



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ALINE DE SIQUEIRA ALVES LOPES

**ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E NUTRICIONAL DE UMA COORTE DE
LACTENTES COM SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA, NASCIDOS EM SERGIPE,
NORDESTE DO BRASIL.**

Aracaju – SE

2018

ALINE DE SIQUIERA ALVES LOPES

**ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E NUTRICIONAL DE UMA COORTE DE
LACTENTES COM SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA, NASCIDOS EM SERGIPE,
NORDESTE DO BRASIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel
Coorientadora: Profa. Dra. Andréa Monteiro
Correia Medeiros

ARACAJU – SE

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Lopes, Aline de Siqueira Alves

L864a Acompanhamento clínico e nutricional de uma coorte de lactentes com síndrome da Zika congênita, nascidos em Sergipe, nordeste do Brasil / Aline de Siqueira Alves Lopes ; orientador Ricardo Queiroz Gurgel ; coorientadora Andréa Monteiro Correia Medeiros. – Aracaju, 2018.

47 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2018.

1. Alimentação. 2. Coorte. 3. Desenvolvimento infantil. 4. Zika virus. 5. Microcefalia. 6. Síndrome da Zika Congênita. I. Gurgel, Ricardo Queiroz, orient. II. Medeiros, Andréa Monteiro Correia, coorient. III, Título.

CDU 61

ALINE DE SIQUEIRA ALVES LOPES

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E NUTRICIONAL DE UMA COORTE DE
LACTENTES COM SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA, NASCIDOS EM SERGIPE,
NORDESTE DO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em 27/08//2018

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel
1º examinador: Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho
2ªexaminadora: Profa. Dra. Anne Jardim Botelho

*Às crianças com Síndrome da Zika
Congênita que tanto ensinam à sociedade, a
suas famílias e aos profissionais da saúde.*

AGRADECIMENTOS

Desde criança sempre quis ser cientista, meu pai me dizia que ser cientista não era específico de nenhuma profissão, desta forma, eu primeiro teria que escolher uma profissão e depois me dedicar às pesquisas científicas. Foi então que me apaixonei pela medicina, nada teria mais mistérios a serem desvendados do que o corpo humano...

Me formei, casei, tive filhos, fui trabalhar e me afastei totalmente do ambiente universitário. Mas o meu amor à ciência não permitiria que isto durasse muito tempo. Em 2014 passei no concurso para professora da UFS – Lagarto e ao adentrar aquele ambiente tão familiar para mim, ao sentir em seus ares o cheiro de conhecimento a ser produzido, aquela chama da infância se reacendeu...

Hoje finalizo minha dissertação e escrevo estas palavras com o sentimento de predestinação (eu nasci para estar aqui) e realização de um sonho de infância – Sou Cientista!

Neste longo percurso, cabe agradecer a pessoas primordiais que me inspiraram, me incentivaram, me ensinaram e me confortaram nesse caminho:

Aos meus pais Patrocínio e Eva, minha inspiração desde a infância: filha de professores pesquisadores, cedo aprendi a amar a ciência. Ainda muito pequena já frequentava a UFS e ficava encantada com os laboratórios, salas de aula, com aquela imensidão de conhecimentos. Olhava tudo aquilo e dizia para mim mesma: um dia estarei aqui! Agradeço por serem sempre a minha fonte de inspiração, os meus guias e verdadeiros mestres. Obrigada por terem me ensinado, com seus exemplos, o amor à ciência, sempre caminhando ao lado da dedicação à família.

Ao meu esposo Venâncio, companheiro de todas as horas: sem o seu apoio nada disso seria possível. Obrigada por sempre estar ao meu lado, dividindo os deveres domésticos e os cuidados com os filhos. Obrigada por ouvir e compartilhar todas as minhas angústias e sempre me apoiar em todas as decisões. Te amo, eternamente!

Aos meus filhos Saulo, Emanuel e Elisa, razões do meu viver: nada disso faria sentido se não fosse por vocês. Obrigada por fazerem mais leves e mais felizes os meus dias, e por serem minha principal motivação. O desejo de mostrá-los que não há futuro sem o estudo é o que me move. Vocês me fazem acreditar que ainda vale a pena lutar por um país mais digno e desenvolvido!

Ao Prof. Ricardo, meu orientador desde os idos do PIBIC: este sonho não seria possível sem o senhor. Agradeço principalmente pela paciência (sei que não é fácil orientar uma mãe de

3 filhos, com ativa vida profissional e fazendo mil e uma coisas além do mestrado), pela tranquilidade na sua condução e pela confiança.

À **Profa. Andrea**, idealizadora deste grande projeto: minha co-orientadora, foi a primeira que pensou e delineou este projeto de pesquisa desde o surgimento dos primeiros casos de microcefalia. Sempre esteve ao meu lado me apoiando e orientando em todos os aspectos.

À **Ikaró**, pelo primoroso auxílio com as análises estatísticas.

À **Raísa**, minha irmã: pelo imprescindível auxílio com o Inglês e outras coisinhas mais.

À **Natália, Fabíola e Tainã**, pelo auxílio na coleta de dados.

Aos professores e funcionários do PPGCS, por todos os ensinamentos compartilhados e pelo caloroso acolhimento tão significativo nesta etapa conturbada.

Por fim, à **UFS**, minha casa desde a infância, passando pela graduação, residência médica, mestrado e docência. Aqui me sinto feliz e realizada, aqui compreendo que - apesar de todos seus defeitos- o amor ainda nos une e juntas poderemos traçar um lindo futuro...

“O que se faz agora com as crianças é o que elas farão depois com a sociedade.”

Karl Mannheim

RESUMO

Acompanhamento clínico e nutricional de uma coorte de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, nascidos em Sergipe, nordeste do Brasil. Aline de Siqueira Alves Lopes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde- UFS, 2018.

Introdução: Ao final de 2015, o Zika vírus tornou-se protagonista de uma epidemia de anomalias congênitas jamais observada, sendo a região nordeste do Brasil a mais atingida. A Síndrome da Zika Congênita caracteriza-se por microcefalia com grave dano ao tecido cerebral, alterações oftalmológicas, auditivas, cardíacas e ortopédicas, além de crítico atraso do desenvolvimento, com irritabilidade, espasticidade e convulsões. Tratando-se de nova condição clínica, pouco se sabe sobre sua evolução em longo prazo, uma vez que as crianças acometidas estão com média de 3 anos de idade. **Objetivo:** Realizar o acompanhamento de uma coorte de bebês com Síndrome da Zika Congênita, do nascimento aos 18 meses de vida, avaliando seu crescimento, desenvolvimento, evolução da alimentação e ocorrência de morbidades. **Metodologia:** Trata-se de estudo longitudinal, observacional e descritivo do acompanhamento de uma coorte de lactentes nascidos em Sergipe durante o surto de microcefalia e referenciados para dois serviços públicos de saúde. As crianças foram avaliadas até os 18 meses de vida em consultas de puericultura somadas a interconsultas com especialistas e realização de exames complementares. Os dados foram coletados de agosto/2017 a janeiro/2018 através de um formulário de pesquisa. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software *R Core* 2018. **Resultados:** Compuseram a coorte 84 crianças com características clínicas da Síndrome da Zika Congênita. Houve predomínio do sexo feminino (53,8%) e somente 9 recém-nascidos não tiveram diagnóstico de microcefalia, mas apresentavam outras alterações compatíveis com a Síndrome da Zika Congênita. Os escores Z para perímetro cefálico (PC), peso e comprimento apresentaram pouca variação ao longo do tempo. As médias de escore Z na primeira e última consulta foram as seguintes: PC (-6,0; -5,9); Peso (-1,9; -1,6) e Comprimento (-2,5; -1,7). A evolução dos escores Z para peso/comprimento, revelou tendência de queda, apesar da média ter se mantido no padrão de eutrofia. As crianças manifestaram grave atraso do desenvolvimento com retardo na aquisição de todos os marcos pesquisados, além da ocorrência de outros comprometimentos neurológicos tais quais convulsão (69%), espasticidade (48,8%) e irritabilidade (64,3%). Encontrou-se baixa prevalência de aleitamento materno exclusivo até os 6 meses (14,3%) e percentual significativo de relatos de dificuldade alimentar (57,1%), aspecto que refletiu no atraso da introdução da alimentação complementar (idade média de 7,1 meses) e na não progressão para a alimentação da família em 22,6%. Quanto aos exames e avaliações complementares, em todos os lactentes foram detectadas malformações cerebrais compatíveis com a infecção congênita pelo Zika vírus, em 54,5% foi diagnosticado comprometimento ocular e em metade (50,7%) foi observado alguma alteração cardíaca. A principal morbidade clínica apresentada pelas crianças foram as infecções das vias aéreas superiores, seguido de constipação intestinal. **Conclusões:** Os lactentes com Síndrome da Zika Congênita exibiram comprometimento do crescimento antropométrico, além de grave atraso na aquisição de marcos do desenvolvimento neuromotor. Constatou-se baixa prevalência de aleitamento materno exclusivo até os 6 meses, com alta frequência de dificuldades alimentares. Observou-se também número significativo de lactentes que evoluíram com irritabilidade, convulsão e espasticidade. Os achados deste estudo reforçam a necessidade de acompanhamento multiprofissional especializado para estas crianças, voltado para terapias de reabilitação e apoio aos familiares envolvidos.

Palavras-Chave: Alimentação. Coorte. Desenvolvimento infantil. Infecção pelo Zika virus. Microcefalia. Síndrome da Zika Congênita.

ABSTRACT

Clinical and nutritional follow-up of a cohort of infants with Congenital Zika Syndrome, born in Sergipe, northeastern Brazil. Aline de Siqueira Alves Lopes. Master Thesis. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde- UFS, 2018.

Introduction: At the end of 2015, zika virus became the protagonist of an epidemic of congenital anomalies never observed. The northeastern region of Brazil was the most affected. Congenital Zika Syndrome is characterized by severe microcephaly, critical brain damage, ophthalmologic, auditory, cardiac and orthopedic anomalies, as well as severe developmental delay with irritability, spasticity and convulsions. Owing to the fact that it is a new pathology, little is known about its long-term evolution, since affected children are aged around 3 years. **Goal:** To follow-up of a cohort of infants born with microcephaly and / or anomalies associated with congenital zika virus infection, from birth to 18 months of age, evaluating their growth, development, feeding and occurrence of associated morbidities. **Methodology:** This was a longitudinal, observational and descriptive study of a cohort of infants born in Sergipe during the outbreak of microcephaly and referred to two public health services. The children were followed up through 18 months of age in childcare consultations, together with expert evaluations and complementary examinations. The data was collected from August / 2017 to January / 2018 with using a research form. Statistical analyzes were carried out in R Core Team 2018 software. **Results:** The cohort comprised 84 children with Congenital Zika Syndrome. There was a predominance of females (53.8%) and only 9 newborns had no diagnosis of microcephaly but had other alterations compatible with Congenital Zika Syndrome. The Z scores for head circumference, weight and length remained stable over time, remaining below the expected standard for the three anthropometric indexes. The evolution of Z scores for weight / length showed a downward trend, although the average remained in the eutrophic pattern. In addition to the occurrence of other neurological impairments, such as seizures (69%), spasticity (48,8%), and irritability (64,3%), the infants presented severe developmental delays with delayed acquisition of all markers. The prevalence of exclusive breastfeeding until 6 months was low (14.3%) and a significant percentage of feeding difficulty (57,1%). This aspect reflected the delay in the introduction of complementary feeding (mean age of 7.1 months) and non-progression to the family diet in 22.6%. As to the complementary evaluation, cerebral malformations compatible with congenital Zika infection were detected in all children, ocular involvement was diagnosed in 42 infants (54.5%), and in half (50.7%) cardiac anomalies were observed. The main clinical morbidity observed was upper airways infection, followed by intestinal constipation. **Conclusions:** Infants with Congenital Zika Syndrome exhibited anthropometric growth impairment, as well as a severe delay in the acquisition of neuromotor development markers. It was found low prevalence of exclusive breastfeeding until 6 months, with a high frequency of feeding difficulties. There was also a significant number of infants who presented irritability, convulsion and spasticity. This study reinforces the need for specialized multiprofessional follow-up aimed at rehabilitation therapies and support to the family members involved.

Keywords: Feeding. Child Development. Cohort. Microcephaly. Congenital Zika Syndrome. Zika Virus Infection.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Tabela 1: Idade média e número de pacientes em cada observação, Sergipe, Brasil, 2015-2017.....	27
Figura 1: Escores Z de peso/idade e comprimento/idade, por observação de 1 a 9, e média em cada observação, durante seguimento de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, Sergipe, Brasil, 2015-2017.....	28
Figura 2: Escores Z de perímetro cefálico/idade, por observação de 1 a 9, e média em cada observação, durante seguimento de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, Sergipe, Brasil, 2015-2017.....	28
Figura 3: Escores Z de peso/comprimento e média por faixa etária, durante seguimento de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, Sergipe, Brasil, 2015-2017.....	29
Tabela 2: Classificação nutricional de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, por faixa etária, Sergipe, Brasil, 2015-2017.....	29
Tabela 3: Alimentação de lactentes com Síndrome da Zika Congênita do nascimento aos 18 meses de idade, Sergipe, Brasil, 2015-2017.....	30
Tabela 4: Desenvolvimento neuromotor e outras alterações neurológicas em lactentes com Síndrome da Zika Congênita, do nascimento aos 18 meses de idade, Sergipe, Brasil, 2015-2017.....	31
Tabela 5: Resultados de avaliações complementares em lactentes com Síndrome da Zika Congênita, Sergipe, Brasil, 2015-2017.....	32
Figura 4: Intercorrências clínicas em coorte de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, Sergipe, Brasil, 2015-2017.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AME – Aleitamento Materno Exclusivo

AMNE – Aleitamento Materno Não Exclusivo

CZS – Síndrome da Zika Congênita

DP – Desvio Padrão

ITU – Infecção do Trato Urinário

IVAS – Infecção de Vias Aéreas Superiores

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

PC – Perímetro Cefálico

SGB – Síndrome de Guillain-Barré

WHO – World Health Organization

ZKV – Zika Vírus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1. O Zika Vírus	14
2.2. A Microcefalia	15
2.3. A Síndrome de Zika Congênita	17
2.4. Epidemiologia	19
2.5. Seguimento	20
3. OBJETIVOS	22
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
4.1. Desenho do Estudo e População.....	23
4.2. Procedimentos.....	24
4.3. Considerações Éticas.....	26
4.4. Análise Estatística.....	26
5. RESULTADOS	27
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÕES	39
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
APÊNDICE - A	47

1. INTRODUÇÃO

Os estados da região nordeste do Brasil vivenciaram, no segundo semestre de 2015, um expressivo aumento do número de bebês nascidos com microcefalia (BRASIL, 2015b). Após os primeiros inquéritos epidemiológicos, indícios já apontavam para a relação desta malformação com a infecção intrauterina pelo vírus da Zika (LIUZZI et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016). Cientistas, médicos e entidades sanitárias uniram esforços para traçar um plano de ação e instituir um protocolo nacional de notificação destes casos, determinando quais passos deveriam ser seguidos para investigação e acompanhamento destes recém-nascidos (BRASIL, 2015a). As maternidades passaram a notificar todos os nascidos com microcefalia e estados e municípios organizaram suas redes assistenciais para dar seguimento à investigação epidemiológica e acompanhamento destes bebês.

A comunidade científica voltou seus olhos para o Brasil e as grandes revistas internacionais abriram espaços específicos para este tema em suas publicações para que fosse possível um rápido compartilhamento de informações e novas descobertas. Atualmente, sabe-se que o vírus da Zika é capaz de atravessar a barreira placentária e infectar o feto (ADIBI et al., 2016; CALVET et al., 2016) e a relação de causalidade entre a microcefalia e a infecção perinatal pelo Zika vírus foi demonstrada por estudo de caso e controle (ARAÚJO et al. 2016b).

Cugola et al. (2016) demonstraram a infecção do Zika vírus no tecido cerebral em formação levando a múltiplas alterações encefálicas. Outros autores relataram alterações oculares, auditivas e cardíacas (ALBUQUERQUE et al., 2016; CAVALCANTI et al., 2017; VENTURA et al., 2016b). Posteriormente, constatou-se que a microcefalia seria apenas um dos estigmas da agora denominada Síndrome da Zika Congênita (CZS) (LINDEN et al., 2016). O grupo de alterações que compõe o espectro clínico da CZS é formado por: microcefalia severa com importante desproporção crânio facial; anomalias cerebrais tais quais calcificações, redução de sulcos e giros, aumento ventricular, presença de cistos, hipoplasia ou agenesia do corpo caloso, dentre outras; coriorretinite e atrofia óptica; contraturas musculares patológicas e artrogripose; comprometimento auditivo; e alterações neurológicas tais como irritabilidade, espasticidade e convulsão (CAMPO et al., 2017; MOORE et al., 2016).

Diante dos graves danos ao tecido cerebral observados nos recém-nascidos expostos ao Zika vírus, espera-se importante comprometimento neurológico e dificuldades funcionais nestas crianças. No entanto, pouco ainda se sabe a respeito da evolução clínica longitudinal destes pacientes, que estão com idade média de 3 anos. Carpio-Orantes, em artigo deste ano, conclama os profissionais brasileiros a compartilharem suas experiências de seguimento em

longo prazo de crianças com CZS, já que nenhum outro país teve tantos casos como o Brasil e estes resultados são necessários para o planejamento de ações terapêuticas e de apoio às famílias acometidas.

Objetivando conhecer melhor a evolução clínica da Zika congênita, realizou-se estudo descritivo do seguimento de lactentes com diagnóstico de CZS, até a idade de 18 meses. Avaliou-se o padrão de crescimento, desenvolvimento, características da alimentação e ocorrência de morbidades associadas. Compuseram a coorte crianças nascidas no estado de Sergipe durante o surto dos anos de 2015 e 2016, referenciadas para acompanhamento em dois serviços públicos localizados na cidade de Aracaju.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O Zika Vírus (ZKV)

Trata-se de um arbovírus RNA da família *Flaviridae*, transmitido principalmente pelo vetor *Aedes aegypti*. Seu primeiro relato foi em 1947, quando foi isolado em macacos *Rhesus* que viviam na floresta de Zika, em Uganda, África (ZANLUCA et al., 2015). O vírus circulava predominantemente entre primatas e eram raros os casos de infecção em humanos até o início da década de 2010, quando foi relatada uma epidemia na Polinésia Francesa (BESNARD et al., 2014). A infecção humana pelo Zika vírus (ZKV) provoca um quadro clínico brando e autolimitado, tido, até então, como inócuo. Os principais sintomas da infecção são: febre baixa, dores musculares, artralgia, cefaleia e *rash* maculopapular, sendo que uma boa parte dos quadros é assintomática (BHARUCHA; BREUER, 2016) .

Em 2014, após a copa do mundo, um surto de Zika foi identificado no Brasil, posteriormente se espalhando pelo restante do continente americano. Após o surto brasileiro, o vírus, até então agente de uma infecção autolimitada e isenta de grandes complicações, tornou-se protagonista da primeira epidemia de defeitos congênitos causada por um arbovírus, ocupando o centro da atenção da comunidade científica.

Até o momento, existem duas explicações para o alarmante número de casos de Zika ocorridos no Brasil e outros países da América. O mosquito *Aedes aegypti* encontra ambiente extremamente propício para a sua reprodução no território brasileiro com temperatura e umidade favoráveis e precário saneamento básico. Além disso, especialistas consideram o vírus isolado durante os surtos do Brasil e da Polinésia Francesa mais virulento do que o subtipo inicialmente identificado em Uganda (WHO, 2017).

O Zika vírus já foi isolado no organismo humano nos mais diversos fluidos – sangue, urina, sêmen, secreção vaginal, saliva, líquor, líquido amniótico e leite materno – demonstrando outras hipóteses de transmissão além do *Aedes aegypti* (PAZ-BAILEY et al. 2017). Nicastri et al (2016) relataram caso emblemático de transmissão sexual do vírus a partir de um viajante proveniente do Haiti, onde apresentou quadro clínico compatível com Zika.

Adibi et al. (2016) expuseram uma discussão sobre a transmissão transplacentária do ZKV aventando duas hipóteses fisiopatológicas. Ressaltam que estudos ainda são necessários para elucidar esta questão podendo envolver um processo inflamatório do tecido placentário consequente à invasão viral que acaba facilitando a passagem do vírus ou a transferência do vírus pode ser mediada por fatores da própria placenta.

Melo et al. (2016) realizaram avaliação clínica e anatomopatológica de 11 recém-nascidos com comprovada infecção congênita pelo ZKV. Observaram alterações histológicas no tecido cerebral possivelmente associadas à interferência viral na formação e migração de neurônios durante a embriogênese cerebral. Também foi detectado RNA do vírus no fluido amniótico, cordão umbilical e tecido cerebral de natimortos, demonstrando a transmissão vertical do ZKV e seu forte neurotropismo.

Além de graves defeitos congênitos, demonstrou-se aumento nos casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) nos territórios infestados pelo Zika vírus (BLAKE; CAO-LOMEAU et al., 2016). No surto da Polinésia Francesa, 42 pacientes evoluíram com paralisia flácida após infecção pelo ZKV (BLAKE; CAO-LORMEU et al., 2016). O boletim epidemiológico da OMS publicado em fevereiro de 2016 refere que foram notificados no Brasil 1.708 casos de SGB possivelmente associados à infecção pelo Zika vírus (WHO, 2016). Em uma recente revisão acerca dos efeitos neurológicos do ZKV, Koppolu e Raju (2018) expuseram que a associação da infecção pelo ZKV com a Síndrome de Guillain-Barré já está estabelecida e esta é mais uma grave consequência da infecção emergente. Os autores apontam que mudanças observadas na sequência do RNA viral podem ter levado a uma maior virulência no surto atual, ocasionando as graves sequelas neurológicas não observadas anteriormente.

2.2 A microcefalia

Microcefalia é o termo médico utilizado para descrever o diagnóstico clínico de uma “cabeça pequena”. É definida como o perímetro cefálico (PC) menor que 2 desvios-padrão (DP) da média esperada para sexo e idade gestacional ao nascimento. A medida abaixo de 3 DP da média para sexo e idade é classificada como microcefalia severa (DEVAKUMAR et al., 2018). Pode ainda ser classificada como primária (evidente intra-útero ou ao nascimento) e secundária (de evolução posterior ao nascimento). Geralmente está associada à redução volumétrica do tecido cerebral, com comprometimento motor e intelectual, conforme aponta Hagen et al. (2014).

Historicamente, as microcefalias relacionam-se a infecções congênitas como Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Varicela, Sífilis e HIV (DEVAKUMAR et al., 2018). Outras causas conhecidas podem advir ainda do período gestacional (exposição a substâncias teratogênicas, patologias maternas, restrição de crescimento) ou de complicações no momento do parto como asfixia (HAGEN et al., 2014)

Segundo Araújo et al. (2016a) a prevalência de microcefalia antes do surto da Zika ainda é incerta e suas taxas variam de 0,6 a 9 por 10.000 nascidos vivos no Brasil, e de 2 a 12 por 10.000 nascidos vivos nos EUA. Estes autores relataram um percentual elevado de bebês com microcefalia leve na Paraíba, antes do surto de 2015. O mesmo não foi observado, entretanto, para os casos de microcefalia severa: estes apresentaram taxas próximas a zero até o início de 2015. Silva et al. (2018) alertaram a comunidade científica para a possibilidade de taxas bem superiores a estas (290 por 10.000 nascidos vivos) para o ano de 2010. Estes dados aventam a possibilidade de uma epidemia silenciosa de microcefalia no Brasil pré-Zika.

Artigo publicado pouco antes do surto mundial (HAGEN, et al., 2014) apresentou levantamento de microcefalia em dois centros de saúde da Alemanha. Os autores observaram que 41% dos casos não tinham uma etiologia definida, 29% tinham causa genética e 27% foram relacionados a alguma injúria perinatal. Concluíram, sem imaginar o que viria alguns meses depois, que a microcefalia era ainda uma condição pouco investigada, com definição incerta e sem protocolos uniformes para o seu diagnóstico.

Seguiu-se, no segundo semestre de 2015, um aumento alarmante no número de bebês nascidos com microcefalia em vários estados do nordeste brasileiro, e pediatras de todo o país ficaram perplexos frente ao fato nunca antes observado. Em outubro de 2015, o Ministério da Saúde (MS) confirmou o crescimento exuberante dos casos de microcefalia ao nascer e estabeleceu um sistema nacional de registro e vigilância epidemiológica (BRASIL, 2015b).

Em novembro de 2015 o MS, com base nos resultados preliminares das investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais, além da identificação do vírus em líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba e identificação do vírus Zika em tecido de recém-nascido com microcefalia no estado do Ceará, reconheceu a relação entre o aumento na prevalência de microcefalias no Brasil e a infecção pelo vírus Zika durante a gestação. A partir de tais dados, foi publicado o protocolo nacional de vigilância e resposta aos casos de microcefalia relacionada à infecção pelo Zika vírus no Brasil. Em tal documento, as autoridades sanitárias orientavam a notificação nacional de todos os casos de recém-nascidos com perímetro cefálico abaixo do esperado para idade e sexo, e traçavam as diretrizes para investigação e acompanhamento destes bebês (BRASIL, 2015a).

As primeiras publicações internacionais alertando para associação entre o Zika vírus e o surto de microcefalia datam do início de 2016. Calvet et al. (2016) relataram a detecção do RNA do vírus no líquido amniótico de duas gestantes cujos fetos tinham diagnóstico pré-natal de microcefalia e Schuler-Faccini et al. (2016) alertaram a comunidade científica internacional

sobre a possível associação entre a infecção pelo Zika vírus e os casos de microcefalia que vinham ocorrendo no Brasil.

Posteriormente, percebeu-se que a microcefalia ao nascimento não seria condição *sine qua non* para a suspeita de infecção congênita pelo ZKV. Ventura et al. (2016a) reportaram caso de um lactente termo, com sorologia positiva para ZKV, sem microcefalia ao nascimento. O bebê apresentava alterações cerebrais ao exame de tomografia computadorizada tais como calcificações, ventriculomegalia e lisencefalia, além de cicatriz de coriorretinite à avaliação oftalmológica. Tal caso suscitou a hipótese de infecção congênita pelo ZKV com ausência de microcefalia ao nascimento.

Meses depois, Linden et al. (2016), publicaram estudo descritivo de 13 lactentes com comprovada infecção perinatal pelo ZKV sem microcefalia ao nascer. Os autores relataram que estas crianças possuíam alterações cerebrais compatíveis com a Zika congênita incluindo diminuição do volume cerebral, ventriculomegalia, calcificações e malformações corticais. Todos os pacientes apresentaram desaceleração do crescimento do perímetro cefálico com evolução posterior para microcefalia.

Desde então, o que antes aparentava se restringir à microcefalia e ao comprometimento cerebral, logo se mostrou como uma nova síndrome genética com um conjunto bem definido de anomalias.

2.3. A Síndrome da Zika Congênita (CZS)

Pesquisadores norte-americanos (MOORE et al., 2016). realizaram revisão da literatura buscando definir um fenótipo padrão para os lactentes com Síndrome da Zika Congênita e auxiliar no diagnóstico clínico a ser efetuado por profissionais da saúde. Segundo Moore et al. (2016), embora alguns aspectos da CZS possam estar presentes em lactentes com outras infecções congênicas, pode-se destacar 5 características específicas para a CZS:

1. Microcefalia severa com colapso craniano;
2. Cortéx cerebral fino, com calcificações subcorticais;
3. Cicatriz macular e retração pigmentar focal retiniana;
4. Contraturas congênicas;
5. Hipertonia grave e precoce, com sinais de envolvimento extra-piramidal.

Diante da situação emergencial vivenciada no país, a Sociedade Brasileira de Genética Médica estabeleceu a força-tarefa de embriopatia pelo Zika formada por geneticistas, obstetras, pediatras, neurologistas e radiologistas com o intuito de aprofundar a investigação dos casos

suspeitos de infecção congênita pelo ZKV e também caracterizar clinicamente esta nova síndrome. Integrantes desta força tarefa publicaram os resultados de estudo descritivo de 83 crianças com infecção congênita pelo Zika vírus confirmada ou presumida, com o objetivo de descrever detalhadamente o fenótipo de anomalias causadas pelo ZKV (CAMPO et al., 2017). Os principais resultados encontrados foram: Baixo comprimento (41,8%) e baixo peso (18,7%) ao nascer; microcefalia severa (57,4%) com desproporção craniofacial (96%); Contraturas patológicas (42,1%); Hipertonia generalizada de aparecimento precoce (74,7%); Calcificações cerebrais (92,8%). Apenas 12 testes sorológicos foram positivos (dos 14 realizados) e os autores ressaltam que o fenótipo clínico não revela diferença entre os bebês com sorologia positiva e aqueles que não realizaram estes exames ou tiveram resultado negativo. Desta forma, concluem que estas características podem ser usadas para diagnóstico de CZS na ausência de confirmação sorológica.

Ambos os artigos descrevem a nova síndrome congênita da seguinte forma: microcefalia severa, importante desproporção crânio facial, cavalgamento de suturas cranianas e excesso de pele no couro cabeludo. Presença de calcificações intracranianas difusas, coleções de líquido extra-axial, atrofia cortical pronunciada, agenesia ou hipoplasia do corpo caloso e/ou vérmix cerebelar. Em consequência deste grave comprometimento cerebral, ao exame neurológico se evidencia hipertonia, espasticidade e contraturas patológicas, além do atraso de praticamente todos os marcos do desenvolvimento. Por fim, é sinalizado que não foi evidenciada nenhuma alteração hematológica, hepática ou renal nos bebês avaliados.

O percentual de lactentes portadores de CZS com alguma alteração ao exame das estruturas oculares varia entre 21,4% a 55%. Nistagmo e Estrabismo também têm sido relatados provavelmente como consequência do importante comprometimento neurológico e das alterações estruturais. O Zika vírus causa dano grave e irreversível em todo o sistema visual, comprometendo profundamente o prognóstico de visão destas crianças (VENTURA et al., 2016b; VENTURA; VENTURA, 2018).

Ventura et al. (2016b) analisaram os fatores de risco associados ao comprometimento oftalmológico e encontraram maior risco nos bebês filhos de mães com sintomas no primeiro trimestre da gestação e naqueles com microcefalia mais grave. Além das graves alterações estruturais, as crianças apresentam também danos em regiões do córtex cerebral responsáveis pelo processamento visual, levando ao que os especialistas denominam de cegueira cortical.

Atualmente as oftalmologistas recomendam *screening* ocular em todas as crianças com potencial exposição intra-útero ao Zika vírus, mesmo que não tenham nenhum outro sinal de CZS. E alertam que as crianças com alterações oculares demonstradas e deficiência visual em

variados graus devem ser acompanhadas por equipe de terapeutas capacitados em estimulação visual precoce.

A CZS pode também cursar com algumas alterações cardíacas. Cavalcanti et al. (2017) descreveram os resultados de ecocardiogramas realizados em 103 lactentes com suspeita de infecção congênita pelo ZKV em Pernambuco. O defeito relatado com maior frequência foi o forâmen oval pérvio, em 45 pacientes. Todavia, os autores não o consideraram como uma alteração patológica já que se tratava de recém-nascidos, podendo ser este um padrão fisiológico. Posteriormente, pesquisadores do Rio de Janeiro (OROFINO et al., 2018) avaliaram uma população de 120 crianças com infecção congênita pelo ZKV laboratorialmente comprovada. Os resultados apontaram alguma anomalia cardíaca em 40% dos exames realizados, sendo o forâmen oval pérvio, mais uma vez, a alteração mais frequente (73%). Outros defeitos constatados foram a persistência do canal arterial e anomalias do septo atrial ou ventricular. Nenhuma das crianças apresentaram problemas cardíacos graves, entretanto, os autores reforçam a necessidade de reavaliações periódicas e realização de novos estudos a fim de melhor esclarecer a relação da Zika congênita com defeitos cardíacos.

2.4. Epidemiologia

Desde o início do surto algumas pesquisas realizaram a caracterização epidemiológica dos bebês nascidos com anomalias genéticas resultantes da infecção pelo ZKV.

Os nascimentos se concentraram nos meses finais do ano de 2015 e início de 2016 (RIBEIRO et al., 2018), com redução abrupta após a metade do ano de 2016 (MAGALHÃES-BARBOSA et al., 2016). A quase totalidade dos recém-nascidos provieram de partos a termo, sem grandes repercussões clínicas no período neonatal imediato. Parece haver um leve predomínio do sexo feminino e uma tendência à restrição do crescimento intrauterino. A maioria das mães relata algum sintoma relacionado à Zika, notadamente no primeiro trimestre de gestação, e a população de mães afetadas se compõe prioritariamente por mulheres com baixo nível sócio educacional, residentes em áreas com grande infestação pelo *Aedes aegypti*. (ALBUQUERQUE et al., 2016; FRANÇA et al., 2016; MENESES et al., 2017)

Segundo o último boletim divulgado pela OMS, 31 países reportaram ocorrência de microcefalia e outros defeitos genéticos potencialmente associados à infecção perinatal pelo Zika vírus, sendo 24 destes países localizados nas Américas (WHO, 2016). O MS, em seu boletim epidemiológico de maio/2018 (BRASIL,2018) relata a notificação de 15.298 casos de alterações do crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas ao Zika vírus. Destes,

2.029 casos já foram excluídos e 3.149 confirmados, 59,8% em Estados do Nordeste. Sergipe tem atualmente, 317 casos em monitoramento, 136 confirmados e 10 óbitos.

2.5. Seguimento

No início de 2017, o Ministério da Saúde lançou manual contendo orientações para o acompanhamento e monitoramento de alterações do crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo Zika vírus, tendo em vista as várias lacunas ainda existentes acerca das manifestações clínicas e potenciais complicações em longo prazo da infecção congênita pelo Zika vírus (BRASIL, 2017). Neste documento, as autoridades recomendam acompanhamento regular dos bebês com atenção especial ao exame neurológico e avaliações de neuroimagem, fundoscopia ocular e ecocardiograma, além da observação de possíveis dificuldades alimentares.

Em editorial publicado recentemente, Wheeler (2018) alerta para o futuro incerto que aguarda mães e bebês nascidos com anomalias genéticas causadas pelo ZKV. A autora afirma que é esperado um grave comprometimento no desenvolvimento destas crianças em decorrência dos danos cerebrais já descritos, com impacto nas funções motoras, de linguagem e no comportamento.

No mesmo ano, Carpio-Orantes (2018) publicou outro editorial expondo a urgente necessidade de relatos acerca do seguimento das crianças acometidas pela CZS. O autor cita que há apenas um estudo longitudinal que descreve a evolução de somente 19 crianças no período de 14 meses (SATTERFIELD-NASH et al., 2017) a despeito de o Brasil ter reportado mais de 2000 casos de provável CZS. Por fim, conclama os médicos brasileiros a dividirem suas experiências, pois assim será possível elaborar planos de ação que propiciem diminuição de morbidades e melhor qualidade de vida para as crianças e seus cuidadores.

Satterfield-Nash et al. (2017), observaram que as crianças acompanhadas apresentaram convulsões, desordens motoras, paralisia cerebral, deficiência auditiva e visual, além de disfagia. Foi relatado também uma elevada frequência de internações hospitalares, notadamente por infecções respiratórias.

O quadro neurológico destas crianças poderá assemelhar-se à paralisia cerebral a qual consiste em uma síndrome de comprometimento motor que engloba um espectro de desordens de movimento e postura, além de distúrbios sensoriais, cognitivos, comportamentais e síndromes epiléticas (COLVER et al., 2014). É razoável, portanto, traçar um paralelo quanto ao crescimento, desenvolvimento e desordens nutricionais entre as crianças com CZS e aquelas

com paralisia cerebral dado a escassez de informações específicas para a população de crianças com CZS.

Aydin et al. (2018) publicaram estudo multicêntrico que objetivou avaliar as características clínicas e nutricionais de crianças com diagnóstico de paralisia cerebral. Foram avaliadas 1108 crianças e os principais distúrbios encontrados foram: dificuldades alimentares (61,3%); comprometimento cognitivo (63,4%); epilepsia (55,3%); e comprometimento visual (31,6%). No tocante à avaliação nutricional destas crianças, as médias de escores Z de peso/idade e comprimento/idade para a faixa etária de 1 a 4 anos foram de -1,29 e -1,31 respectivamente. Em relação ao IMC, a média de escore Z observada para faixa etária de 1 a 4 anos foi de -0,63. Ao se classificar o estado nutricional através dos métodos de Gomes e Waterlow, constatou-se que a grande maioria das crianças estavam classificadas como desnutrição severa. Os autores recomendam acompanhamento regular das medidas antropométricas destas crianças e atenção especial às dificuldades alimentares visando implementação precoce de medidas de reabilitação nutricional.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Caracterizar a evolução clínica e nutricional de uma coorte de bebês nascidos com microcefalia e/ou outras malformações associadas à infecção congênita pelo Zika vírus, do nascimento aos 18 meses de vida.

3.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar o crescimento de crianças com Síndrome da Zika Congênita, do nascimento até 18 meses de idade;
2. Verificar a aquisição de marcos do desenvolvimento neuromotor nesta população, até 18 meses de idade;
3. Identificar as principais alterações oftalmológicas, cardíacas e cerebrais nas crianças com Síndrome da Zika Congênita;
4. Verificar a ocorrência de outros problemas de saúde e morbidades associadas, nas crianças com Síndrome da Zika Congênita;
5. Avaliar a prevalência e duração do aleitamento materno nestas crianças, assim como a evolução da alimentação no seu primeiro ano de vida;
6. Averiguar a ocorrência de dificuldades alimentares nestas crianças, do nascimento aos 18 meses de idade.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo e população

Trata-se de estudo longitudinal, observacional e descritivo do acompanhamento de uma coorte de recém-nascidos com diagnóstico, ao nascimento, de microcefalia possivelmente associada à infecção congênita pelo Zika vírus encaminhados para dois serviços públicos de saúde do Estado de Sergipe.

Sergipe é o menor estado brasileiro, localizando-se na região nordeste. Tem uma população de aproximadamente 2,2 milhões de habitantes (IBGE, 2017), sendo a capital, Aracaju, que concentra os serviços terciários de atenção à saúde. A média anual de nascimentos é de aproximadamente 35.000 nascidos vivos (BRASIL, 2016).

A população em estudo foi constituída por bebês nascidos entre agosto/2015 e junho/2016, com diagnóstico, ao nascimento, de malformações possivelmente associadas à infecção congênita pelo Zika vírus segundo os critérios do Ministério da Saúde vigentes à época e que foram encaminhadas para acompanhamento nos dois serviços envolvidos na pesquisa: Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e Ambulatório de acompanhamento de recém-nascidos de alto risco da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, ambos em Aracaju.

De acordo com o Ministério da Saúde, são considerados três critérios para a notificação de caso de Zika congênita: o antropométrico, o clínico e o sorológico. Para definir como microcefalia (critério antropométrico) considera-se o perímetro cefálico menor que -2 escores Z da referência para sexo e idade gestacional. Como critério clínico considera-se desproporção craniofacial, contraturas patológicas (artrogripose) e outros distúrbios neurológicos, oculares ou auditivos, além de alterações encefálicas aos exames de imagem compatíveis com a CZS, em vigência de sorologias negativas para outras infecções congênitas conhecidas. Como critério sorológico considera-se a detecção por RT-PCR do vírus Zika na mãe e no bebê ou presença de anticorpos IgM no bebê (BRASIL, 2017). A nossa população foi constituída por lactentes com diagnóstico de CZS baseado no critério antropométrico e clínico descrito tanto no protocolo nacional com também definido em duas publicações internacionais (CAMPO et al., 2017; MOORE et al., 2016), além da evidência epidemiológica (nascidos entre agosto/2015 e julho/2016), já que não tínhamos disponível à época os resultados sorológicos.

4.2. Procedimentos

As crianças envolvidas nesta pesquisa foram acompanhadas em consultas-padrão de puericultura realizadas por pediatras e avaliadas periodicamente por especialistas como neurologista pediátrico, cardiologista pediátrico, oftalmologista, fisioterapeuta e fonoaudiólogo. Além do acompanhamento clínico, eram realizados os exames preconizados pelo protocolo do Ministério da Saúde: exame de imagem do cérebro (ultrassonografia transfontanelar ou tomografia computadorizada), sorologias para Zika vírus e outras possíveis infecções congênitas em mães de bebês, ecocardiograma e avaliação do fundo de olho. Também foi realizado o teste de triagem auditiva através de emissões otoacústicas. Os profissionais que atendiam e avaliavam as crianças não faziam parte da pesquisa, mas seguiam rigorosamente o protocolo nacional.

Em cada consulta de puericultura era avaliado o crescimento e desenvolvimento da criança segundo os critérios nacionais e internacionais (BRASIL, 2009a; FRANKENBURG et al., 2016), além da descrição da história alimentar da criança através do relato da mãe sobre qual alimentação habitual de seu filho(a) desde a última consulta e questionamento sobre a ocorrência de alguma doença neste período. Após a anamnese era realizado o exame físico minucioso e anotado os dados nos prontuários.

A coleta de dados foi realizada através da análise dos prontuários médicos, já que a pesquisadora não participava do atendimento às crianças. Cabe ressaltar que ambos os serviços incluídos no estudo são hospitais-escola que prezam pelo adequado e detalhado registro em prontuário de forma que não houve problemas na coleta dos dados.

Todos os prontuários dos dois serviços foram consultados entre agosto de 2017 e janeiro de 2018 para que fosse possível obter as consultas até a idade de 18 meses. Os dados extraídos dos prontuários foram organizados em um instrumento de coleta elaborado pelos autores (Apêndice A). Realizaram o acompanhamento completo (até os 18 meses) aquelas crianças que apresentavam alterações clínicas/radiológicas ou sorológicas compatíveis com a Síndrome da Zika Congênita. À medida que a Síndrome da Zika Congênita era descartada após acompanhamento clínico e resultado de exames, a criança era excluída da coorte.

Os prontuários médicos foram analisados na íntegra em busca de referências quanto à alimentação, intercorrências, crescimento e desenvolvimento e resultado de exames em consultas com pediatra ou especialistas.

As variáveis analisadas foram: peso, comprimento e perímetro cefálico, história alimentar da criança, ocorrência de morbidades, resultado de exames e avaliações de especialistas, além dos marcos do desenvolvimento neuromotor.

As medidas antropométricas foram analisadas através dos valores de escore Z, considerando-se os limites superiores e inferiores preconizados pela OMS (WHO, 2006). Desta forma, obtivemos as seguintes classificações: muito baixo peso (escore Z de peso/idade < -3); baixo peso (escore Z de peso/idade ≥ -3 e < -2); peso adequado (escore Z de peso/idade ≥ -2 e $\leq +2$); magreza acentuada (escore Z de peso/comprimento < -3); magreza (escore Z de peso/comprimento ≥ -3 e < -2); eutrofia (escore Z de peso/comprimento ≥ -2 e $\leq +1$); risco de sobrepeso ou sobrepeso (acima de $+1$). Para o parâmetro estatura por idade considerou-se os pontos de corte -3 escores Z para muito baixa estatura e -2 escores Z para baixa estatura.

Em relação ao desenvolvimento neuromotor foi observado o registro de aquisição de marcos como: acompanhar com o olhar, sorriso social, sustentação do pescoço e sentar. Assumiu-se como idade de aquisição do marco, a idade em que ocorria esta descrição no prontuário; classificava-se como marco ausente mediante a descrição da ausência do marco em prontuário; caso não houvesse referência ao marco em prontuário, classificava-se como não relatado. Caso não houvesse aquisição do marco até o final do acompanhamento (18 meses), assumia-se como sendo esta a idade de aquisição.

Além dos marcos de desenvolvimento neuromotor, buscou-se também outras alterações neurológicas tais como irritabilidade, espasticidade e convulsão. Foram seguidos os mesmos critérios para classificação em ausente, presente e não consta, além da idade de ocorrência.

Em relação à alimentação observou-se a prática do aleitamento materno exclusivo ou não, de acordo com o relato da mãe. Para o registro do tempo de aleitamento materno (exclusivo ou não), além da idade de introdução da alimentação complementar e alimentação da família foi considerado também o relatado pela mãe e registrado em prontuário.

Define-se como Aleitamento Materno Exclusivo (AME) aquele sem oferta de nenhum outro líquido/sólido além do leite materno sugado do seio da mãe ou ordenhado, com exceção de medicamentos. Já o Aleitamento Materno Não Exclusivo (AMNE) é aquele com oferta de outro leite/ fórmula láctea ou alimentação complementar além do leite materno sugado do seio da mãe ou ordenhado (BRASIL,2015c). Considerou-se introdução de alimentação complementar a oferta de frutas, verduras e proteínas como descrita nas recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL,2015c). Já a alimentação da família foi considerada quando a

criança recebia mais de 3 refeições ao dia, de característica sólida, constituída pelos diversos grupos alimentares, semelhante à alimentação de um adulto.

Para determinar a ocorrência de dificuldade alimentar, buscou-se relatos de engasgos, tosse, ingestão apenas de alimentos liquefeitos e/ou por mamadeira ou necessidade de se alimentar deitado para conseguir ingerir, ou ainda a descrição da própria avaliação fonoaudiológica, escritos no prontuário.

4.3. Considerações Éticas

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário/Universidade Federal de Sergipe em 11/04/2016, número do parecer 1.486.317, CAAE nº 53611316000005546.

Todos os preceitos éticos foram rigorosamente seguidos, não sendo necessário termo de consentimento livre e esclarecido já que as consultas faziam parte do protocolo do Ministério da Saúde e foram realizadas de forma independente da pesquisa. Os participantes do estudo tiveram acesso apenas aos prontuários médicos.

4.4. Análise Estatística

Elaborou-se um banco de dados codificado a partir do formulário de pesquisa (anexo A). Para avaliação das medidas antropométricas utilizou-se as curvas de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS) para sexo e idade e os escores Z foram calculados com o auxílio do aplicativo *Anthro* desenvolvido pela própria OMS. Foram calculados os escores Z para peso/idade; comprimento/idade; perímetro cefálico/idade e relação peso/comprimento. Considerou-se a relação peso/comprimento como variável que reflete a adequação atual de massa corporal da criança.

Para fins de avaliação da evolução antropométrica os lactentes foram agrupados por observações (consultas) de 1 a 9 e também por faixa etária: 1 mês; 2 a 4 meses; 5 a 7 meses; 8 a 10 meses; 11 a 13 meses e 17 a 19 meses.

As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa e as contínuas, através de média, desvio padrão, mediana, e intervalo interquartil. Os softwares utilizados foram o *R Core Team 2018* e o *Excel 2010*.

5. RESULTADOS

Durante o surto de microcefalia associada ao Zika vírus, o estado de Sergipe registrou 136 casos confirmados. Deste total, conseguimos avaliar os prontuários de 118 crianças nos dois serviços. Excluindo-se prontuários com grande déficit de dados ou que estavam em duplicata, e as perdas devido crianças que abandonaram o acompanhamento ou foram transferidas para outros serviços, compuseram a coorte 84 crianças, perfazendo 61,8% dos casos confirmados em Sergipe.

Houve predomínio de crianças do sexo feminino (58,3%) e a sua grande maioria nasceu a termo (75%). Não estavam classificados com microcefalia ao nascer 9 bebês, os quais foram encaminhados para o acompanhamento por apresentarem outros critérios de síndrome da Zika congênita.

A Tabela 1 mostra a média de idade e o número de crianças que realizaram cada observação. Os gráficos da figura 1 retratam a evolução dos escores Z dos índices antropométricos peso/ idade e comprimento/ idade nas observações de 1 a 9. O gráfico da figura 2 apresenta a evolução do índice perímetro cefálico/idade. Observa-se tendência à estabilização dos valores durante o seguimento, com a média de escore Z do peso variando entre -1,2 e -1,9 e os valores para comprimento entre -1,4 e -2,5. Em relação ao perímetro cefálico, as médias de escore Z ficaram entre -5,3 e -6,0 .

Tabela 1: Idade média e número de pacientes em cada observação, Sergipe, Brasil, 2015-2017

	Média Idade (meses)	N
Observação 1	2,1	84
Observação 2	3,9	84
Observação 3	6,1	83
Observação 4	7,9	80
Observação 5	10,1	74
Observação 6	12,2	65
Observação 7	14,1	52
Observação 8	15,7	38
Observação 9	17,3	22

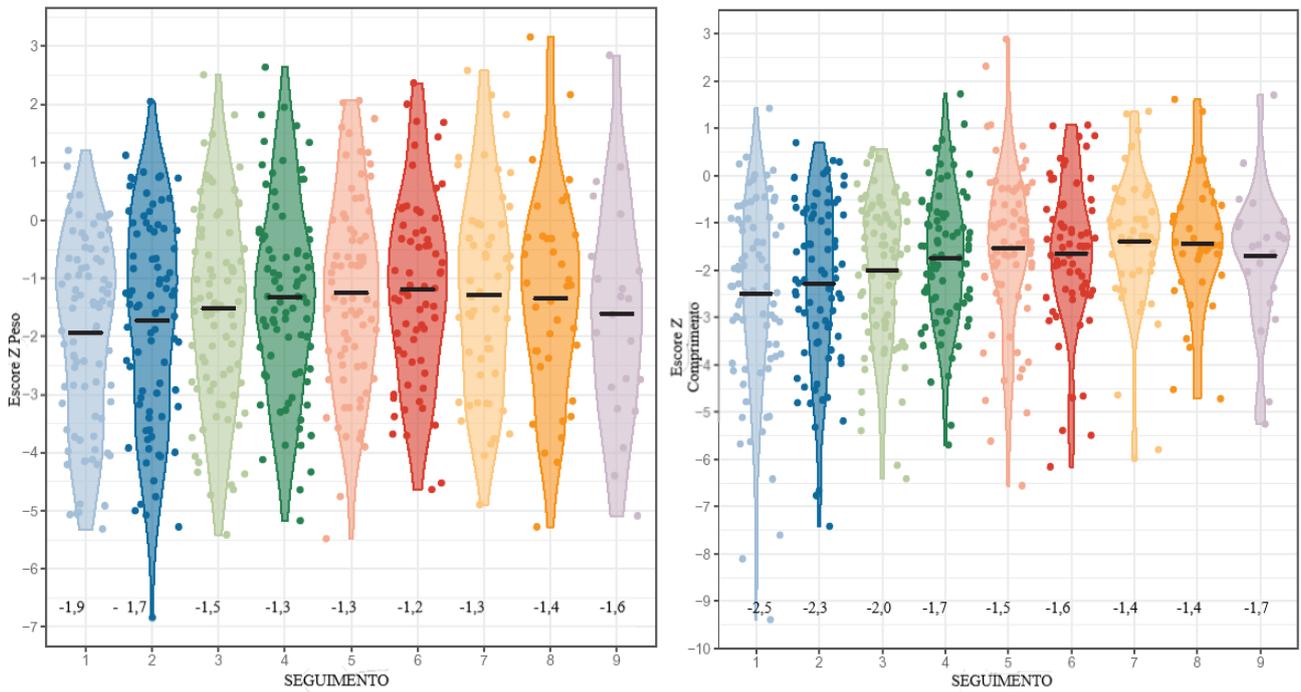


Figura 1: Escores-Z de peso/idade e comprimento/idade por observação de 1 a 9, e média em cada observação, durante seguimento de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, Sergipe, Brasil, 2015-2017.

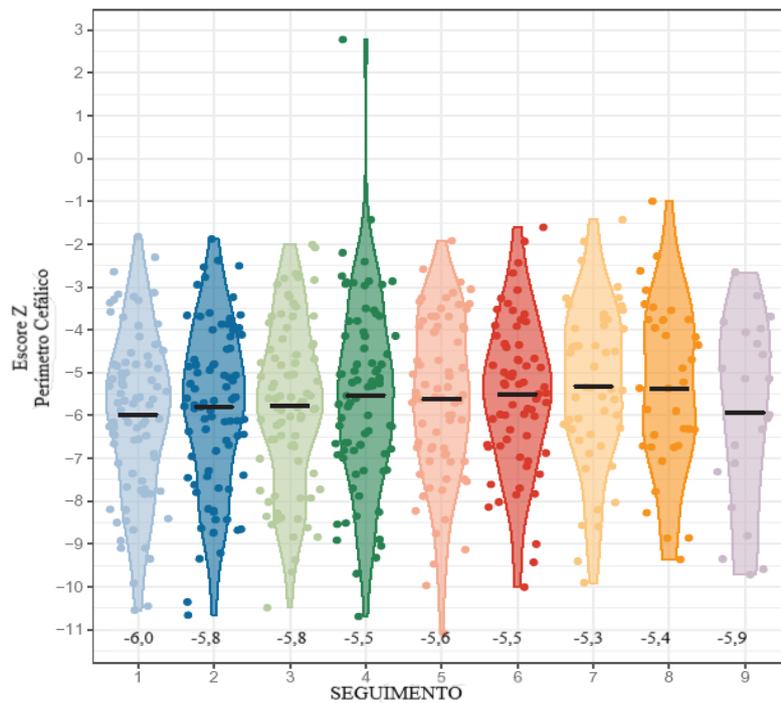


Figura 2: Escores-Z de perímetro cefálico/idade por observação de 1 a 9, e média em cada observação, durante seguimento de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, Sergipe, Brasil, 2015-2017.

Para avaliação da classificação nutricional agrupou-se os lactentes por faixa etária. O gráfico da figura 3 apresenta a evolução longitudinal do escore Z do índice peso/comprimento por faixa etária, observando-se uma tendência a diminuição dos valores durante o seguimento, ficando as médias ente 0,69 e -1,01.

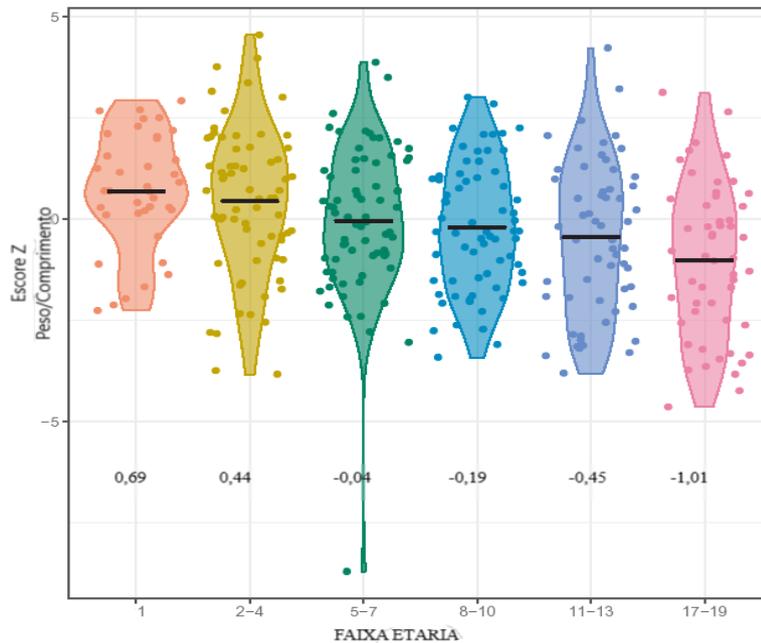


Figura 3: Escore Z de peso/comprimento e médias por faixa etária durante seguimento de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, Sergipe, Brasil, 2015-2017.

Tabela2: Classificação nutricional de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, por faixa etária, Sergipe, Brasil, 2015-2017.

	Faixa etária (meses)					
	1	3	6	9	12	18
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
PESO/IDADE						
Adequado	21 (45,7)	44 (62,9)	47 (63,5)	50 (73,5)	39 (65)	33 (62,3)
Baixo	8 (17,4)	11 (15,7)	14 (18,9)	8 (11,8)	7 (11,7)	7 (13,2)
Muito baixo	17 (37)	15 (21,4)	13 (17,6)	10 (14,7)	14 (23,3)	13 (24,5)
COMP./IDADE						
Adequado	17 (37)	29 (41,4)	44 (59,5)	46 (67,6)	38 (63,3)	33 (62,3)
Baixo	6 (13)	18 (25,7)	10 (13,5)	13 (19,1)	11 (18,3)	8 (15,1)
Muito baixo	20 (43,5)	20 (28,6)	18 (24,3)	8 (11,8)	9 (15)	11 (20,7)
Não informado	3 (6,5)	3 (4,3)	2 (2,7)	1 (1,5)	2 (3,3)	1 (1,9)
PESO/ COMP.						
Eutrofia	20 (43,5)	32 (45,7)	44 (59,5)	42 (61,8)	30 (50)	28 (52,8)
Magreza	2 (4,3)	5 (7,1)	5 (6,7)	6 (8,8)	7 (11,7)	6 (11,3)
Magreza Acentuada	0 (0)	2 (2,9)	2 (2,7)	2 (2,9)	7 (11,7)	11 (20,7)
Risco de sobrepeso ou sobrepeso	16 (34,8)	28 (40)	21 (28,4)	17 (25)	14 (23,3)	7 (13,2)
Não informado	8 (17,4)	3 (4,3)	2 (2,7)	1 (1,5)	2 (3,3)	1 (1,9)
TOTAL (N)	46	70	74	68	60	53

A tabela 2 mostra a classificação nutricional dos lactentes em cada faixa etária. No primeiro mês, 37% dos lactentes tinham muito baixo peso para idade, aos 6 meses, 17,6%, e aos 18 meses, 24,5%. Quanto ao parâmetro peso/comprimento, cerca de metade dos lactentes (53,8%) foram considerados eutróficos aos 18 meses, enquanto que mais de 30% estavam classificados como magros ou muito magros nesta idade.

A evolução da alimentação dos lactentes acompanhados está representada na tabela 3. Constatou-se baixa frequência de aleitamento materno exclusivo (AME) e aleitamento materno não exclusivo (AMNE). Não receberam AME em nenhum período 36 crianças (42,9%) e a média de duração do AME foi de 3,3 meses. Considerando o AMNE, a duração foi de 5,4 meses em média. Verificou-se também atraso na introdução da alimentação complementar que ocorreu em uma idade média de 7,1 meses e dificuldade de progressão para a alimentação da família, já que 22,6% dos lactentes não receberam este tipo de alimentação até o final do acompanhamento. Em 48 crianças (57,1%), foi observado algum sinal de dificuldade alimentar (Tabela 3).

Tabela 3: Alimentação de lactentes com Síndrome da Zika Congênita do nascimento aos 18 meses, Sergipe, Brasil, 2015-2017.

	N	%	Idade (meses)	
			Média (DP)	Mediana (IIQ)
AME			3,3 (2,0)	3 (1-6)
Ausente	36	42,9		
Até 1 mês	15	17,9		
De 2 a 5 meses	21	25,0		
Até 6 meses	12	14,3		
AMNE			5,4 (4,4)	4 (2-7)
Ausente	35	41,7		
Até 3 meses	22	26,2		
De 4 a 6 meses	15	17,9		
Acima de 6 meses	12	14,3		
ALIM. COMPLEMENTAR			7,1 (1,7)	7 (6-8)
Aos 6 meses	24	28,6		
5 ou 7 meses	26	31,0		
Após 7 meses	28	33,3		
Não informado	6	7,1		
ALIM. FAMÍLIA			11,9 (2,5)	12 (10-13)
Ausente	19	22,6		
Até 12 meses	34	40,5		
Após 12 meses	18	21,4		
Não informado	13	15,5		
DIFICULDADE DE ALIMENTAÇÃO	48	57,1		

Legenda: AME – Aleitamento Materno Exclusivo; AMNE – Aleitamento Materno Não Exclusivo; N – frequência absoluta; % - frequência relativa; DP – desvio padrão; IIQ – intervalo interquartil; Idade – idade de duração do aleitamento ou idade de introdução da alimentação; Ausente – não realizado em nenhum momento até o final do acompanhamento.

O desenvolvimento neuromotor dos lactentes acompanhados está retratado na Tabela 4. Em apenas 15 lactentes (17,9%) foi observada a sustentação do segmento cefálico aos 3 meses, com idade média de aquisição deste marco aos 5,9 meses. Em relação aos outros marcos a distribuição foi a seguinte: apresentavam sorriso social aos 3 meses 29 crianças (34,5%; idade média = 4,1 meses); acompanhavam com o olhar aos 3 meses apenas 16 crianças (19,0%; idade média = 4,8 meses); e não eram capazes de sentar aos 7 meses 71 crianças (84,5%). Destas, não tiveram a aquisição deste marco relatada até o final do acompanhamento, 43 crianças (51,2%).

Tabela 4: Desenvolvimento neuromotor e outras alterações neurológicas em lactentes com Síndrome da Zika Congênita do nascimento aos 18 meses, Sergipe, Brasil, 2015-2017.

	N	%	Idade de ocorrência (meses)	
			Média (DP)	Mediana (IIQ)
SUSTENTAÇÃO DO PESCOÇO 3 meses			5,9 (2,8)	5 (4-7)
Ausente	63	75,0		
Presente	15	17,9		
Não informado	6	7,1		
SORRISO SOCIAL 3 meses			4,1 (1,7)	3,5 (3-5)
Ausente	36	42,9		
Presente	29	34,5		
Não informado	19	22,6		
ACOMPANHA COM OLHAR 3meses			4,8 (2,2)	4 (3-6)
Ausente	46	54,8		
Presente	16	19,0		
Não informado	22	26,2		
SENTAR 7 meses			15 (3,9)	18 (11-18)
Ausente	71	84,5		
Presente	2	2,4		
Não informado	11	13,1		
HIPERTONIA/ESPATICIDADE				
Ausente	2	2,4		
Presente	41	48,8	7,2 (3,1)	7 (5-9)
Não informado	41	48,8		
IRRITABILIDADE				
Ausente	28	33,3		
Presente	54	64,3	3,7 (3,6)	2 (2-4)
Não informado	2	2,4		
CONVULSÃO				
Ausente	24	28,6		
Presente	58	69,0	5,6 (3,7)	5 (3-8)
Não informado	2	2,4		

Legenda: N – frequência absoluta; % - frequência relativa; DP – desvio padrão; IIQ – intervalo interquartil.

Em relação a outras alterações neurológicas, foi relatado irritabilidade em 54 crianças (64,3%) e espasticidade em 41 (48,8%). Deve-se destacar, no entanto, que em um significativo número de prontuários (n=41;48,8%) não havia referência à ocorrência ou não de espasticidade. Em relação à idade de aparecimento destas manifestações, a irritabilidade aparenta ser mais precoce (média 3,7 meses), em contraste com a espasticidade (média 7,2 meses). Um outro agravo neurológico bastante frequente é a convulsão, presente em 69,0% dos pacientes acompanhados, com início, em média, aos 5,6 meses (Tabela 4).

Como parte do protocolo de acompanhamento dos bebês com suspeita de síndrome da Zika congênita, eram realizados avaliação oftalmológica, ecocardiograma e ultrassonografia transfontanelar. Foi constatada alguma alteração ao ecocardiograma em 50,7% dos bebês que realizaram este exame, sendo a mais frequente o forâmen oval pérvio, relatado em 75% dos exames alterados. Realizaram avaliação oftalmológica 77 crianças, destas, 42 (54,5%) apresentavam algum tipo de alteração com comprometimento do prognóstico visual em 28 crianças (36,4%). Alterações aos exames de imagem do cérebro estiveram presentes em todas as crianças que mantiveram o acompanhamento detectando-se todas as principais alterações cerebrais já relacionadas à CZS, destacando-se anomalias do corpo caloso (72,3%) e calcificações (66,3%). A triagem auditiva foi realizada em 46 lactentes, sendo relatado falha em 28,3% dos exames de emissões otoacústicas (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados de avaliações complementares em lactentes com Síndrome da Zika Congênita, Sergipe, Brasil, 2015-2017.

	Alterado	
	N	%
ECOCARDIOGRAMA (n=71)	36	50,7
Forâmen oval pérvio	27	75,0
Canal arterial patente	5	13,8
CIV	3	8,3
OFTALMOLOGIA (n=77)	42	54,5
Cicatriz macular	19	45,2
Coriorretinite	7	16,7
Cegueira Cortical	9	21,4
NEUROIMAGEM (n=83)	83	100
Anomalias do corpo caloso	60	72,3
Calcificações	55	66,3
Aumento de ventrículos	47	56,6
Anomalias dos sulcos e giros	33	39,8
Anomalias do vértex cerebelar	16	19,3
TRIAGEM AUDITIVA (n=46)	13	28,3

Legenda: N – frequência absoluta; % - frequência relativa; CIV – comunicação interventricular.

Avaliando-se as intercorrências clínicas (figura 4), as relatadas com maior frequência (63;75%) foram as infecções de vias aéreas superiores (IVAS), seguido da constipação (38;41,7%). Merece destaque a ocorrência de hérnia umbilical, relatada em 16 crianças (19%) e as infecções do trato urinário (ITU) ocorridas em 13 crianças (15,5%). Dado significativo concerne à identificação de alterações do sistema genital, entre elas, ectopia, disgenesia e atrofia testicular, observadas em 17 lactentes (20,2%).

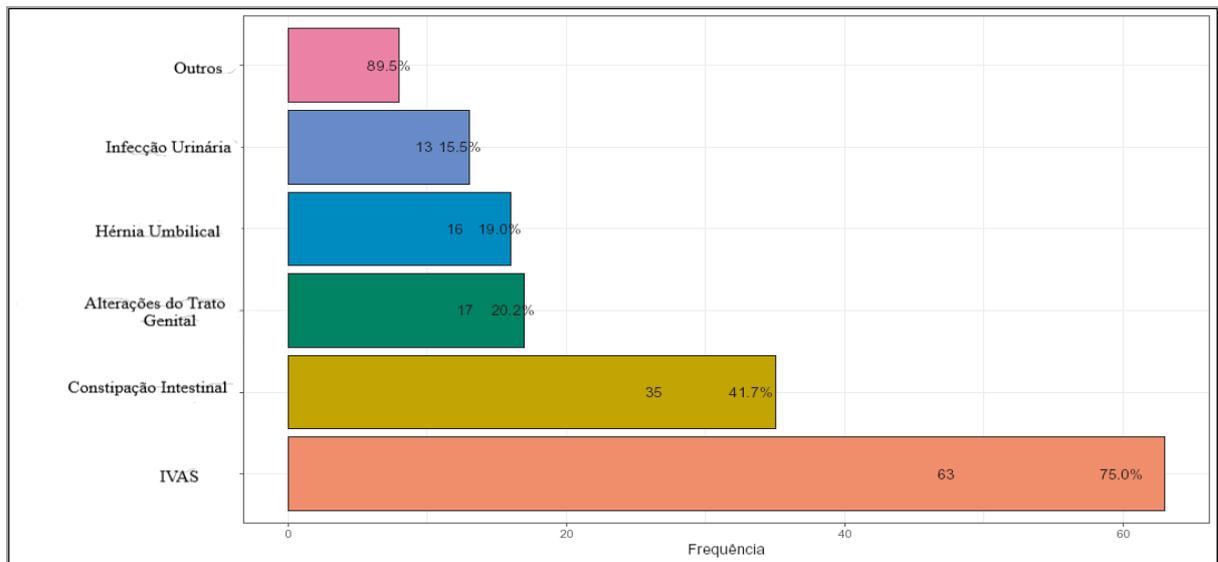


Figura 4: Ocorrências clínicas em coorte de lactentes com Síndrome da Zika Congênita, do nascimento aos 18 meses, Sergipe, Brasil, 2015-2017.

6. DISCUSSÃO

Foram acompanhados 84 lactentes de zero a 18 meses de idade, com razoável taxa de permanência dos pacientes até a última observação além de uniformidade quanto às idades em cada consulta. Os profissionais que atendiam os lactentes seguiam rigorosamente o protocolo do Ministério da Saúde, de modo que houve boa regularidade de registros e condutas.

Ainda são escassas pesquisas que demonstrem as repercussões a longo prazo da Síndrome da Zika Congênita. Em recente revisão da literatura Pessoa et al. (2018) encontraram 8 estudos que avaliaram aspectos do crescimento, desenvolvimento e ocorrência de morbidades em crianças com CZS. Destes, 4 eram compostos por uma população de mais de 40 indivíduos (CAMPO et al., 2017; SILVA et al., 2016; ALVES et al., 2016; BRASIL et al., 2016).

Para a avaliação completa da saúde destas crianças, utilizou-se como parâmetro os pilares habituais da puericultura que envolve o crescimento, desenvolvimento e a alimentação. Foi demonstrado que a população de bebês com provável Zika congênita apresentou deficiências em todos os aspectos funcionais estudados, com comprometimento do crescimento antropométrico, baixa prevalência de aleitamento materno, relevante frequência de dificuldades alimentares, além de importante atraso do desenvolvimento neuromotor, associado a deficiência visual e auditiva. Tais aspectos comprometem profundamente a saúde e a funcionalidade destes bebês.

Stterfield-Nash et al. (2017), realizaram estudo transversal das condições de saúde e desenvolvimento, entre 19 e 24 meses, de 19 crianças com evidência laboratorial da infecção perinatal pelo ZKV. Foi observado que a maioria absoluta das crianças tinha perímetro cefálico abaixo de 3 desvios-padrão do esperado para idade e sexo, além de importante comprometimento do peso e comprimento. Silva et al. (2016) acompanharam 48 lactentes até 8 meses e demonstraram grave comprometimento do crescimento do perímetro cefálico destes bebês, com escore Z médio em torno de -5 e tendência de decréscimo em sua evolução longitudinal. Em relação ao peso, os autores verificaram que em quase 20% dos neonatos o escore Z esteve abaixo de -2 ou -3. No estudo de Oliveira-Filho et al. (2018) foi realizada avaliação transversal de lactentes com CZS em idade média de 3 meses. Verificou-se que o peso médio ao nascimento estava abaixo do escore Z -2 e aos 3 meses um pouco acima do Z -2. Quanto à evolução do peso e comprimento, foi relatado também que não houve mudança em relação aos escores Z, embora tenha havido ganho na medida absoluta. Não encontramos outras pesquisas que tenham realizado avaliação longitudinal do crescimento antropométrico e condição nutricional das crianças com provável síndrome da Zika congênita.

Em nosso estudo, a maioria dos lactentes apresentava microcefalia grave e foi mantida a velocidade de crescimento do PC no período de acompanhamento, com média do Z escore permanecendo entre -6 e -5 nas observações de 1 a 9. Padrão semelhante foi observado quanto ao peso e ao comprimento, cujas médias de Z escore se mantiveram no limite inferior da normalidade, sem grandes acelerações ou decréscimos.

Aos se agrupar os lactentes por faixa etária para a avaliação do estado nutricional, observou-se um maior percentual de lactentes classificados como baixo ou muito baixo peso no primeiro mês de vida (54,4%). Fato já observado em outros levantamentos que relatam restrição do crescimento intrauterino em fetos infectados pelo ZKV (ARAÚJO et al., 2016b; CAMPO et al., 2017; SILVA et al., 2016). Já ao final do acompanhamento, 18 meses de idade, foi verificado o maior número de lactentes com diagnóstico de magreza ou magreza acentuada (32,7%) quando comparado com as outras idades. Tratando-se de condição clínica com importante dano neurológico, seria esperado um déficit de peso e uma tendência à magreza ao tempo em que se agrava o comprometimento funcional das crianças.

Crianças com paralisia cerebral, em geral, apresentam comprometimento do seu estado nutricional, entretanto, questiona-se o uso de curvas universais para classificação do estado nutricional desta população. Araújo e Silva (2013) realizaram avaliação nutricional de crianças com paralisia cerebral entre 2 e 16 anos e observaram que 36% tinham IMC abaixo do percentil 10 quando avaliados com curva universal para uso em pediatria. Enquanto que apenas 13% estavam abaixo do percentil 10 em curva específica para crianças com paralisia cerebral. As autoras ressaltam a importância do desenvolvimento de curvas específicas para avaliação nutricional desta população de crianças de modo a não permitir nem o excesso nem a falta do diagnóstico.

No que concerne à alimentação, foi constatado baixa prevalência do aleitamento materno exclusivo até os 6 meses (14,3%), com grande parte dos bebês (42,9%) não tendo recebido esta alimentação em nenhum momento. Considerando o aleitamento materno não exclusivo, constata-se que quase 40% das mães realizaram esta forma de alimentação antes de 6 meses. Pode-se inferir deste fato que a irritabilidade - constatada em mais de 60% dos bebês e de aparecimento precoce – possivelmente levou algumas destas mães à complementação do aleitamento materno diante da interpretação do choro do bebê como fome. Outro ponto a ser considerado é a própria dificuldade de sucção relacionada à condição neurológica destes lactentes (BOTELHO et al., 2016). Sabe-se que a produção láctea é diretamente proporcional à frequência e qualidade das mamadas, de modo que o não esvaziamento eficaz da mama finda na redução do volume de leite.

Até o momento, nenhum outro estudo se propôs a avaliar a prevalência do aleitamento materno nesta população de crianças. São inegáveis os benefícios do aleitamento materno e este deve ser sempre estimulado e apoiado independente da patologia de base. A prevalência do aleitamento materno exclusivo encontrada na população de lactentes com provável síndrome da Zika congênita esteve muito abaixo do recomendado pela OMS que classifica como ruim uma prevalência de AME em menores de 6 meses entre 12 e 49% (WHO, 2008). Em alguns aspectos, no entanto, o encontrado para a população de lactentes com CZS esteve acima das taxas para população geral de Aracaju. Segundo a pesquisa nacional de prevalência de aleitamento materno, receberam aleitamento materno exclusivo 41% das crianças brasileiras menores de 6 meses, sendo que para a região Nordeste o índice encontrado foi de 37%. Aracaju ficou entre as capitais com menor taxa de aleitamento exclusivo abaixo de 6 meses (35%) e mediana de duração de apenas 50 dias (BRASIL, 2009). Enquanto que em nosso estudo a mediana encontrada foi de 90 dias para o AME.

Ainda no tocante à evolução da alimentação, os dados apresentados mostram que houve atraso na introdução da alimentação complementar (média de 7,1 meses) e um percentual importante de crianças não conseguiu realizar a transição para a alimentação da família, recomendada até os 12 meses (BRASIL, 2015c). Isto pode ser explicado pelo grande número de crianças com relato de algum tipo de dificuldade para se alimentar (57,1%), possivelmente agravada para alimentos de consistência mais sólida. Leal et al (2017) descreveram as características da disfagia em 9 bebês com microcefalia decorrente da infecção congênita pelo ZKV. Afirmam que nos primeiros meses de vida, a alimentação depende prioritariamente da sucção e esta é uma atividade reflexa. Posteriormente, a transição para alimentos de maior consistência, requer uma atividade motora voluntária dependente de estruturas corticais afetadas na CZS. Concluem que, o comprometimento de importantes estruturas cerebrais envolvidas na dinâmica da mastigação e deglutição, além da própria postura espástica destas crianças, dificulta a alimentação de consistência sólida. A frequência de dificuldade alimentar e/ou disfagia entre crianças com CZS varia de 14,6 a 47% (Satterfield-Nash et al., 2017; Silva et al., 2016)

Quanto aos desfechos neurológicos, irritabilidade, espasticidade e convulsão já foram reportados na literatura. Em nossos pacientes, irritabilidade foi descrita em quase 65% dos casos e espasticidade foi verificada em 41 crianças (48,8%). A partir do exame de 83 crianças com CZS, del Campo et al. (2017) encontraram irritabilidade em 36% dos lactentes, choro anormal em 23%, hipertonia em 28% e espasticidade em 17%. Pessoa et al. (2018) realizaram revisão

da literatura sobre anomalias motoras e epilepsia em crianças com CZS. Destacam como principais achados neurológicos a irritabilidade e a espasticidade. Schuler-Faccini et al. (2016) documentaram hipertonia e/ou espasticidade em 37 % dos pacientes avaliados.

Já a convulsão esteve presente em 70% dos lactentes acompanhados. Alves et al. (2016) avaliaram 106 lactentes com infecção congênita pelo ZKV confirmada ou provável e observaram a ocorrência de crises convulsivas em quase 38% destes, com mediana de início em torno dos 6 meses – valor próximo ao encontrado na nossa pesquisa (5 meses).

Não encontramos estudos que tenham descrito a aquisição dos marcos de desenvolvimento na população de acometidos pela CZS. Em nossa pesquisa foi demonstrado grave atraso em todos os marcos do desenvolvimento neuromotor dos lactentes com CZS. Devendo-se ressaltar que a não aquisição destes marcos tem íntima relação com o padrão de hipertonia e comprometimento visual observado, além dos severos danos ao tecido cerebral causados pelo ZKV já bem descritos na literatura.

À avaliação de outros órgãos e sistemas, constatou-se, em cerca de metade das crianças, problemas oculares e cardíacos. A principal alteração cardíaca encontrada condiz com o demonstrado por Orofino et al. (2018) e parece não representar maiores repercussões à função circulatória destes pacientes. O mesmo não se pode dizer em relação aos achados oculares. Estes sim, interferem significativamente no prognóstico visual destas crianças. (VENTURA et al., 2016)

Em poucos prontuários havia referência ao resultado da triagem auditiva. Dentre os exames realizados, foi detectado falha em 28%. Leal et al. (2016) desenvolveram estudo descritivo com 70 crianças portadoras de infecção congênita pelo Zika vírus e observaram falha no teste de triagem auditiva em 22,8% da amostra. Os autores concluíram que a perda auditiva neurosensorial deve ser considerada parte do espectro clínico da CZS e aqueles lactentes que não apresentaram falha na triagem auditiva neonatal ainda assim devem ser submetidos a exames periódicos pois não é conhecida a prevalência de perda auditiva progressiva nestas crianças.

Quanto à ocorrência de outros problemas de saúde, 63 crianças (75%) desenvolveram infecções das vias aéreas superiores (IVAS) em algum momento do acompanhamento. As IVAS são um dos problemas mais comuns encontrados em serviços de atendimento médico pediátricos, resultando em morbidade significativa em todo o mundo com elevada frequência de episódios notadamente no primeiro ano de vida (PITREZ; PITREZ, 2003). Desta forma, seria esperado esta ocorrência e nosso estudo não se propôs a avaliar se a frequência detectada nas crianças com CZS seria superior à descrita para a população pediátrica geral.

Um outro problema frequente foi a constipação, com possível relação com a característica neurológica destes pacientes. As alterações do trato gastrointestinal são frequentes em crianças com paralisia cerebral e relacionam-se à lesão neurológica, inadequação da ingesta de nutrientes, dismotilidades intestinais, ausência de movimentação física e uso de algumas medicações que interferem no trânsito intestinal (ARAÚJO; SILVA, 2013). Também intimamente relacionada a problemas neurológicos está a infecção do trato urinário (ITU), observada em 13 dos nossos pacientes (15,5%). Artigo recentemente publicado (MONTEIRO et al., 2018) confirmou o diagnóstico de bexiga neurogênica em todos os 22 pacientes com CZS submetidos a estudo urodinâmico, o que favoreceria a ocorrência de ITU.

Merece destaque ainda o relato de outras alterações do trato genital tais quais ectopia, disgenesia e atrofia testicular identificadas em alguns lactentes do sexo masculino. Este aspecto, em lactentes, não tem referência na literatura até o momento. No entanto, Uraki et al. (2017), demonstraram a ocorrência de atrofia testicular em modelos experimentais infectados pelo Zika vírus. Já a ocorrência de hérnia umbilical, foi citada por Campo et al (2017) que incluíram esta alteração no espectro do fenótipo da CZS.

Considerando-se que as crianças com CZS estão agora com idade entre 2 e 3 anos, eventualmente outras morbidades poderão surgir com o passar do tempo, devendo-se manter o acompanhamento multidisciplinar a longo prazo com consultas e exames periódicos.

Como principal limitação deste estudo temos a utilização de dados de prontuários médicos. No entanto, os dois serviços envolvidos eram hospitais-escola que prezam pelo bom preenchimento dos documentos médicos, de modo que não houve dificuldade na consulta aos prontuários.

7. CONCLUSÕES

1. Os lactentes com Síndrome Congênita da Zika apresentaram certo grau de déficit de peso e comprimento (escore Z médio entre -1,2 e -2,5), além de microcefalia severa (escore Z médio entre -5,3 e -6,0), sem recuperação destes valores ao seguimento longitudinal. Quanto à classificação nutricional através do parâmetro peso/comprimento, constatou-se tendência de aumento na parcela de lactentes classificados como magreza ou magreza acentuada aos 18 meses de idade.
2. Constatou-se, na população estudada, grave comprometimento neurológico, evidenciado pelo retardo na aquisição de marcos do desenvolvimento neuromotor, além da ocorrência de convulsões, irritabilidade e espasticidade.
3. Em todas as crianças avaliadas detectou-se anomalias estruturais do desenvolvimento cerebral compatíveis com a Síndrome da Zika Congênita. Sequelas visuais e alterações cardíacas também foram identificadas em um grande percentual dos pacientes avaliados.
4. As crianças acompanhadas evoluíram com problemas de saúde compatíveis com o quadro neurológico, tais como infecções de vias aéreas, constipação e infecções do trato urinário. Identificou-se anomalias no sistema genital masculino como ectopia, disgenesia e atrofia testicular, dado ainda não descrito na literatura.
5. A prevalência de AME até os 6 meses foi baixa (14,3%) com número significativo de crianças não recebendo este tipo de alimentação em nenhum momento (42,9%). Houve atraso na introdução da alimentação complementar (idade média 7,1 meses), e não ocorreu uma adequada transição para a alimentação da família.
6. Um percentual significativo de crianças apresentou dificuldades alimentares (57,1%) como consequência de seu comprometimento neurológico.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CZS apresenta um conjunto de alterações ainda pouco conhecidas no que concerne à sua evolução a longo prazo. Os dados aqui apresentados corroboram o grave comprometimento funcional consequente à exposição intrauterina ao Zika vírus. Observamos significativo atraso do desenvolvimento motor, importantes alterações neurológicas, além de déficit visual e auditivo, dificuldades alimentares e não recuperação das medidas antropométricas. Esses danos geram crianças totalmente comprometidas em todos os seus aspectos funcionais, suscetíveis a outros problemas de saúde e ainda com sobrevida indefinida.

Os achados apontam que a criança portadora da CZS deve ter um cuidado multidisciplinar com oferta de terapias de reabilitação e estimulação precoce assim como de suporte às famílias que lidam diariamente com pacientes que apresentam graves disfunções e dependência de um cuidador.

Estudos ainda são necessários para elucidar por completo a evolução a longo prazo em todos os seus aspectos, assim como melhor detalhamento das morbidades associadas a esta tão nova condição clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADIBI, J.J. et.al. Teratogenic effects of the zika vírus and the role of the placenta. **The Lancet**, v.387, n. 1027, p.1587-1590, 2016.

ALBUQUERQUE, M.F.P.M.; et al. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. **Emerging Infectious Diseases**. v. 22, n. 6, p. 1090–1093, 2016.

ALVES, L. V.; et al. Crises epilépticas em crianças com síndrome congênita do Zika vírus. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. v. 16, p. s33–s37, 2016.

ARAÚJO, J. S.S. de; et al. Microcephaly in northeast Brazil : a retrospective study on neonates born between 2012 and 2015. **Bolletín World Health Organization**, v. 94, p. 835–840, 2016a.

ARAÚJO, L. A.; SILVA, L. R. Anthropometric assessment of patients with cerebral palsy: Which curves are more appropriate? **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 3, p. 307–314, 2013.

ARAÚJO, T. V. B. de; et. al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: Final report of a case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, p. 328-336, 2016b.

AYDIN, K.; AKBAS, Y.; UNAY, B.; ARSLAN, M.; CANSU, A. et al. A multicenter cross-sectional study to evaluate the clinical characteristics and nutritional status of children with cerebral palsy. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 26, p. 27-34, 2018.

BESNARD, M.; et. al. Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 13, 2014.

BHARUCHA, T.; BREUER, J. Review: A neglected Flavivirus: An update on Zika virus in 2016 and the future direction of research. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 42, n. 4, p. 317–325, 2016.

BLAKE, A.; CAO-LOMEAU, V.; et. al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia : a case-control study. **The Lancet**, v. 387, p.1531-1539, 2016.

BOTELHO, A. C. G.; et. al. Infecção Congênita Presumível por Zika Vírus: achados do desenvolvimento neuropsicomotor – relato de casos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 16, Supl. 1, p. S45-S50, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. **Monitoramento Integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus zika e outras etiologias infecciosas, até a semana epidemiológica 15 de 2018.** Boletim Epidemiológico, v. 49, n. 85 – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC. 2016. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvse.def>; acesso em 20 de maio. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo zika vírus e outras etiologias.** Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika.** Brasília, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. **Situação Epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil, 2015.** Boletim Epidemiológico, vol. 46; n. 34, p.3, 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Caderno de saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar.** 2. ed., Brasília, 2015c.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Caderneta de saúde da criança.** 6ª edição, Brasília, 2009a. Disponível:http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=29889&janela=1. Acesso em: 20 de maio.2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal.** Brasília, 2009b.

BRASIL, P.; NIELSEN-SAINES, K. More pieces to the microcephaly-zika virus puzzle in Brazil. **The Lancet Infectious Diseases**, v.16, n. 12, p. 1307-1309, 2016.

CALVET, G.; et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 6, 2016.

CAMPO, M. del; et. al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics**. v.173, p. 841–857, 2017.

CARPIO-ORANTES, L. del. Congenital Zika syndrome, time to communicate experiences. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, Editorial, p. 1–2, 2018.

CAVALCANTI, D. 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.

COLVER, A.; FAIRHURST, C.; PHAROAH, P.O. Cerebral palsy. **Lancet**, v. 383, p. 1240-1249, 2014.

CUGOLA, F. R.; et. al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, v. 534, n. 7606, 2016.

DEVAKUMAR, D.; et. al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. e1–e13, 2018.

FRANÇA, G. V. A.; et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: A case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, v. 6736, n. 16, p. 1–7, 2016.

FRANKENBURG W.K.; et al.. **DENVER II: training manual**. 2nd ed. Denver, USA: Denver Developmental Materials; 1992.

HAGEN, M. V. D.; et. al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: A two-center study and review of the literature. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 56, n. 8, p. 732–741, 2014.

IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Estimativas da população residente com data de referência 1^o de julho de 2017. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/panorama>; acesso em: 20 maio. 2018.

KOPPOLU, V.; RAJU, T. S. Zika virus outbreak : a review of neurological complications, diagnosis, and treatment options. **Journal of Neurovirology**, publicado em 13 de fevereiro de 2018.

LEAL, M. C.; et. al. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 8, p. 1253–1259, 2017.

LEAL, M. C.; et. al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 34, p. 917–919, 2016.

LINDEN, V. V. der; et. al. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 47, p. 1343–1348, 2016.

LIUZZI, G. et.al. Zika virus and microcephaly: is the correlation casual or coincidental? **New Microbiologica**, v. 39, n. 2, p.83-85, 2016.

MAGALHÃES-BARBOSA, M. C. de; et. al. Trends of the microcephaly and Zika virus outbreak in Brazil, January–July 2016. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 14, n. 5, p. 458–463, 2016.

MELO, A. S.O. et.al. Congenital zika virus infection – Beyond neonatal microcephaly. **JAMA Neurology**, v.73, n. 12, p, 1407-1416, 2016.

MENESES, J. D. A. et.al. Lessons Learned at the Epicenter of Brazil’s Congenital Zika Epidemic: Evidence from 87 Confirmed Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 10, 2017.

MONTEIRO, L.; et.al. Neurogenic bladder findings in patients with Congenital Zika Syndrome : A novel condition. **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. 1–11, 2018.

MOORE, C. A.; et. al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. **JAMA Pediatrics**, v.171, n. 3, p. 288-295, 2016.

NICASTRI, E.; et. al. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 32, p. 1–4, 2016.

OLIVEIRA-FILHO, J; et al. Seizures as a complication of congenital Zika syndrome in early infancy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 98, n. 6, p. 1860–62, 2018.

OROFINO, D. H. G.; et. al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. 1–9, 2018.

PAZ-BAILEY, G. *et al.* Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Preliminary Report. **New England Journal of Medicine**, p. 1-9, fev., 2017.

PESSOA, A.; et. al. Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children With Evidence of Congenital Zika Virus Infection. **Pediatrics**, v. 141, n.s2, p.167-179, 2018.

PITREZ, P. M. C.; PITREZ, J. L. Infecções agudas das vias aéreas superiores – diagnóstico e tratamento ambulatorial. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 1, p. 77–86, 2003.

RIBEIRO, I. G.; et. al. Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 1, p. 1-11, 2018.

SATTERFIELD-NASH, A.; et. al. Health and Development at Age 19–24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak — Brazil, 2017. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 49, p. 1347–1351, 2017.

SCHULER-FACCINI, L. et.al. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia – Brasil, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, p. 59-62, 2016.

SILVA, A.A. et.al. Prevalence and risk factors for microcephaly at birth in Brazil in 2010. **Pediatrics**, v.141, n.2, 2018.

SILVA, A. A. M. da.; et. al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 11, p. 1953–1956, 2016.

URAKI, R.; et. al. Zika virus causes testicular atrophy. **Science Advances**, v. 3, n. 2, p. 1–6, 2017.

VENTURA, C. V.; VENTURA, L.O. Ophthalmologic manifestations associated with zika virus infection. **Pediatrics**, v. 141, n.s2, p.s161-s166, 2018.

VENTURA, C. V.; et. al. Zika: Neurological and ocular findings in infant without microcephaly. **The Lancet**, v. 387, n. 10037, p. 2502, 2016a.

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, 2016b.

WHEELER, A. C. Development of Infants With Congenital Zika Syndrome: What Do We Know and What Can We Expect? **Pediatrics**, v. 141, n. s2, p.s155-s160, 2018.

WHO-World Health Organization. Emergencies. **One year into the Zika outbreak: how an obscure disease became a global health emergency.** Disponível em: www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/one-year-outbreak/en/index2.html. Acessado em 18 dez. 2017.

WHO-World Health Organization. Zika virus infection: global update on epidemiology and potentially associated clinical manifestations. **Weekly epidemiological record**, n.7; v. 91; p. 73-88, 2016.

WHO - World Health Organization. Division of Child Health and Development. **Indicators for assessing infant and young child feeding practices: conclusions of a consensus meeting held 6–8 November 2007.** Washington, 2008.

WHO -World Health Organization. **WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age.** Methods and development. Geneva, Suíça. 2006

ZANLUCA, C.; et. al. . First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.110, n. 4, p. 569–572, 2015.

