de acordo com os princípios éticos de maleficência, beneficência, justiça e autonomia, contidos na Resolução N°466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Além disso, como trata-se de um estudo clínico observacional e não intervencionista, sendo uma pesquisa feita apenas em prontuários, não é necessário um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Por isso, foi enviada uma Solicitação de Dispensa do TCLE, contendo as razões para a solicitação de isenção do mesmo, ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

Serão incluídos todos os pacientes com microcefalia, acompanhados pelo ambulatório de microcefalia do HU-UFS, que possuem dados de antropometria e exames laboratoriais anuais, do segundo ao sexto ano.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

Serão excluídos prontuários de pacientes que foram a óbito no decorrer do estudo, receberam alta ou com seguimento ambulatorial descontinuado.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS:

As variáveis quantitativas serão descritas por média, mediana, mínimo e máximo. As variáveis qualitativas serão resumidas em tabelas de frequência/contingência como valores (n) e porcentagens (%) com respectivo intervalo de confiança (IC) para 95%, quando pertinente. Será realizada uma análise descritiva de todas as variáveis relevantes para o estudo. A associação entre as medidas antropométricas e os valores laboratoriais será verificada através de Coeficiente de Correlação de Pearson.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 6.216.314

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever a antropometria de crianças com microcefalia acompanhadas em ambulatório de referência do Estado de Sergipe.

Objetivo Secundário:

Associar o crescimento dessas crianças com os seus achados laboratoriais do metabolismo do cálcio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos aos pacientes são mínimos, visto que não haverá nenhuma intervenção. A pesquisa será feita por coleta de dados em prontuário, de forma que os eventuais riscos relacionados a divulgação de nomes será minimizada pois os pesquisadores manterão o sigilo das informações e o nome dos pacientes não será divulgado em publicações.

Benefícios:

O presente estudo poderá avaliar e descrever possíveis alterações no metabolismo do cálcio em crianças que possuem diagnóstico de microcefalia e que estão assistidas desde o nascimento em um ambulatório de referência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo com abordagem quantitativa, analítico de uma coorte, a partir de revisão de prontuários. A coleta de dados será realizada em prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de microcefalia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS). Os pesquisadores farão uma análise dos prontuários a fim de coletar as seguintes informações: sexo, data de nascimento, naturalidade, grupo étnico, classificação e etiologia da microcefalia, idade gestacional, peso ao nascer, estatura ao nascer, perímetro cefálico ao nascer, peso, estatura, perímetro cefálico, IMC do segundo ao sexto ano de vida, via de administração da dieta, dosagem sérica de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, 25(OH) vitamina D e paratormônio do segundo ao sexto ano de vida.

Os pesquisadores irão colher os dados nos prontuários no período de março a agosto de 2022, após a liberação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Os dados serão catalogados em planilhas. As variáveis estudadas serão: 1. Sexo; 2. Data de nascimento; 3. Naturalidade; 4. Grupo étnico – branco, negro, índio, pardo, asiático;

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 6.216.314

5. Apgar 1º e 5º minuto; 176. Idade gestacional –pré-termo extremo, pré-termo, a termo e pós-termo; 7. Antropometria ao nascer – peso, estatura e perímetro cefálico; 8. Classificação da microcefalia – a microcefalia será classificada de acordo com critérios do Ministério da Saúde em microcefalia e microcefalia grave; 9. Etiologia da microcefalia –genética, infecciosa por TORCHS, infecciosa por vírus Zika, desconhecida e outras causas; 10. Comorbidades; 11. Medicamentos utilizados; 12. Peso/idade, estatura/idade, IMC/idade aos dois, três, quatro, cinco e seis anos – para verificar a adequação das medidas para idade encontradas, serão utilizadas as curvas de crescimento para crianças com paralisia cerebral propostas por Brooks (2011), após a classificação da função motora grossa (GMFCS) (Anexo A); 13. Dosagem sérica de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, 25(OH)vitamina D e paratormônio dos dois aos seis anos.

Nº de participantes da pesquisa= 40.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 510 de 2016, na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, e Resolução CNS 510/2016, Art. 28, inc. V, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa inicial.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1895783.pdf	25/05/2023 22:25:24		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_INFRAESTRUTURA.pdf	25/05/2023 22:13:04	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_PESQUISADORES.pdf	25/05/2023 22:11:37	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 6.216.314

Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.pdf	25/05/2023 22:09:31	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
Outros	SOLICITACAO_DE_ACESSO_A_DADOS_SECUNDARIOS_DO_HU_UFS.pdf	25/05/2023 22:07:42	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZACAO_DE_DADOS.pdf	25/05/2023 22:07:04	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR_PROPRIEDADE_INTELCTUAL.pdf	25/05/2023 22:04:53	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JUSTIFICATIVA_DE_DISPENSA_DE_TCLE.pdf	25/05/2023 22:02:13	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_INSTITUICAO.pdf	25/05/2023 21:59:54	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	25/05/2023 21:57:38	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	25/05/2023 21:56:38	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ANALISE_DO_METABOLISMO_DO_CALCIO_DE_UMA_COORTE_DE_CRIANCAS_COM_MICROCEFALIA	25/05/2023 21:56:20	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	25/05/2023 21:54:06	LETYCIA SANTOS RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 03 de Agosto de 2023

Assinado por:
ANA BEATRIZ GARCIA COSTA RODRIGUES
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE **Município:** ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br