



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM MICROCEFÁLICOS POR
VÍRUS ZIKA DE SERVIÇO DO ESTADO DE SERGIPE, BRASIL.**

ISABELA SOARES COSTA

ARACAJU-SE

2018

ISABELA SOARES COSTA

**ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM MICROCEFÁLICOS POR VÍRUS ZIKA
DE SERVIÇO DO ESTADO DE SERGIPE, BRASIL.**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito obrigatório à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientador: Prof. Me. Marco Antonio Valadares Oliveira

Aracaju-SE

2018

ISABELA SOARES COSTA

**ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM MICROCEFÁLICOS POR VÍRUS ZIKA
DE SERVIÇO DO ESTADO DE SERGIPE, BRASIL.**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito obrigatório à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autora: Isabela Soares Costa

Orientador: Prof. Me. Marco Antônio Valadares Oliveira

ISABELA SOARES COSTA

**ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM MICROCEFÁLICOS POR VÍRUS ZIKA
DE SERVIÇO DO ESTADO DE SERGIPE, BRASIL.**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito obrigatório à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

A todos que contribuíram para minha formação profissional e acadêmica e, em particular, a todos os envolvidos no desenvolvimento e conclusão desse trabalho, a citar: todos os funcionários do Setor de Prontuários do Hospital Universitário; ao setor de Ecocardiografia, em especial à Dr^a Geodete Batista; à consultoria científica e estatística do Prof. Enaldo Vieira de Melo; e ao meu orientador, professor e amigo Marco Antonio Valadares Oliveira.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra de lactentes portadores de microcefalia presumivelmente associada ao vírus Zika, em seguimento em serviço ambulatorial de Pediatria no estado de Sergipe, Brasil, 2016.

(página 30)

Tabela 2. Alterações ecocardiográficas em lactentes portadores de microcefalia presumivelmente associada ao vírus Zika, em seguimento em serviço ambulatorial de Pediatria no estado de Sergipe, Brasil, 2016.

(página 31)

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DP	Desvio-padrão
FOP	Forame Oval Patente
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
OPAS/OMS	Organização Pan-Americana de Saúde – Organização Mundial de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde
ZIKV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1. REVISÃO DE LITERATURA	8
1.1. Vírus Zika: Panorama Geral	8
1.2. Microcefalia por Vírus Zika: Situação Atual no Brasil e em Sergipe	9
1.3. Microcefalia e Síndrome Congênita Pelo Vírus Zika	9
1.4. Circulação Fetal e Embriologia Cardíaca	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
2. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	17
<i>PEDIATRICS: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS</i>	17
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	25
Folha de Rosto	25
Contribuições dos autores.....	26
Resumo	27
Introdução	28
Pacientes e Métodos.....	28
Resultados.....	30
Discussão	31
Conclusão.....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Vírus Zika: Panorama Geral

O vírus Zika (ZIKV) é um flavivírus da família Flaviviridae, mesma família dos vírus da dengue e febre amarela, transmitido, no Brasil, pelo mosquito da espécie *Aedes aegypti*. O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947, em Uganda e, até 2007, apenas alguns relatos esporádicos de infecções humanas na África e na Ásia foram registrados. A partir de 2007, pelo aumento do número de viagens intercontinentais e mudanças climáticas, ocorreu uma rápida expansão geográfica do vírus pelo Pacífico e América do Sul. No Brasil, o primeiro caso autóctone de doença pelo ZIKV foi relatado em abril de 2015, com crescente número de casos atingindo o país, especialmente no Nordeste. (CERBINO-NETO et al., 2016; MARTINES et al., 2016; POSSAS et al., 2017; VENTURA et al., 2016). Até agosto de 2017, segundo a Organização Pan-Americana de Saúde da Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS), 48 países e territórios das Américas confirmaram casos autóctones por transmissão vetorial, enquanto cinco países relataram casos de doença por vírus Zika por transmissão sexual (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Além da transmissão vetorial, já se tem comprovação, por isolamento do vírus na membrana placentária e no sêmen humanos, de que o ZIKV também pode ser transmitido pelo ato sexual e por transmissão vertical. Outros fluidos corporais, como os fluidos nasais, conjuntivais, secreções vaginais e sangue ainda não foram confirmados como fontes transmissoras potenciais (DEL CAMPO et al., 2017; MARTINES et al., 2016; POSSAS et al., 2017).

No adulto infectado, a doença por vírus Zika, quando sintomática, é caracterizada por quadro inespecífico de febre, exantema maculopapular com intenso prurido, hiperemia conjuntival e leve artralgia (CERBINO-NETO et al., 2016; LEAL et al., 2016; MARTINES et al., 2016). Neste contexto, geralmente a infecção é autolimitada e não gera sequelas, mas o aparecimento de síndromes neurológicas e autoimunes já foi associado à infecção por ZIKV e uma revisão sistemática já confirma a associação entre a ocorrência de Síndrome de Guillain-Barré à doença prévia por ZIKV como gatilho (KRAUER et al., 2017).

Quando a infecção ocorre em gestantes, a sintomatologia é semelhante e o ZIKV

pode ser transmitido ao feto em qualquer trimestre da gestação (DEL CAMPO et al., 2017). Estudos forneceram fortes evidências sobre o impacto da infecção perinatal por ZIKV, mostrando associação consistente com morte fetal, insuficiência placentária, restrição de crescimento fetal e lesão do sistema nervoso central (SNC) (POSSAS et al., 2017).

1.2. Microcefalia por Vírus Zika: Situação Atual no Brasil e em Sergipe

Entre novembro de 2015 a novembro de 2017, houve notificação através da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) de 14.916 casos suspeitos de lactentes e crianças com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas. Deste total, 3.014 (20,2%) foram confirmados e 287 (1,9%) foram classificados como prováveis. A maioria dos casos notificados concentra-se na região Nordeste do país (61,0%), sendo Pernambuco o estado brasileiro com o maior número de casos notificados (17,0%) e o serviço de atenção especializada é, em 1.669 dos casos (63,8%), a assistência oferecida mais frequente (BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Em Sergipe, segundo levantamento conjunto entre a SVS/MS, a Secretaria Estadual da Saúde do estado de Sergipe e a Secretaria Municipal da Saúde de Aracaju, foram notificados, entre setembro a novembro de 2015, 95 casos suspeitos, com 3 óbitos registrados e 83 casos confirmados, presentes em 26 dos 75 municípios que compõem o estado. Nesse mesmo estudo, a prevalência de microcefalia no estado de Sergipe foi estimada em 24,1 casos para cada 10.000 nascidos vivos (CABRAL et al., 2017). Segundo o Boletim Epidemiológico da SVS/MS, totalizou em Sergipe, 313 casos suspeitos em todo o estado, com 131 casos confirmados até novembro de 2017 (BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

1.3. Microcefalia e Síndrome Congênita pelo Vírus Zika

Microcefalia congênita é definida pela medição do perímetro cefálico correspondente a um valor menor do que 2 DP (desvios-padrão) abaixo da mediana,

segundo sexo e idade gestacional ao nascimento (BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Dentre as etiologias não genéticas responsáveis pelo desenvolvimento cranioencefálico intrauterino anormal, as infecções congênitas são causas reconhecidamente importantes. Estas são denominadas mnemonicamente como infecções TORCH – Toxoplasmose, Outras infecções (Sífilis, Varicela Zoster, HIV, Parvovírus B-19), Rubéola, Citomegalovírus e vírus Herpes. Além da microcefalia, o quadro clínico que compõe a síndrome congênita infecciosa pode incluir hepatoesplenomegalia, erupções cutâneas, coriorretinite e calcificações intracranianas (HANZLIK; GIGANTE, 2017).

O aumento das infecções maternas por vírus Zika no Brasil em 2015 tornou-se a principal hipótese para o aumento no número de casos de microcefalia e/ou malformações do sistema nervoso central (HANZLIK; GIGANTE, 2017; POSSAS et al., 2017; VENTURA et al., 2016). Estudos laboratoriais comprovaram a nova etiologia infecciosa para microcefalia ao evidenciar que o vírus atravessa a placenta e consegue se replicar em células cerebrais humanas (KRAUER et al., 2017).

Estudos de revisão sobre a síndrome congênita pelo ZIKV têm demonstrado que a síndrome não se restringe apenas às anormalidades estruturais do SNC, acometendo também o sistema sensitivo, com alterações oculares e auditivas; e o sistema motor, pelas múltiplas contraturas com dismorfismos osteomusculares, denominadas genericamente de artrogripose (DEL CAMPO et al., 2017; HANZLIK; GIGANTE, 2017).

Revisão sistemática publicada comprova a influência teratogênica da infecção por vírus Zika na neurogênese embriológica, que resulta em diversas anomalias cranioencefálicas ao nascimento (KRAUER et al., 2017). Já estão descritas na literatura como anormalidades do SNC (diagnosticadas por exames de neuroimagem) relacionadas à infecção congênita por ZIKV: calcificações intracranianas; atrofia cerebral; formação cortical anormal (isto é, polimicrogiria, lisencefalia, heterotopia de substância cinzenta); anormalidades de corpo caloso; anormalidades cerebelares; ventriculomegalia, hidrocefalia; defeitos do tubo neural (por exemplo, encefalocele, espinha bífida)(DEL CAMPO et al., 2017; HONEIN et al., 2017).

Os primeiros achados oculares relacionados à microcefalia por ZIKV incluíram alterações maculares (depósito pigmentar grosseiro e/ou atrofia coriorretiniana) e alterações do nervo óptico (hipoplasia do disco com sinal do duplo anel, palidez e/ou

aumento da escavação papilar)(VENTURA et al., 2016). Outros estudos também já descreveram como alterações oculares a microftalmia, a anoftalmia, o coloboma, a catarata congênita e calcificações intraoculares (HONEIN et al., 2017). Em publicações de relatos de caso e série de casos, também tem sido encontrado como componente da síndrome congênita por ZIKV a perda auditiva neurossensorial, comprovada por testes específicos (DEL CAMPO et al., 2017; LEAL et al., 2016).

A artrogripose não é um diagnóstico específico, é apenas a caracterização clínica da presença de múltiplas contraturas articulares ao nascimento em segmentos corpóreos. Dentre as diversas possíveis causas, os distúrbios neurológicos são a principal hipótese para o seu surgimento, devido à redução da ativação dos neurônios motores da via piramidal da medula espinhal, ou pelo efeito direto sobre neurônios motores da medula espinhal, contribuindo para hipomotilidade fetal (KALAMPOKAS et al., 2012). Em uma série de sete casos de microcefálicos por ZIKV de Pernambuco, notou-se a presença de deformidades em ambos os membros, sendo mais graves nos membros inferiores, tendo como achados mais frequentes: o deslocamento de quadril (100%), o pé torto congênito (86%) e a contração da flexão do joelho (71%). Não foram encontradas deformidades em coluna vertebral ou articulações à investigação imaginológica, mas o estudo eletromiográfico evidenciou sinais moderados de remodelação das unidades motoras e um padrão de recrutamento reduzido, podendo corroborar com a contribuição da malformação neuronal como causa das alterações osteomusculares (VAN DER LINDEN et al., 2016).

A presença de alterações cardíacas como componente da síndrome congênita causada pelo vírus Zika ainda não é conhecida. Estudos de relato de caso ou série de casos com enfoque na avaliação clínica, imaginológica e/ou anátomo-patológica *post mortem* ainda não detectaram acometimento cardíaco pelo vírus nessa população (CULJAT et al., 2016; MARTINES et al., 2016; SOUSA et al., 2017).

Até o presente momento, apenas um estudo específico descreveu os primeiros achados à avaliação clínica e ecocardiográfica dentro da população microcefálica por ZIKV. A alteração mais frequente encontrada na amostra desse estudo foi o defeito do septo ventricular, em nove pacientes, sendo apenas um deles sintomático. O forame oval patente foi encontrado em cinco pacientes. Não foram encontradas anomalias nas coronárias, nas valvas cardíacas ou na função sistólica (DI CAVALCANTI et al., 2017).

1.4. Circulação Fetal e Embriologia Cardíaca

Durante a vida intrauterina, a anátomo-fisiologia do coração e da circulação fetal apresenta mecanismos peculiares de adaptação para o suprimento sanguíneo sistêmico efetivo. Como a função pulmonar de troca gasosa é realizada completamente pela placenta materna, boa parte do fluxo sanguíneo pulmonar consegue ser desviado através do forame oval e do ducto arterial, devido à elevada resistência capilar pulmonar, concentrando o transporte do oxigênio para o cérebro e o coração (MORTON; BRODSKY, 2016; SUN; HOMMA, 2016). Ao nascimento, com a aeração dos pulmões e o clampeamento do cordão umbilical, cai a resistência vascular pulmonar, para que o fluxo sanguíneo pulmonar agora se torne o responsável pelas trocas gasosas, aumentando simultaneamente a pressão intracárdica nas câmaras esquerdas, influenciando no fechamento funcional do forame oval e do ducto arterial, setorizando o fluxo sistêmico e pulmonar para as câmaras cardíacas esquerda e direita, respectivamente (HOOPER et al., 2015).

Dentre os mecanismos adaptativos da circulação fetal, pode ocorrer persistência do forame oval após o nascimento, quando há fusão incompleta dos *septum primum* e *septum secundum* (após alterações pressóricas já descritas), estruturas embriológicas responsáveis pela septação interatrial normal (KLEBER et al., 2017; SEILER, 2015) e que devem completar a fusão anatômica até os 2 anos de idade (MOJADIDI et al., 2015). O forame oval patente (FOP) tem prevalência de 25% na população geral. Em relação às dimensões de abertura do FOP, sabe-se que, em média, equivale a 5 mm, com tendência a aumentar com a idade, nos casos persistentes (STEINBERG et al., 2007). A maioria dos portadores de FOP é assintomática. Quando sintomático, a manifestação clínica mais comum é o acidente vascular encefálico criptogênico por embolia paradoxal (KLEBER et al., 2017; SUN; HOMMA, 2016). Também é bem descrita a relação de FOP com migrânea, síndrome platipneia-ortodeóxia, doença de descompressão e embolia aérea em mergulhadores, edema pulmonar relacionado a altas altitudes, e apneia obstrutiva do sono (SEILER, 2015).

O ducto arterial é uma estrutura fetal que permite a conexão entre a artéria pulmonar e a aorta, desviando o sangue dos pulmões durante a vida fetal. É considerado ducto arterial persistente quando permanece pérvio após os 3 meses de vida, sendo encontrado em cerca de 1 em 2000 crianças a termo, correspondendo a quase 10% de

todas as doenças cardíacas congênitas (FORSEY; ELMASRY; MARTIN, 2009). Em artigo de revisão, defende-se a associação entre casos de estenose pulmonar e persistência do ducto arterial e a síndrome da rubéola congênita, alterações essas evidenciadas em ecocardiografia e cateterismo cardíaco (OSTER; RIEHLE-COLARUSSO; CORREA, 2010).

A cardiogênese embriológica inicia-se por volta da terceira semana de vida na espécie humana e estudos já apontam múltiplas origens celulares para formação do órgão completo (JACOBSON, 1960; KODO; YAMAGISHI, 2011). Sabe-se que a formação do septo atrial é oriunda da crista neural cardíaca, conjunto celular proveniente do tubo neural, estrutura responsável pelo desenvolvimento do sistema nervoso central. A crista neural cardíaca é direcionada, ao longo de sua migração, para os arcos faríngeos mais inferiores (3º, 4º e 6º), que originam os grandes vasos mediastinais (KODO; YAMAGISHI, 2011). Dentre eles, o sexto arco faríngeo tem maior contribuição na gênese do ducto arterial (FORSEY; ELMASRY; MARTIN, 2009).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil até a Semana Epidemiológica 51/2015. *Boletim Epidemiológico*. v. 47, 2016.
- BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 44 de 2017. *Boletim Epidemiológico*. v. 48, p. 1–10, 2017.
- CABRAL, C. M. et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 2, p. 245–254, 2017.
- CERBINO-NETO, J. et al. Clinical manifestations of zika virus infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 7, p. 1318–1320, 2016.
- CULJAT, M. et al. Clinical and Imaging Findings in an Infant with Zika Embryopathy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 6, p. 805–811, 2016.
- DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 173, n. 4, p. 841–857, 2017.
- DI CAVALCANTI, D. et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. 6–11, 2017.
- FORSEY, J. T.; ELMASRY, O. A.; MARTIN, R. P. Patent arterial duct. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 2009.
- HANZLIK, E.; GIGANTE, J. Microcephaly. **Children**, v. 4, n. 6, p. 47, 2017.
- HONEIN, M. A. et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible zika virus infection during pregnancy. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 1, p. 59–68, 2017.
- HOOPER, S. B. et al. Cardiovascular transition at birth: A physiological sequence. **Pediatric Research**, v. 77, n. 5, p. 608–614, 2015.
- JACOBSON, A. G. Influences of ectoderm and endoderm on heart differentiation in the newt. **Developmental biology**, v. 2, p. 138–54, 1960.
- KALAMPOKAS, E. et al. Diagnosing Arthrogryposis Multiplex Congenita: A Review.

ISRN Obstetrics and Gynecology, v. 2012, p. 1–6, 2012.

KLEBER, F. X. et al. Epidemiology of Myocardial Infarction Caused by Presumed Paradoxical Embolism via a Patent Foramen Ovale. **Circulation Journal**, v. 81, n. 10, p. 1484–1489, 2017.

KODO, K.; YAMAGISHI, H. A Decade of Advances in the Molecular Embryology and Genetics Underlying Congenital Heart Defects. **Circulation Journal**, v. 75, n. October, p. 2296–2304, 2011.

KRAUER, F. et al. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barré Syndrome: Systematic Review. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1–27, 2017.

LEAL, M. DE C. et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 30 jun. 2016.

MARTINES, R. B. RASI. et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. **Lancet (London, England)**, v. 388, n. 10047, p. 898–904, 2016.

MOJADIDI, M. K. et al. Patent foramen ovale: Unanswered questions. **European Journal of Internal Medicine**, v. 26, n. 10, p. 743–751, 2015.

MORTON, S. U.; BRODSKY, D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. **Clinics in Perinatology**, v. 43, n. 3, p. 395–407, 2016.

OSTER, M. E.; RIEHLE-COLARUSSO, T.; CORREA, A. An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. **Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology**, v. 88, n. 1, p. 1–8, 2010.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, P. Zika - Epidemiological Update - 25 Aug 2017. n. August, p. 1–5, 2017.

POSSAS, C. et al. Zika puzzle in Brazil: Peculiar conditions of viral introduction and dissemination - A review. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 5, p. 319–327, 2017.

SEILER, C. Patent foramen ovale (PFO): Is there life before death in the presence of PFO? **European Journal of Clinical Investigation**, v. 45, n. 8, p. 875–882, 2015.

SOUSA, A. Q. et al. Postmortem findings for 7 neonates with congenital Zika virus infection. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 7, p. 1164–1167, 2017.

STEINBERG, D. H. et al. Patent foramen ovale closure : past , present and future. p. 881–891, 2007.

SUN, Y.-P.; HOMMA, S. Patent Foramen Ovale and Stroke. **Circulation Journal**, v. 80, n. 8, p. 1665–1673, 2016.

VAN DER LINDEN, V. et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: Retrospective case series study. **BMJ (Online)**, v. 354, 2016.

VENTURA, C. V. et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 79, n. 1, p. 1–3, 2016.

2. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

PEDIATRICS: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

1. Guidelines para autores

Pediatrics é o jornal oficial revisado pela *The American Academy of Pediatrics*. *Pediatrics* publica pesquisas originais, observações clínicas e artigos especiais no campo da Pediatria. As contribuições pertinentes à Pediatria também incluem campos relacionados, como Nutrição, Cirurgia, Odontologia, Saúde Pública, Serviços de Saúde Infantil, Genética Humana, Ciências Básicas, Psicologia, Psiquiatria, Educação, Sociologia e Enfermagem.

Pediatrics considera manuscritos não solicitados nas seguintes categorias: relatórios de pesquisa original, particularmente pesquisa clínica; artigos de revisão; artigos especiais; e relatos de casos. Os autores devem primeiro determinar o tipo de manuscrito e depois preparar o manuscrito de acordo com as instruções específicas abaixo.

2. Preparação do Manuscrito

2.1. Requisitos de Formatação

Todas as submissões devem respeitar o seguinte formato:

- Fonte Times New Roman, tamanho 12, cor preta
- Folha de Rosto, Página de declaração de contribuintes, Resumo, Agradecimentos e Referências devem ter **espaçamento simples**
- Somente o corpo principal do texto deve ser em **espaçamento duplo**
- Documento de apresentação principal como arquivo Microsoft Word ou RTF (não em PDF)
- **Não** incluir cabeçalhos, rodapés ou números de linha em novas submissões.
- **Não** incluir notas de rodapé no corpo do manuscrito. As notas de rodapé só são permitidas em tabelas / figuras.

Consulte a seção "Tipos de artigos" para obter diretrizes específicas sobre como preparar um manuscrito em cada categoria. Observe, em particular, os requisitos relativos aos resumos para diferentes categorias de artigos.

2.2. Folha de rosto

A folha de rosto deve ser a primeira página em seu documento manuscrito e, dependendo das necessidades individuais de um documento, pode abranger mais de uma página. Para todas as submissões, devem incluir os seguintes itens:

- **Título** (até 97 caracteres, incluindo espaços).
- **Lista de autores.** Nomes completos para todos os autores, incluindo graus e afiliações institucionais/profissionais. Essas afiliações devem listar a instituição onde a pesquisa apresentada no artigo ocorreu; se a afiliação tiver mudado, adicione uma nota indicando a afiliação adicional.
- **Autor correspondente.** Informações de contato para o Autor Correspondente (incluindo: nome, endereço, telefone e e-mail). Novamente, note que a afiliação deve listar a instituição onde a pesquisa apresentada no artigo ocorreu; se a afiliação tiver mudado, adicione uma nota indicando a afiliação adicional.
- **Título curto** (até 55 caracteres, incluindo espaços). Observação: o título curto pode ser usado na capa da edição impressa.
- **Declaração de divulgação financeira para todos os autores.** Divulgue quaisquer relações financeiras que possam ser amplamente relevantes para o trabalho. Se não houver, diga "Divulgação financeira: os autores não têm relações financeiras relevantes para divulgar este artigo".
- **Fonte de financiamento.** O apoio à pesquisa ou ao projeto, incluindo o financiamento interno, deve ser listado aqui. Se o projeto foi feito sem suporte específico, por favor, descreva nesta parte. A assistência técnica ou outra deve ser identificada em Agradecimentos. Se o seu organismo de financiamento tiver requisitos de acesso aberto, entre em contato com o *Editorial Office* antes da submissão. *Pediatrics* tem um embargo de 12 meses em artigos (seguido por um período de acesso livre de 4 anos) e não permite que os artigos sejam abertos para licenças *Creative Commons* ou similares.

- **Declaração de Conflito de Interesse para todos os autores.** Se não houver, diga "Conflitos de Interesse Potenciais: Os autores não têm conflitos de interesse relevantes para divulgar este artigo".
- **Se aplicável, nome e número do registro de ensaio clínico.** Aderimos às diretrizes do ICMJE, que exigem que todos os testes sejam registrados com *ClinicalTrials.gov* ou qualquer outro registro primário da OMS.
- **Abreviaturas.** Liste e defina abreviaturas usadas no texto. Se não houver, diga "Abreviações: nenhuma".
- **Índice Sumário.** Todos os artigos com resumos requerem este item. Este breve resumo é limitado a 25 palavras. Para manuscritos aceitos, isso aparecerá sob os nomes dos autores no índice para dar ao leitor uma visão breve sobre o que o artigo trata. Deve seduzir o leitor a ler o artigo completo.

Para envios de artigos regulares, inclua os tópicos "**O que é conhecido neste assunto**" e "**O que este estudo adiciona**" (veja abaixo no tópico 'Artigo Regular'). Estes não são necessários para nenhum outro tipo de artigo. Se a folha de rosto não incluir todos os itens acima, a submissão pode ser devolvida aos autores para conclusão.

2.3. Página de Declaração dos Contribuintes

Todas as submissões (excluindo Comentários) devem conter uma 'Página de Declaração de Contribuintes', seguindo imediatamente a Folha de Rosto e no formato específico descrito abaixo. Manuscritos sem uma Página de Declaração de Contribuintes devidamente formatada serão devolvidos aos autores para correção.

Todas as pessoas designadas como autores devem se qualificar para a autoria, e todos os que se qualificam devem ser listados. Cada autor deve ter participado suficientemente no trabalho para assumir a responsabilidade pública por partes apropriadas do conteúdo. A Página de Declaração dos contribuintes lista os autores e especifica as contribuições feitas por cada indivíduo. Se vários indivíduos tiverem contribuições idênticas, eles podem estar listados juntos; não liste um autor mais de uma vez.

Você deve seguir o seguinte formato ao criar sua Página de Declaração de Contribuintes ou seu manuscrito será retornado para correção:

- Cada autor deve aparecer apenas uma vez.
- Use nomes, não iniciais.
- Se vários autores tiverem contribuições idênticas, você pode listá-las na mesma frase. Caso contrário, liste cada autor separadamente.

Nota: Os colaboradores que não cumprem os critérios de autoria (como pessoas que ajudaram a recrutar pacientes para o estudo ou editores profissionais) devem ser listados na seção de Agradecimentos, colocada após a conclusão do manuscrito e antes da seção de Referências. Como os leitores podem inferir o endosso dos dados e conclusões, essas pessoas devem dar permissão por escrito para serem reconhecidas. Essas permissões não precisam ser enviadas com o manuscrito, a menos que solicitado pelos editores.

2.4. Figuras, tabelas e material complementar

2.4.1. Figuras

- Os autores devem numerá-las na ordem em que aparecem no texto. Figuras incluem gráficos, fotografias e ilustrações. Cada figura deve incluir uma legenda (colocada na figura em si ou como uma lista que aparece após as Referências) que não exceda 50 palavras. As abreviações previamente utilizadas no texto são aceitáveis. Se uma figura é reproduzida a partir de outra fonte, os autores são obrigados a obter permissão do detentor dos direitos autorais, e a prova de permissão deve ser carregada no momento da submissão.
- As matrizes de figuras devem ser claramente rotuladas, pré-montadas e submetidas à escala. As partes da figura de uma matriz (A, B, C, etc.) devem estar claramente marcadas em letras maiúsculas no canto superior esquerdo de cada parte da figura.
- **Requisitos técnicos para figuras:** os seguintes tipos de arquivos são aceitáveis: TIFF, PDF, EPS e PNG. Os arquivos de cores devem estar no modo CMYK (ciano, magenta, amarelo, preto).

- **Estilo para figuras:** os leitores devem ser capazes de entender figuras sem se referir ao texto. Evite gráficos de pizza, gráficos tridimensionais e excesso de tinta em geral. Certifique-se de que os eixos dos gráficos sejam rotulados, incluindo unidades de medida, e que a fonte seja grande o suficiente para ler. Em geral, exclua legendas ou outros materiais do gráfico se ele for menor. Os gráficos em cores devem ser interpretados se fotocopiados em preto e branco.
- *Pediatrics não aceita arquivos do Excel ou PowerPoint para qualquer parte do seu envio.*
- Não há número máximo para figuras ou tabelas.

2.4.2. Tabelas

- As tabelas devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e incluem cabeçalhos apropriados. As tabelas não devem reiterar as informações apresentadas na seção de resultados, mas devem fornecer dados claros e concisos que ilustram ainda mais o ponto principal. Os dados tabulares devem se relacionar diretamente com a hipótese. A formatação da tabela deve seguir a edição atual do *AMA Manual of Style*.
- **Estilo para tabelas:** as tabelas devem ser autoexplicativas. Evite abreviaturas; defina as abreviaturas nas notas de rodapé na tabela. Evite excesso de dígitos e excesso de tinta em geral. Sempre que possível, as linhas devem estar em uma ordem significativa (por exemplo, ordem decrescente de frequência). Forneça unidades de medida para todos os números. Em geral, apenas um tipo de dados deve estar em cada coluna da tabela.

2.4.3. Apresentação de Números e Estatísticas

- Os resultados em resumo e o documento geralmente devem incluir estimativas do tamanho do efeito e intervalos de confiança de 95%, não apenas valores p ou declarações de que uma diferença foi estatisticamente significativa.
- Métodos estatísticos para obter todos os valores p devem ser fornecidos.
- As unidades de variáveis independentes devem ser fornecidas em tabelas e seções de resultados se os coeficientes de regressão forem fornecidos.

- Os autores devem evitar expressar tamanhos de efeitos sob a forma de estatísticas altamente derivadas.

As equações devem ser digitadas exatamente como devem aparecer no manuscrito final. A tabela a seguir, adaptada das diretrizes para os autores dos *Anais de Medicina Interna* pelos editores da *Tomada de Decisão Médica*, mostra como apresentar certas porcentagens e algumas medidas estatísticas:

Relatórios	Detalhes
Porcentagens	<p>Relata porcentagens com uma casa decimal (ou seja, xx.x%) quando o tamanho da amostra é maior ou igual a 200.</p> <p>Para evitar a aparência de um nível de precisão que não está presente com pequenas amostras, não use casas decimais (ou seja, xx%, não xx.x%) quando o tamanho da amostra é inferior a 200.</p>
Medidas de erro	<p>Indique intervalos de confiança, em vez de erros padrão, quando possível. Use "significar (medidas de erro)" em vez de "média ± medida de erro".</p>
Valores de p	<p>Todos os valores de p relatados devem ser duplos. Em geral, os valores de p maiores que 0,01 devem ser relatados a duas casas decimais, entre 0,01 e 0,001 a três casas decimais; Os valores de p inferiores a 0,001 devem ser relatados como $p < 0,001$. Exceções notáveis a esta política incluem valores de p que surgem na aplicação de regras de parada à análise de ensaios clínicos e estudos de rastreamento genético.</p>
"Tendência"	<p>Use a tendência da palavra ao descrever um teste de tendência ou dose-resposta.</p> <p>Evite o termo "tendência" ao se referir a valores p próximos, mas não abaixo de 0,05. Em tais casos, basta relatar uma diferença e o intervalo de confiança da diferença (se apropriado) com ou sem o valor p.</p>

3. Artigo regular

- **Dimensão do resumo:** 250 palavras ou menos (estruturado, como indicado abaixo).
- **Dimensão do artigo:** 3.000 palavras ou menos.

Artigos regulares são contribuições de pesquisa originais que visam informar a prática clínica ou a compreensão de um processo de doença. Os artigos regulares

incluem, mas não estão limitados, a ensaios clínicos, estudos de intervenção, estudos de coorte, estudos de casos e controles, avaliações epidemiológicas e pesquisas. Os componentes de um artigo regular incluem:

- **O que é conhecido neste assunto.**
- **O que este estudo adiciona.**

Estas duas ideias devem ser resumidas no limite de 40 palavras. Use uma linguagem precisa ao formular o parágrafo. Para manuscritos aceitos como ‘Artigos regulares’, esses resumos tornar-se-ão uma parte muito visível do seu artigo publicado, com destaque na primeira página. Além disso, esses resumos podem ser destacados e apresentados em outras áreas da revista. Portanto, é fundamental que use mesma linguagem do restante do seu artigo.

- **Resumo estruturado (quatro parágrafos com títulos em negrito, espaçamento simples).**

O resumo deve consistir em: **Antecedentes** (ou Objetivos, ou Antecedentes e Objetivos), **Métodos**, **Resultados** e **Conclusões**. O objetivo deve indicar claramente a hipótese; Métodos, os critérios de inclusão e design do estudo; Resultados, o resultado do estudo; e Conclusões, o resultado em relação à hipótese e possíveis orientações do estudo futuro.

- **Corpo do artigo**

Para o corpo do seu artigo, siga este esboço geral:

- **Introdução:** Uma introdução de 1 a 2 parágrafos descrevendo o contexto mais amplo que gerou o estudo e a hipótese.
- **Pacientes e métodos:** Esta seção deve detalhar critérios de inclusão e design do estudo para garantir a reprodutibilidade da pesquisa. Todos os estudos envolvendo seres humanos devem ser aprovados ou considerados isentos por um conselho oficial de revisão institucional. Isso deve ser notado aqui.
- **Resultados:** Esta seção deve dar respostas específicas aos objetivos ou questões constantes da introdução. A ordem de apresentação dos resultados deve ser paralela à seção da ordem dos métodos.
- **Discussão:** A seção deve destacar literatura antecedente sobre o tema e como o estudo atual muda a compreensão de um processo de doença ou situação clínica e deve incluir uma seção sobre as limitações do presente estudo.

- **Conclusão:** Um breve parágrafo final que apresenta as implicações dos resultados do estudo e possíveis novas orientações de pesquisa sobre o assunto.

As instruções gerais de submissão (incluindo a carta de apresentação, os requisitos da folha de rosto, a página da declaração dos contribuintes, a orientação do estilo do diário e as declarações de conflito de interesses) são aplicáveis aos artigos regulares.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Achados Ecocardiográficos em Microcefálicos por Vírus Zika do Estado de Sergipe, Brasil.

Isabela Soares Costa^a, Marco Antonio Valadares Oliveira^a.

Afiliação: ^aUniversidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Autor correspondente: Isabela Soares Costa, Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Rua Cláudio Batista s/n, Bairro Santo Antônio, CEP: 49060-100. Aracaju, Sergipe, Brasil, [isasoarescosta@hotmail.com], +55 (79) 99961-8698.

Título curto: Achados ecocardiográficos por vírus Zika em lactentes.

Fonte de financiamento: Nenhum financiamento externo para esse manuscrito.

Divulgação financeira: Os autores não têm relações financeiras relevantes para divulgar este artigo.

Declaração de conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse relevantes para divulgar este artigo.

Abreviaturas: DP (desvio-padrão), FOP (forame oval patente), HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana).

Índice sumário

Este artigo é um estímulo para a busca por respostas sobre a participação cardíaca na síndrome congênita por vírus Zika.

O que é conhecido neste assunto

Infecções perinatais são capazes de ocasionar síndromes congênitas com características semelhantes e diferenciais diagnósticos. Diferentemente da rubéola, a presença de alterações cardíacas como componente da síndrome congênita causada pelo vírus Zika ainda não é conhecida.

O que este estudo adiciona

Este estudo busca descrever e relacionar os achados ecocardiográficos encontrados à possibilidade de acometimento cardíaco perinatal pelo vírus Zika.

Declaração dos contribuintes:

Isabela Soares conceituou e projetou o estudo; projetou os instrumentos de coleta, coletou os dados e realizou as análises iniciais; e escreveu e revisou o manuscrito.

Marco Valadares conceituou e projetou o estudo, coordenou e supervisionou a coleta de dados e revisou criticamente o manuscrito para conteúdo intelectual importante.

Todos os autores aprovaram o manuscrito final conforme apresentado e concordam em prestar contas de todos os aspectos do trabalho.

Achados Ecocardiográficos em Microcefálicos por Vírus Zika do Estado de Sergipe, Brasil.

RESUMO:

Objetivo:

A presença de alterações cardíacas como componente da síndrome congênita causada pelo vírus Zika ainda não é conhecida. Este estudo objetiva descrever os achados da avaliação ecocardiográfica de lactentes portadores de microcefalia presumidamente relacionada ao vírus Zika do Estado de Sergipe, Brasil.

Métodos:

Trata-se de estudo observacional transversal, descritivo e retrospectivo, que avaliou a presença de alterações ecocardiográficas através dos laudos de ecodopplercardiografia, realizados pelo mesmo cardiologista em mesmo aparelho, em lactentes com perímetro cefálico menor que -2 DP, com sorologias maternas para outras causas negativas e com neuroimagem diagnóstica de malformações do SNC.

Resultados:

Dos 101 pacientes investigados, 62 tiveram o diagnóstico confirmado de microcefalia por vírus Zika e destes, 54,2% apresentaram alguma alteração ecocardiográfica, sendo o forame oval patente a mais frequente (42,4%), com prevalência praticamente dobrada em relação à população geral, seguida pelo ducto arterial persistente (10,6%), dentro da prevalência estimada para tal achado.

Conclusão:

Pela origem embrionária semelhante dessas estruturas em relação ao tubo neural, tal estudo pode ser o ponto de partida para sugerir neurotropismo viral específico. Mais estudos são necessários para confirmar o acometimento cardíaco como componente da síndrome congênita por vírus Zika.

Palavras-chave: Zika vírus, microcefalia, cardiopatias congênitas, ecocardiografia.

INTRODUÇÃO

Em outubro de 2015 houve a emissão de um alerta internacional para um surto de microcefalia congênita presumidamente relacionada à infecção pelo vírus Zika, inicialmente detectado no nordeste do Brasil, extrapolando o coeficiente de prevalência de microcefalia ao nascer para 54,6 casos por 100 mil nascidos vivos no país,¹ e atualmente abrangendo 27 países das Américas.² Durante o início do surto, para o seguimento dos casos e entendimento científico da nova síndrome congênita além dos distúrbios neurológicos primariamente descritos, métodos diagnósticos minimamente invasivos de triagem (p. ex. fundoscopia ocular, emissões otoacústicas, ecocardiografia) foram recomendados como busca ativa de anomalias oculares, auditivas, cardiovasculares e osteomusculares.³

Dentre os estados do nordeste brasileiro, no estado de Sergipe a prevalência de microcefalia foi estimada em 24,1 casos por 10.000 nascidos vivos em 2015.¹ No serviço de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, tal triagem foi adotada para investigação e seguimento dos casos locais. Este estudo objetiva descrever a avaliação ecocardiográfica na triagem da população de lactentes portadores de microcefalia presumidamente relacionada ao vírus Zika atendida neste serviço do Estado de Sergipe.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal (avaliou as alterações ecocardiográficas em um único momento), descritivo, com coleta de dados de forma retrospectiva. A amostra foi selecionada de forma não aleatória, com pacientes atendidos no serviço ambulatorial da Pediatria Geral do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, selecionados de forma consecutiva, no período de dezembro de 2015 a agosto de 2016.

Este estudo adotou os seguintes critérios de inclusão para seleção dos lactentes: (1) lactentes com perímetro cefálico menor que -2 DP para sexo e idade gestacional ao nascimento, de acordo com a curva de Fenton; (2) sorologias maternas negativas para Toxoplasmose, Citomegalovírus, Rubéola, Sífilis e HIV; (3) malformações neurológicas

diagnosticadas por ultrassonografia transfontanela. Foram excluídos os lactentes que não se encaixaram em um ou mais dos critérios acima citados.

Uma revisão criteriosa dos prontuários foi feita por apenas um examinador, que levantou informações sobre o período neonatal imediato desta população e as alterações ecocardiográficas através dos laudos de ecocardiografia bidimensional transtorácica com Doppler, realizados por um único cardiologista assistente. Todos os exames foram realizados em aparelho TOSHIBA *Diagnostic Ultrasound System* Nemio XG SSA-580A, com a criança acordada, na companhia do responsável legal. A captura das imagens foi feita através da sequência das janelas acústicas subcostal, paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto, apical, longitudinal e supraesternal, para a avaliação de possíveis alterações morfofuncionais das câmaras cardíacas e grandes vasos mediastinais.

As variáveis quantitativas foram sumarizadas por meio de média e desvio-padrão, atendendo ao pressuposto de normalidade. Para as demais variáveis quantitativas que não atenderam a tal pressuposto, foram utilizados: mediana, quartil 1º e quartil 3º. As variáveis categóricas/qualitativas foram expressas por meio de frequência simples e porcentagem.

Para as variáveis-desfecho (alterações ecocardiográficas), realizou-se a estimativa de frequência com seu respectivo Intervalo de Confiança para 95% (IC 95%), utilizando-se da técnica de *Bootstrap*. Tal técnica consiste numa simulação de n amostras com repetição, seguida de estimativas da frequência em cada amostra. Nesse caso, foi empregado um $n = 1000$ e n amostras de tamanho igual a 60, com reposição. Adotou-se para a estimativa do IC 95% um nível de significância de $p < 0,05$. Para os cálculos, foi utilizado o programa IBM® SPSS® *Statistics* versão 22, ano 2013, para teste.

A pesquisa foi submetida à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, situado na referida instituição de ensino superior, tratando-se de um estudo transversal aninhado à *coorte* “Estudo clínico-epidemiológico de uma população de microcefálicos no estado de Sergipe”.

RESULTADOS

No período de dezembro de 2015 a agosto de 2016, a população de lactentes em investigação para microcefalia no serviço de Pediatria do Hospital Universitário de Sergipe totalizou 101 pacientes. Destes, apenas 62 tiveram o diagnóstico confirmado de microcefalia congênita presumidamente causada pelo vírus Zika segundo os critérios de inclusão desse estudo. Algumas características dessa população no período neonatal estão descritas na tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Caracterização da amostra de lactentes portadores de microcefalia presumivelmente associada ao vírus Zika, em seguimento em serviço ambulatorial de Pediatria no estado de Sergipe, Brasil, 2016.

Variável	N	%
Idade gestacional		
Pré-termo	11	19,0
Termo	46	79,3
Pós-termo	1	1,7
Sexo		
Feminino	36	58,1
Masculino	26	41,9
Perímetro cefálico (cm)¹	29,2 ± 2,1	
Peso (g)¹	2743,4 ± 507,9	
Comprimento (cm)¹	45,9 ± 3,1	
Apgar 1º minuto²	9,0 (8,0;9,0)	
Apgar 5º minuto²	10,0 (9,0;10,0)	

¹Valores da tabela expressos como média ± desvio padrão (DP)

²Valores sumarizados como mediana (quartil 1º; quartil 3º)

Demais valores expressos em n (%).

A população microcefálica estudada apresentava idade média de 2,9 meses à realização do exame ecocardiográfico e nenhum destes pacientes manifestava repercussão clínica no momento do teste. Desta população, 54,2% (32 lactentes) apresentaram alguma alteração cardíaca morfológica à ecodopplercardiografia. A alteração mais frequente encontrada foi o forame oval patente, em 42,4% da amostra, todos eles medindo ≤ 4 mm. Também teve importância na amostra o registro de seis casos de canal arterial persistente, todos medindo ≤ 2 mm. Também foram encontrados, com menor importância, três casos de derrame pericárdico, um caso de comunicação interventricular e um caso de espessamento pericárdico (Tabela 2). Dentre os 32

pacientes com alterações cardíacas, quatro apresentavam duas ou mais alterações simultâneas. Nenhum paciente apresentou alteração morfofuncional valvar, alteração da função sistólica ou anomalias coronarianas.

Tabela 2. Alterações ecocardiográficas em lactentes portadores de microcefalia presumivelmente associada ao vírus Zika, em seguimento em serviço ambulatorial de Pediatria no estado de Sergipe, Brasil, 2016.

Achado ecocardiográfico	% (n)	IC 95%¹
Alterações cardíacas (total)	54,2 (32)	42,4 – 66,1
Forame oval patente	42,4 (25)	30,5 – 55,9
Canal arterial pérvio	10,6 (6)	3,4 – 18,6
Derrame pericárdico	5,1 (3)	0,0 – 11,9
Comunicação interventricular	1,7 (1)	0,0 – 5,1
Espessamento pericárdico	1,7 (1)	0,0 – 5,1

¹Intervalo de Confiança para 95% baseado na técnica de *Bootstrap*.

DISCUSSÃO

A presença de alterações cardíacas como componente da síndrome congênita causada pelo vírus Zika ainda não é conhecida. Estudos de relato de caso ou série de casos com enfoque na avaliação clínica, imaginológica ou anátomo-patológica *post mortem* ainda não detectaram acometimento cardíaco pelo vírus.⁴⁻⁶

Até o momento, apenas um estudo específico desenvolvido com a população de microcefálicos por vírus Zika de Pernambuco, onde foram diagnosticados os primeiros casos detectados no surto de 2015, foi publicado para descrever os primeiros achados à avaliação clínica e ecocardiográfica desses pacientes. Diferentemente da amostra em Sergipe, dos 103 lactentes microcefálicos lá investigados, a alteração mais frequente encontrada foi o defeito do septo ventricular, em nove pacientes. Foram registrados cinco casos de defeito do septo atrial do tipo *ostium secundum* e mais 45 casos de forame oval patente, dentro da mesma dimensão encontrada na amostra de Sergipe (≤ 4 mm).⁷ Também foram encontrados casos de ducto arterial persistente, em número de 16 casos (em comparação com 6 casos sergipanos) na amostra pernambucana. As duas populações diferenciam-se pela idade média de realização do exame ecocardiográfico, sendo a média da população pernambucana estudada cerca de 30 dias mais nova. Na

amostra de Pernambuco, apenas um paciente apresentava sintomas clínicos ao diagnóstico do defeito cardíaco congênito, em contraste à totalidade da amostra de pacientes assintomáticos em Sergipe. Em ambas as populações, não foram encontradas anomalias nas coronárias, nas valvas cardíacas ou na função sistólica.⁷

Ao nascimento, após o clampeamento do cordão umbilical, o aumento da pressão intracárdica nas câmaras esquerdas, pela diminuição da resistência vascular pulmonar, causa o fechamento funcional do forame oval (estrutura fetal formada pelos *septum primum* e *septum secundum*), que se completa anatomicamente até os dois anos de idade.⁸ Sabe-se que a prevalência de forame oval patente (FOP) – quando não ocorre a fusão acima descrita – na população geral equivale a 25%, podendo chegar a 34% na população de menores de 30 anos, tendendo a diminuir com o avançar das décadas.^{9,10} Apesar de a população desse estudo estar dentro do limite máximo para a fusão anatômica completa, nota-se uma superioridade importante na prevalência encontrada (42,4% [IC 95% 30,5-55,9]) em relação à descrita na população geral, sendo importante seguimento posterior para avaliar a evolução/modificação de tal achado ao longo do desenvolvimento dos lactentes. Em relação às dimensões de abertura do FOP, sabe-se que, em média, equivale a 5 mm, semelhante à amostra desse estudo, com tendência a aumentar com a idade, nos casos persistentes.¹¹

O ducto arterial é uma estrutura fetal que permite a conexão entre a artéria pulmonar e a aorta, desviando o sangue dos pulmões durante a vida fetal. É considerado ducto arterial persistente quando permanece pérvio após os 3 meses de vida, sendo encontrado em cerca de 1 em 2000 crianças a termo, correspondendo a quase 10% de todas as doenças cardíacas congênitas.¹² Em artigo de revisão, defende-se a associação entre casos de estenose pulmonar e persistência do ducto arterial e a síndrome da rubéola congênita, alterações essas evidenciadas em ecocardiografia e cateterismo cardíaco.¹³ Levando-se em consideração que todos os lactentes investigados tiveram sorologia negativa para rubéola, este estudo pôde descrever a presença de ducto arterial persistente também em microcefálicos por vírus Zika, na faixa etária limite para considerar a permanência da via fetal e dentro da prevalência (10,6% [IC 95% 3,4-18,6]) estimada na literatura.

A cardiogênese embriológica inicia-se por volta da terceira semana de vida na espécie humana e estudos já apontam múltiplas origens celulares para formação do

órgão completo.^{14,15} Sabe-se que a formação do septo atrial é oriunda da crista neural cardíaca, conjunto celular proveniente do tubo neural, estrutura responsável pelo desenvolvimento do sistema nervoso central. A crista neural cardíaca é direcionada, ao longo de sua migração, para os arcos faríngeos mais inferiores (3º, 4º e 6º), que originam os grandes vasos mediastinais.¹⁴ Dentre eles, o sexto arco faríngeo tem maior contribuição na gênese do ducto arterial.¹²

Na literatura já existe associação entre outras arboviroses e alterações cardíacas. Há evidência de miocardite e pericardite causadas pelo vírus da dengue.^{16,17} Os achados de derrame pericárdico (5,1% [IC 95% 0,0-11,9]) e espessamento pericárdico (1,7% [IC 95% 0,0-5,1]) na amostra do presente estudo não puderam fazer referência a essa possibilidade também para o vírus Zika. Mais estudos ainda se fazem necessários para confirmação dessa possibilidade.

O presente estudo apresenta as seguintes limitações: (a) foi baseado em dados secundários resgatados de prontuários e laudos do exame ecocardiográfico, não podendo resolver a ausência de dados relevantes para a investigação e associação das alterações cardíacas com características clínico-epidemiológicas; (b) a também ausência, no momento do diagnóstico dos lactentes microcefálicos, de disponibilidade de teste sorológico específico para confirmação da etiologia por vírus Zika; (c) o exame escolhido para avaliação cardíaca dos lactentes é um método examinador-dependente; (d) o não seguimento dos lactentes microcefálicos para avaliação da modificação/evolução dos achados ecográficos encontrados.

CONCLUSÃO

Pôde-se concluir nesse estudo, pela avaliação ecocardiográfica de população microcefálica, prevalência significativamente aumentada (próximo ao dobro) de forame oval patente e prevalência equivalente de ducto arterial persistente em relação à população geral. Ao revisar a origem embriológica de ambas as estruturas, viu-se que estas tem relação com a crista neural cardíaca, conjunto celular primordialmente originado do tubo neural. Pelo conhecimento do neurotropismo do vírus Zika relacionados às alterações no neurodesenvolvimento, o achado de alterações cardíacas

em regiões de origem embriológica primordial semelhante pode ser o ponto de partida para sugerir o neurotropismo viral específico. Ainda são necessários maiores estudos para confirmação do papel do vírus Zika no acometimento cardíaco como componente da síndrome congênita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabral CM, Nóbrega MEB da, Leite PL e, et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2017;26(2):245-254. doi:10.5123/S1679-49742017000200002.
2. Pan American Health Organization P. Zika - Epidemiological Update - 25 Aug 2017. 2017;(August):1-5. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=41708&lang=pt.
3. 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 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 42p. 2016:42.
4. Sousa AQ, Cavalcante DIM, Franco LM, et al. Postmortem findings for 7 neonates with congenital Zika virus infection. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(7):1164-1167. doi:10.3201/eid2307.162019.
5. Culjat M, Darling SE, Nerurkar VR, et al. Clinical and Imaging Findings in an Infant with Zika Embryopathy. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):805-811. doi:10.1093/cid/ciw324.
6. Martines RB rasi., Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM ari., et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10047):898-904. doi:10.1016/S0140-6736(16)30883-2.
7. Di Cavalcanti D, Alves L V., Furtado GJ, et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLoS One*. 2017;12(4):6-11. doi:10.1371/journal.pone.0175065.
8. Mojadidi MK, Christia P, Salamon J, et al. Patent foramen ovale: Unanswered questions. *Eur J Intern Med*. 2015;26(10):743-751. doi:10.1016/j.ejim.2015.09.017.
9. Singh HS, Katchi F, Naidu SS. PFO Closure for Cryptogenic Stroke: A Review and Clinical Treatment Algorithm. *Cardiol Rev*. 2017;25(4):147-157. doi:10.1097/CRD.000000000000148.
10. Seiler C. Patent foramen ovale (PFO): Is there life before death in the presence of PFO? *Eur J Clin Invest*. 2015;45(8):875-882. doi:10.1111/eci.12469.

11. Steinberg DH, Pichard AD, Satler LF, et al. Patent foramen ovale closure : past , present and future. 2007:881-891.
12. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4(1):1-9. doi:10.1186/1750-1172-4-17.
13. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Correa A. An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2010;88(1):1-8. doi:10.1002/bdra.20621.
14. Kodo K, Yamagishi H. A Decade of Advances in the Molecular Embryology and Genetics Underlying Congenital Heart Defects. *Circ J*. 2011;75(October):2296-2304. doi:10.1253/circj.CJ-11-0636.
15. JACOBSON AG. Influences of ectoderm and endoderm on heart differentiation in the newt. *Dev Biol*. 1960;2:138-154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14406400>.
16. Miranda CH, Borges M de C, Matsuno AK, et al. Evaluation of Cardiac Involvement During Dengue Viral Infection. *Clin Infect Dis*. 2013;57(6):812-819. doi:10.1093/cid/cit403.
17. Weerakoon KG, Kularatne SA, Edussuriya DH, et al. Histopathological diagnosis of myocarditis in a dengue outbreak in Sri Lanka, 2009. *BMC Res Notes*. 2011;4:268. doi:10.1186/1756-0500-4-268.