



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

LÊDA LÚCIA MORAES FERREIRA

**AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO DE UMA COORTE DE
CRIANÇAS COM MICROCEFALIA SECUNDÁRIA À SÍNDROME DA ZIKA
CONGÊNITA.**

TESE DE DOUTORADO

SALVADOR – BA
2020

LÊDA LÚCIA MORAES FERREIRA

AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO DE UMA COORTE DE CRIANÇAS COM MICROCEFALIA SECUNDÁRIA À SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Bezerril

Salvador – BA

2020

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

F383 Ferreira, Lêda Lúcia Moraes

Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário de uma coorte de crianças com microcefalia secundária à síndrome da zika congênita. / Lêda Lúcia Moraes Ferreira. – 2020.
133f.: 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Bezerril

Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Síndrome da zika congênita. 2. Eixo hipotalâmico-hipofisário. 3. Hormônios. I. Bezerril, Bruno. II. Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário de uma coorte de crianças com microcefalia secundária à síndrome da zika congênita.

CDU: 614.4

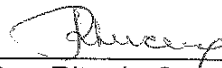
LÊDA LÚCIA MORAES FERREIRA

**“AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO DE UMA
COORTE DE CRIANÇAS COM MICROCEFALIA SECUNDARIA À
SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA”**

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 02 de setembro de 2019.

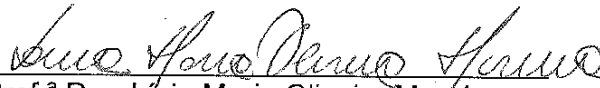
BANCA EXAMINADORA



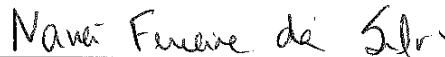
Prof.^a Dra. Rita de Cassia Saldanha de Lucena
Doutora em Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia – UFBA




Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves
Doutor em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia – UFBA



Prof.^a Dra. Lícia Maria Oliveira Moreira
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia – UFBA



Prof.^a Dra. Nanci Ferreira da Silva
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP



Prof.^a Dra. Maria Fernanda Rios Grassi
Doutora em Imunologia
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP

À Deus e ao meu Divino Espírito Santo por me dar coragem, fé e determinação na longa caminhada da vida. Obrigada por me fazer luz presente no mundo e compreender, desde cedo, que a vida não tem valor se “não fizermos a diferença na vida do outro.”

Ao meu querido esposo, Roberto, que mostra sempre com otimismo e humor que a vida é bela e vale muito ela ser compartilhada, mesmo com as adversidades. Obrigada por estar ao meu lado com paciência, dedicação e amor.

À minha amada filha, Lara, que me ensina todos os dias a ser uma pessoa melhor e traz a serenidade e o amor mais puro que minha alma tanto necessita. Perdoe-me pela minha ausência em muitos momentos.

Ao meu pai, Charles, (*In memoriam*) que me ensinou, mesmo com todas as dificuldades e limitações que a vida possa nos trazer, que devemos ser sempre gratos à Deus e a família. Você, meu pai, era a sabedoria e força da família. O grande presente que você me deu foi o exemplo da sua humildade. Saudades de ser “sua médica” e cuidar de você.

À minha mãe Sônia, pelo dom da vida e por me ensinar a voar sem limites. Tenho muito orgulho de você e tenha certeza que essa “mulher guerreira” que sou, foi você que me ensinou a ser.

Aos meus queridos tios, Sérgio e Lúcia, meu pai e minha mãe de corações. Obrigada por todo o apoio e por me fazer sentir tão amada. Seus ensinamentos demonstrados ao longo da vida foram transformadores para mim.

AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos, Paulo, Rodrigo e Fátima pelo carinho e exemplos de vida.

Aos meus sobrinhos, Inácio, Charles e Eduardo por trazer felicidade a mim e à nossa família.

Às minhas cunhadas tão queridas, Carlinha, Cris e Heloísa pela confiança e amizade.

À minha querida terapeuta, Socorro, que é minha mãe, amiga, irmã e psicóloga. Agradeço por me fazer uma pessoa melhor e me ajudar nesse processo de transformação.

Aos meus amigos sempre presentes, Ullissis, Mariana, Karine, Marcelo, Maurício, Mari Caceres e Margareth (Get) pelo carinho, apoio e amizade.

Aos meus queridos sogros, Alita (*in Memoriam*), uma segunda mãe para mim, e Emerenciano, pelo carinho e admiração.

Aos meus recentes amigos, mas não menos importantes, Paulo Matos, Maria Gutierrez e Valmar Bião por todo o apoio na realização deste estudo. Obrigada pela paciência comigo e por terem me ajudado nos momentos difíceis deste estudo.

Aos colegas do ambulatório de Microcefalia do Hospital Roberto Santos pela amizade, construção e colaboração neste projeto: Adriana, Joseane, Carmen, Ana Verena, Carina, Ana Borges, Bruno, Renato, Mateus e Pablo.

Aos colegas do Laboratório DNA, em especial ao Dr. Gildázio e Dra. Thaísa, que me socorreram no momento mais difícil e tornaram esse estudo viável.

Ao Prof. Dilton Mendonça pelos ensinamentos de um verdadeiro mestre e pela amizade. Muitas vezes “meu pai” na orientação da vida e profissão. Você é uma pessoa inspiradora.

Aos colegas do Departamento de Infectologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria pela oportunidade de amizade e crescimento profissional nestes últimos oito anos.

Aos colegas da Sociedade Baiana de Pediatria, em especial, à Dra. Helita Azevedo, por acreditar e torcer sempre por mim e ser exemplo de pediatra e ser humano iluminado.

Aos colegas do ambulatório de Infecções congênicas do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos pela amizade e apoio de sempre nos projetos e na vida, em especial à Profa. Lícia Moreira.

Aos colegas pediatras e profissionais multidisciplinares dos Hospitais Roberto Santos, Hospital das Clínicas e do Instituto Couto Maia que compartilham no dia a dia as dificuldades e alegrias da nossa profissão.

Aos meus colegas e professores do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP-RP), da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-Escola Paulista de Medicina) e da Universidade de São Paulo (USP-SP) pela amizade, formação profissional e iniciação científica, onde caminhei e construir esse sonho.

À toda equipe da Fiocruz pelo apoio e referência de excelência, em especial, aos Prof. Mitermayer Reis e Prof. Jmary Filho.

Aos graduandos em medicina que diretamente ou indiretamente colaboraram com este projeto: Clarina, Mariana, Valmir e Júlio.

À Joana e toda a equipe do Abraço, ONG criada para acolhimento das famílias com crianças com microcefalia pelo Vírus Zika. Minha admiração pela iniciativa e construção de uma sociedade melhor.

Aos colegas da pós-graduação, professores e funcionários da Escola Bahiana de Medicina, da EBSEH e do Hospital Roberto Santos pelo apoio.

Aos colegas da CECI, Clínica de Especialidades Pediátricas, em especial à minha sócia, Mírian Nunes, exemplo de profissional e ser humano iluminado. Obrigada pelas “pílulas de otimismo” e perdoe-me pela minha ausência, mas foi por uma “t causa”.

À Pureza e Helena, minhas secretárias e companheiras de jornada. Obrigada pelo apoio e por sempre cuidar da Lara e Layde, minha Pet tão amada.

Aos residentes de Pediatria e alunos de graduação de Medicina que contribuem com o meu crescimento acadêmico e deram a oportunidade de exercer a minha grande paixão que é o ensino.

Ao meu co-orientador, Prof. Sonir Antonini, Professor Titular de Pediatria e Endocrinologista Pediátrica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP-RP), pela amizade desde a nossa residência, correção e contribuição acadêmica deste estudo.

Ao orientador, Prof. Bruno Bezerril, por me ensinar a ser uma “pesquisadora independente”.

Em especial, minha gratidão a todos os pacientes, mães e familiares que aceitaram participar deste projeto e me ensinaram sentimentos tão especiais nesta vida tão fugaz: superação, luta, gratidão e um amor tão genuíno, que poucos terão a oportunidade de experimentar. Além de mostrarem a importância da inclusão da criança especial numa sociedade mais justa.

“Não é sobre chegar no topo do mundo
e saber que venceu

É sobre escalar e sentir que o caminho te
fortaleceu”

Ana Vilela

RESUMO

Introdução: A Síndrome congênita do vírus da Zika (SZC) é um conjunto de malformações cerebrais e sistêmicas resultantes da infecção do vírus Zika durante a gestação. Crianças afetadas pela SZC podem ter alterações oftalmológicas no nervo óptico, disgenesia/agenesia do corpo caloso e crescimento pós-natal deficiente, o que pode levar a disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário e resultar em deficiência hormonal específica ou hipopituitarismo. **Objetivos:** Avaliar a presença de deficiências hormonais específicas ou hipopituitarismo e o crescimento em pré-escolares com microcefalia associada à SZC. **Metodologia:** Estudo descritivo, observacional e transversal, realizado entre janeiro de 2017 e março de 2018 nos ambulatórios de microcefalia dos Hospitais Roberto Santos e Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Salvador, Ba. Foram incluídas 80 crianças (61% feminino) de zero a três anos de idade com microcefalia secundária à SZC. Foram avaliadas: características clínico-demográficas maternas e dos pacientes, alterações neurológicas clínicas e nos exames de imagem do sistema nervoso central (SNC), presença de sinais clínicos e/ou laboratoriais sugestivos de hipopituitarismo. Foram avaliadas as concentrações de T4L, TSH, cortisol, ACTH, prolactina, IGF1, IGFBP3, osmolaridade plasmática e urinária e eletrólitos. **Resultados:** A idade média dos pacientes no momento da avaliação hormonal foi de 37 meses. As manifestações clínicas sugestivas de hipopituitarismo no período neonatal ou durante o seguimento do estudo foram ausentes ou infrequentes: criptorquidia (1%), icterícia prolongada (1%), poliúria (1%), fontanelas amplas (2%). Em nenhum dos lactentes avaliados foi detectada alterações no eixo tireotrófico ou galactotrófico. No momento da avaliação, o escore Z do comprimento/estatura era de $-1,8 \pm 1,9$ (IIQ= -3,1 a 1,1), sendo significativamente menor nos pacientes com microcefalia grave ($-2,6 \pm 1,6$ vs. $-1,8 \pm 1,9$; $p=0,08$), no qual a maioria dos pacientes apresentava baixa estatura. O escore Z do peso foi $-0,1 \pm 2,5$, sendo menor naqueles com microcefalia grave ($p=0,02$). Concentrações reduzidas de IGF1 ou IGFBP3 foram observados em dois pacientes, porém em nenhum desses pacientes foram detectadas simultaneamente. Apesar de estarem dentro da faixa normal, as concentrações de IGF1, mas não de IGFBP3, foram menores nos pacientes com microcefalia grave ($p=0,02$ e $p=0,15$, respectivamente). Na avaliação do eixo corticotrófico, inicialmente 14/80 (17%) apresentaram concentrações de cortisol < 5 mcg/Dl, nenhum com ACTH plasmático > 100 pg/mL. Destas 14 crianças, 08 repetiram o exame e todos com normalização (> 5 mcg/dL). A triagem para diabetes insípido foi realizada em 23 pacientes. Apenas um apresentava natremia elevada. Osmolaridade plasmática elevada foi observada em apenas dois pacientes, ambos com osmolaridade urinária acima de 600 mOsm/mL. **Conclusão:** Pacientes com SZC apresentam frequência elevada de anormalidades neurológicas, osteoarticulares e oftalmológicas. O comprometimento do crescimento pós-natal é elevado, especialmente naqueles com microcefalia grave, embora as concentrações de IGF1 e IGFBP3 sejam normais na grande maioria. Quatorze pacientes apresentam concentrações baixas de cortisol, porém no re-teste há normalização do mesmo. Os eixos tireotrófico, lactotrófico, gonadotrófico, nem a secreção de vassopressina parecem ser afetados. Juntos esses resultados demonstram, pela primeira vez, que hipopituitarismo congênito não é comum em pacientes com SZC.

Palavras-chaves: Síndrome da Zika congênita. Eixo hipotalâmico-hipofisário. Hormônios.

Descritores em saúde: Zika vírus, malformações congênitas, sistema hipotálamo-hipofisário.

ABSTRACT

Background: Congenital Zika virus syndrome (SZC) comprises several malformations and clinical problems resulting from Zika infection during pregnancy. Microcephaly and other central nervous systems (CNS) abnormalities are the most frequent changes. Children affected by SZC may have poor postnatal growth. It is not known whether SZC can affect hypothalamic-pituitary formation and function nor if results in specific hormonal deficiency or hypopituitarism. **Objectives:** To ascertain the presence of hormonal deficiencies or hypopituitarism and growth in preschool children with SZC-associated microcephaly. In addition, to evaluate the clinical and epidemiological profile of the mothers and children exposed to Zika virus infection and the neurological and neuroimaging findings of affected children. **Methodology:** Descriptive, observational and cross-sectional study, conducted between January 2017 and March 2018 in the Microcephaly outpatient clinics of the Hospital Roberto Santos and HUPES (Salvador, Ba). We included 80 children (61% female) from zero to three years of age with microcephaly caused by SZC. We analyzed the clinical and demographic characteristics of the mother and the patients, clinical neurological alterations and central nervous system (CNS) imaging and the presence of clinical and / or laboratory signs suggestive of hypopituitarism were evaluated. Plasma levels of T4L, TSH, cortisol, ACTH, prolactin, IGF1, IGFBP3, electrolytes were evaluated, in addition to plasma and urinary osmolality. **Results:** The mean age of the patients at the time of evaluation was 37 months (36-38). Their mean birth weight was 2.7 kg (2.2 to 3) and 53% had severe microcephaly. The most frequent abnormalities were: ophthalmologic alterations (56%), auditory deficit (20%), cardiac malformation (22%) and osteoarticular malformation (20%). The most frequent changes of the CNS were: cerebral calcifications mainly in cortical-subcortical junction (88%), ventriculomegaly (69%), cerebral atrophy (68%) and migration/gyrus alterations (58%). Seizures in the first year of life occurred in 72%, including 10% in the neonatal period. Delayed neurodevelopment occurred in more than 90% of patients and swallowing disorder in 29%. Severe microcephaly, observed in 54% of patients, was significantly associated with the following alterations: osteoarticular or arthrogryposis ($p= 0.02$), funduscopy ($p= 0.009$), hearing loss ($p= 0.046$) and CNS (ventriculomegaly, cerebral atrophy and $p= 0.04$, $p= 0.008$ and $p= 0.007$, respectively). Clinical signs of hypopituitarism in the neonatal period or during study follow-up were absent or infrequent, as follows: cryptorchidism (1%), prolonged jaundice (1%), polyuria (1%), wide fontanels (2%). No abnormalities in the thyrotrophic axis (plasma T4L and TSH concentration) or galactotrophic axis were detected. At the time of the evaluation, the length or height Z score was -1.8 ± 1.9 (IIQ = -3.1 to 1.1), being significantly lower in patients with severe microcephaly (-2.6 ± 1.6 vs. -1.8 ± 1.9 , $p= 0.008$), in which the majority of the patients presented with short stature. The weight Z score was -0.1 ± 2.5 , being lower in those with severe microcephaly ($p= 0.02$). Reduced concentrations of IGF1 or IGFBP3 were observed in only two patients, but none of them presented reduced IGF1 and IGBP3 simultaneously. Although within the normal range, IGF1, but not IGFBP3, concentrations were lower in patients with severe microcephaly ($p= 0.02$ and $p= 0.15$, respectively). In the evaluation of the corticotrophic axis, initially 14/80 (17%) had cortisol concentrations <5 mcg/dL, none with plasma ACTH > 100 pg/mL. In 8 out of these 14 patients new samples were collected and plasma cortisol was within normal range (> 5 mcg / dL). Screening for *diabetes insipidus* (DI) was performed in 23 patients. Only one had elevated natremia. Elevated plasma osmolality was observed in only two patients, both with urinary osmolality above 600

mOsm/mL, excluding, therefore DI. **Conclusion:** patients with SZC presented high frequency of neurological, osteoarticular, auditory and cardiac abnormalities. The frequency of postnatal growth impairment was high, especially in those with severe microcephaly. In most of these patients, plasma IGF1 and IGFBP3 levels were not reduced. 14% of patients had low cortisol concentrations, but 5/5 retested patients presented normal plasma cortisol. The thyrotrophic, lactotrophic, gonadotrophic and vasopressin axes do not appear to be affected. Together these results demonstrate, for the first time, that congenital hypopituitarism is not common in patients with SZC.

Keywords: Congenital Zika syndrome. Hypothalamic-pituitary axis. Hormones.

Mesh: Zika virus. Congenital malformation. Hypothalamic-pituitary system.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Genoma do vírus Zika	25
Figura 2 - Patogênese do Vírus Zika	28
Figura 3 - Microcefalia severa (PC de 25cm ao nascimento)	34
Figura 4 - Artrogripose com pés tortos congênitos e luxação do quadril	35
Figura 5 - Excesso de pele na região occipital pelo não crescimento cerebral	35
Figura 6 - Representação esquemática da região hipotalâmica-hipofisária demonstrando o controle do hipotálamo sobre a hipófise e a respectiva liberação dos hormônios da adenohipofise e da neurohipófise	43
Figura 7 - Distribuição dos hormônios do eixo Hipotálamo- Hipófise nas crianças com SZC	74
Figura 8 - Concentrações de IGF1 e IGBP3 nos pacientes com microcefalia grave e não-grave causada por SZC	76
Figura 9 - Concentrações de Cortisol e ACTH nos pacientes com microcefalia leve/moderada ou grave causada por SZC	78
Figura 10 - Concentração de sódio plasmático (natremia) nos pacientes com microcefalia causada por SZV	80
Figura 11 - Concentrações de Glicose e de Insulina nos pacientes com microcefalia leve/moderada ou grave causada por SZC	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas das 80 mães das crianças com provável Síndrome da Zika Congênita (SZC).....	62
Tabela 2 - Características clínico-epidemiológicas das 80 crianças com provável Síndrome da Zika Congênita (SZC)	64
Tabela 3 - Alterações de neuroimagem das 80 crianças com provável Síndrome da Zika Congênita (SZC).....	66
Tabela 4 - Alterações neurológicas das crianças com provável SZC	67
Tabela 5 - Evolução das crianças com Síndrome da Zika Congênita.....	68
Tabela 6 - Manifestações clínicas de hipopituitarismo.....	68
Tabela 7 - Sorologias de mães e crianças com possível SZC	69
Tabela 8 - Características clínico-epidemiológicas das crianças com microcefalia grave e não grave	71
Tabela 9 - Alterações de neuroimagem e neurológicas das crianças com microcefalia grave e não grave	72
Tabela 10 - Escore Z da estatura, peso e PC dos pacientes com microcefalia causada por SZC	75
Tabela 11 - Concentrações de cortisol, ACTH, glicemia e histórico neonatal de pacientes com microcefalia causada por SZV com concentração inicial de cortisol baixo.....	77
Tabela 12 - Osmolaridade plasmática e urinária, natremia, glicemia e concentrações de ureia em 23 pacientes com microcefalia causada por SZV.....	79
Tabela 13 - Concentrações de cortisol, IGF-1 e IGFBP-3 em pacientes com SZC com ou sem alterações do nervo óptico.....	81
Tabela 14 - Concentrações de cortisol, IGF-1 e IGFBP-3 em pacientes com SZC com ou sem alterações do nervo caloso	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio anti-diurético ou AVP (vasopressina)
ADH	Hormônio antidiurético ou vasopressina
APAE	Associação de pais e amigos dos excepcionais
AXL, Tyro3 e TIM1	Receptor da tirosina quinase da superfície celular
BERA ou PEATE	Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Cerebral
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CHIKV	Chikungunya
CMV	Citomegalovírus
CNS	Conselho Nacional de Saúde
dDAVP	Desmopressina
DENV	Vírus da Dengue
DER	Doença emergente e reemergente
DGH	Deficiência do Hormônio do crescimento
DI	Diabetes Insípido
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
DP	Desvio Padrão
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EQMA	Eletroquimioluminométrico
ESPII	Evento em Saúde Pública Internacional
ESPIN	Evento em Saúde Pública Nacional
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GH	Hormônio de Crescimento
HCRS	Hospital Central Roberto Santos
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
HPeV	Parechovirus humano
HUPES	Hospital Universitário Prof. Edgar Santos

IFN	Interferon
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou somatomedina
IGFBP-3	Proteínas de ligação de IGF de alta afinidade
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
iPS	<i>Induced Pluripotent Stem Cells</i>
IQMA	Imunoquimioluminométrico
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
MS	Ministério da Saúde
NAT	Teste de ácido nucleico
NS1	Non Structural S1
OMS	Organização mundial de saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PC	Perímetro Cefálico
<i>PDGF-bb.</i>	<i>Recombinant Mouse Platelet-derived Growth Factor</i>
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
PNUD	Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento
PRNT	Teste de neutralização por redução de placa
RCIU	Retardo do Crescimento Intra-uterino
RESP	Registros de Eventos em Saúde Pública
RM	Ressonância Magnética
RMN	Ressonância Magnética
RN	Recém-nascido
RNA	Ácido Ribonucleico
RTKs	Receptor Tirosina Quinases
RT-PCR	Reação da transcriptase reversa e reação em cadeia da polimerase
SCZ	Síndrome da Zika Congênita
SCZV	Síndrome Congênita do Zika Vírus
SE	Semana epidemiológica

SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência adquirida
SIHAD	Síndrome Inapropriada do Hormônio anti-diurético
SINAN-NET	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
T4	Hormônio Tiroxina
T4L	Tiroxina livre
TAM	Receptores de tirosina quinase
TC	Tomografia de crânio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno de atenção e hiperatividade
Th 1	Linfócito T helper 1
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TORCHS	Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus ou Herpes
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
UFBA	Universidade Federal da Bahia
USG TF	Ultrassonografia transfontanela
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
WNV	Vírus do Oeste do Nilo
ZIKV	Zika vírus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1	Histórico e epidemiologia do Zika vírus (ZIKV)	22
2.2	Características do vírus Zika	24
2.3	Transmissão do Zika vírus	26
2.4	Patogênese e neurotropismo do ZIKV	27
2.5	Achados clínicos da infecção pelo ZIKV	28
2.6	Zika e Gravidez	30
2.7	Microcefalia secundária à infecção pelo ZIKV	32
2.8	Síndrome da Zika Congênita (SZC)	33
2.9	ZIKV e neuroimagem	38
2.10	Diagnóstico laboratorial da Infecção do recém-nascido (RN)	39
2.11	Abordagem do recém-nascido ou criança com SZC	40
2.12	Eixo Hipotalâmico-Hipofisário	41
2.12.1	Anatomia e Fisiologia	41
2.12.2	Hipopituitarismo - Definição e Etiologia	44
2.12.3	Diagnóstico do hipopituitarismo	46
2.12.4	Tratamento do Hipopituitarismo	50
2.12.5	Hipopituitarismo e ZIKV	51
3	OBJETIVOS	52
3.1	Objetivo Principal	52
3.2	Objetivos Secundários	52
4	MÉTODOS	53
4.1	Desenho do Estudo	53
4.2	Local do estudo	53
4.3	Seleção da amostra	53
4.3.1	População acessível	53
4.3.2	População alvo	53
4.3.3	Critérios de Inclusão	54
4.3.3.1	<i>Critério antropométrico</i>	54
4.3.3.2	<i>Critério clínico</i>	55
4.3.3.3	<i>Critério laboratorial</i>	55
4.3.4	Critérios de Exclusão	55
4.3.5	Coleta das variáveis: Avaliação clínica	56
4.3.6	Coleta das variáveis: Exames Gerais e de Imagem	57
4.3.7	Avaliação Endócrina	58
5	RESULTADOS	61
6	DISCUSSÃO	83
7	CONCLUSÕES	100
	REFERÊNCIAS	101
	APÊNDICES	117

ANEXOS	122
---------------------	------------

1 INTRODUÇÃO

As arboviroses (doenças transmitidas por artrópodes) têm se tornado um grave problema de saúde pública no mundo, especialmente em regiões tropicais, como o Brasil.^(1,2) O vírus Zika (ZIKV) era pouco conhecido até fevereiro de 2014 e, pela primeira vez, foi identificado nas Américas, com casos da doença reportados na Ilha de Páscoa (território chileno no oceano Pacífico) e em 2016, 57 países e territórios das Américas e Caribe relataram a sua transmissão.⁽³⁾

Os primeiros casos de infecção por ZIKV no Brasil ocorreram na região Nordeste e, em menos de um ano, após sua introdução, o ZIKV se espalhou por todas as regiões do Brasil, embora com distribuição desigual entre essas, sendo maior o número nas regiões Nordeste e Sudeste.⁽⁴⁻¹²⁾

Em agosto de 2015, foi observado um aumento importante, de quase vinte vezes, da prevalência de microcefalia em recém-nascidos em vários estados do Nordeste, como Rio Grande do Norte, Bahia e Pernambuco e outras complicações neurológicas na população de adultos.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Pela primeira vez, pesquisadores brasileiros identificaram a causalidade entre o ZIKV e essas alterações do Sistema Nervoso Central (SNC).⁽¹³⁾

Entre os anos de 2015 e 2018, o Ministério da Saúde (MS) notificou 16.900 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, 4.121 casos em 2015, 8.610 em 2016, 2.652 em 2017 e 1.517 em 2018. A maioria dos casos notificados concentra-se na região Nordeste do país (58,6%), seguindo-se as regiões Sudeste (25,0%) e Centro-Oeste (7,5%). Os cinco estados com maior número de casos notificados são Pernambuco (16,4%), Bahia (15,7%), São Paulo (9,7%), Rio de Janeiro (7,0%) e Paraíba (6,9%)^(14,15).

A Bahia, a partir de outubro de 2015, passou a notificar os casos de microcefalia através do Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP), após a introdução do vírus Zika no estado (janeiro de 2015). Entre outubro de 2015 a 28 de março de 2019, 1.920 casos de Microcefalia / Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZV) foram notificados. O percentual de casos em recém-nascidos (RN) reduziu de 98,1% em 2015 para 83,2% em 2016. Em 2017, teve redução importante para 41,8% e, em 2018, este percentual foi de 51,6%.⁽¹⁶⁾

No Brasil, a taxa de transmissão vertical ainda é desconhecida. Sabe-se que entre as mulheres que contraem a Zika durante a gestação, 7 a 40% apresentará alguma malformação fetal.⁽¹⁷⁻²²⁾ O amplo espectro provavelmente reflete diferenças no desenho do estudo, nas populações estudadas, na definição do caso de Zika materno (possível versus confirmado) e na gama de anormalidades clínicas incluídas. Estimativas do risco de microcefalia com exposição intra-útero ao zika vírus variam de 1 a 6% sendo a mais frequente a microcefalia e essa probabilidade ocorre quando é adquirida nos primeiros meses de gestação.⁽¹⁷⁻²³⁾

Evidências na literatura têm demonstrado a importante teratogenicidade do ZIKV durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre.⁽¹⁷⁾ Ele provoca graves anomalias cerebrais, como foi demonstrado inicialmente com métodos de neuroimagem em fetos e depois em recém-nascidos. O espectro de manifestações neurológicas é vasto e, até o momento, não se sabe por quanto tempo e até que idade a reação inflamatória desencadeada pelo vírus ainda pode causar anormalidades.⁽²³⁻²⁹⁾

A microcefalia, provavelmente, representa apenas a ponta do iceberg, focando nos pacientes gravemente afetados. O Ministério da Saúde (MS) deixou de considerar apenas a diminuição do perímetro cefálico e passou a tratar a microcefalia e as outras anomalias sistêmicas como Síndrome Congênita por vírus Zika (SZC).⁽²⁸⁻³¹⁾

Alterações de neuroimagem encontradas nessas crianças com SZC, como, defeitos do corpo caloso, alterações do nervo óptico e agenesia/hipoplasia cerebelar se assemelham às alterações observadas em pacientes com defeitos congênitos da linha média cerebral, incluindo os diferentes graus de holoprosencefalia.⁽³²⁻³⁷⁾

É sabido que esses defeitos da linha média cerebral e displasia septo-óptica (defeitos do corpo caloso, septo pelúcido e vias ópticas) apresentam prevalência elevada de hipopituitarismo.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Como o ZIKV tem neurotropismo distinto e a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, seus efeitos no sistema neuroendócrino, especialmente no eixo hipotalâmico-hipofisário, precisam ser investigados.

O eixo hipotalâmico-hipofisário no cérebro é um centro fundamental na regulação do sistema neuroendócrino e desempenha um papel importante no

crescimento e desenvolvimento do corpo ao secretar vários hormônios, sendo os bebês e as crianças mais suscetíveis à sua disfunção.⁽⁴¹⁻⁴³⁾

As repercussões da infecção congênita pelo ZIKV no crescimento infantil foi revisada nesta revisão não-sistemática e através da revisão dos dados antropométricos dos primeiros dois anos e meio de uma coorte de crianças expostas ao vírus Zika durante a gestação. A conclusão desse estudo é que o impacto sobre o crescimento será tanto maior quanto maior for o grau de comprometimento neurológico, associado ou não à microcefalia ao nascimento.⁽⁴⁴⁾

Considerando a capacidade do ZIKV de causar lesões no SNC e interromper o desenvolvimento do feto, novos estudos da repercussão do ZIKV no eixo hipotalâmico-hipofisário devem focar o reconhecimento e tratamento precoces de alguma deficiência endócrina possível, com o objetivo de diminuir morbi-mortalidade das infecções do SNC.

O presente estudo se propõe a avaliar o perfil hormonal hipofisário com suas possíveis deficiências e fatores relacionados além de monitorar o crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças que adquirem a infecção congênita por ZIKV.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico e epidemiologia do Zika vírus (ZIKV)

A mais recente das arboviroses no Brasil, conhecida como “Febre da Zika”, uma doença causada por um vírus denominado de vírus da Zika (ZIKV) era desconhecida até a sua eclosão em 2015.^(45,46)

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947, em Uganda numa floresta denominada Zika, tendo sido isolado no sangue de um macaco do gênero *Rhesus*. Após análise filogenética do genoma viral, percebeu-se que provavelmente esse vírus surgiu nesta localidade em torno de 1920, e após duas fases de migração para o Oeste Africano deu início às duas linhagens africanas. Depois disso, houve vários relatos de casos esporádicos no continente africano e somente em 1954 surgem as primeiras evidências de ocorrência do ZIKV fora do Continente Africano, para a Ásia originando a linhagem asiática. Entretanto, os primeiros casos humanos confirmados ocorreram somente em 1962/1963, em Uganda.^(47,48)

Globalmente, no entanto, a real incidência, prevalência e distribuição geográfica do ZIKV são provavelmente subestimadas. Nos últimos dez anos o ZIKV passou a apresentar comportamento epidêmico, gerando surtos em vários países da região do Pacífico e nas Américas. No Pacífico, foi a partir de abril de 2007, que a epidemia iniciou com quadro de doença exantemática seguida de conjuntivite e artralgia, descrita na ilha de Yap/Micronésia, a suspeita inicial era uma doença “dengue-like.” Esse surto demonstrou o potencial desse novo agente, onde estima-se que 75% da população de Yap/Micronésia (ilha do Pacífico) tenha sido infectada pelo vírus. Não houve relatos de formas graves da infecção como é descrito na dengue.^(49,50)

Posteriormente, uma nova epidemia só ocorreria em 2013, na Polinésia Francesa; desta vez, a epidemia ganhou grandes proporções com estimativas de que quase 100% da população foi afetada e apenas 20% dos casos de Zika foram sintomáticos.⁽⁵¹⁾ Neste surto, pela primeira vez, foi descrita a associação entre a infecção pelo ZIKV e a síndrome de Guillain-Barré (SGB), onde 42 casos de SGB associados à infecção recente por ZIKV foram descritos, e em seguida confirmada

no surto brasileiro. Da Polinésia Francesa, a epidemia se espalhou para Nova Caledônia, Ilhas Cook, Ilha de Páscoa e todo o Pacífico Sul.⁽⁵²⁾

A infecção pelo Zika vírus tornou-se uma doença infecciosa emergente e a transmissão silenciosa na ausência de doença grave até então permitiu que não fosse detectada na medida que se disseminava. Embora o potencial epidêmico do vírus tenha mudado, permitindo a transmissão de epidemias, não está claro se a virulência mudou.^(53,54)

Os primeiros casos confirmados de infecção por ZIKV nas Américas ocorreram no Brasil.⁽⁵⁾ Acredita-se que o vírus foi introduzido no Brasil entre 2013 e 2015, provavelmente do Pacífico, e causou uma grande epidemia que atingiu o pico em novembro, 2015, posteriormente se espalhando rapidamente pelo Brasil e as Américas, continuando a circular no continente Ilhas do Pacífico em 2016.^(5,53-56)

A introdução do vírus provavelmente ocorreu no Nordeste do Brasil, a partir daí se expandindo para outros centros urbanos onde a densidade do *Aedes aegypti* é alta e levou a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) para lançar um alerta em países das Américas para desenvolver capacidade técnica para detectar e confirmar casos de febre Zika.⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾

Embora tenha havido especulações sobre a introdução durante eventos esportivos específicos, o tamanho e o efeito sem precedentes da epidemia do ZIKV nas Américas podem ser o resultado natural de uma introdução aleatória em uma grande população sem imunidade preexistente.⁽⁵⁶⁾

Essa hipótese é baseada em estudos de epidemiologia molecular realizados por *Rodrigues et al.*⁽⁵⁷⁾, que mostrou que a idade do genoma viral e o sequenciamento do ZIKV encontrado no Brasil correspondiam ao vírus polinésio. De acordo com essa hipótese, foram necessários dois anos entre a introdução do vírus e o surto da epidemia, já que os primeiros casos de Zika foram registrados em maio de 2015.

Em outubro de 2015, imediatamente após a detecção do aumento do número de casos de microcefalia, com observação de aumento do número de casos e padrão clínico não habitual, bem como a observação do mesmo evento em outros estados da região Nordeste e a constatação de que a investigação local exigia uma resposta coordenada das ações de saúde de competência da vigilância e atenção à

saúde entre as três esferas de gestão do SUS, o Ministério da Saúde declarou Emergência em Saúde Pública Nacional (ESPIN).⁽⁵⁸⁾

Em seguida, a OMS declarou a situação como Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em 01 fevereiro 2016 e foi encerrada pelo Ministério da Saúde em 11 de maio de 2017, 18 meses após o decreto de emergência.⁽⁵⁹⁾

Desde o início da epidemia, em 2015, foi observado uma diminuição importante desta arbovirose. Enquanto, o MS do Brasil, registrou em 2016, 214.193 casos prováveis de febre por Zika no país, com uma taxa de incidência de 104,8casos/100mil hab., em 2019, até a SE 9 (30/12/2018 a 02/03/2019), foram registrados 2.062 casos prováveis de Zika no país, com incidência de 1,0 caso/100 mil hab. Em 2018, no mesmo período, foram registrados 1.908 casos prováveis.⁽⁶⁰⁾

Diferentemente dos anos anteriores, a região Sudeste apresentou o maior número de casos prováveis em relação ao total do país, seguida da região Centro-Oeste e Norte. Em 2017, foi confirmado laboratorialmente um óbito por ZIKV e em 2018, cinco óbitos confirmados nos estados da Paraíba, Alagoas, São Paulo e Goiás.⁽¹⁵⁾

A Bahia é um dos estados que mais registrou casos de microcefalia no país. Segundo a SESAB, o estado notificou 1920 casos de microcefalia/Síndrome da Zika Congênita entre outubro de 2015 a 38 de março de 2019, distribuídos em mais de 200 municípios Salvador concentra aproximadamente 50% do total de notificações. Deve-se notar que esses números provavelmente estão subestimados, uma vez que o sistema nacional de vigilância epidemiológica do Zika, que inclui notificação compulsória de casos e somente colocado em prática em novembro de 2015.⁽¹⁶⁾

2.2 Características do vírus Zika

O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus de partícula esférica, envolvida e classificada como um membro da família *Flaviviridae*, o gênero *Flavivirus*, que apresenta relação genética e sorológica com outros flavivírus de importância em saúde pública como o vírus da dengue, o da febre amarela e do Oeste do Nilo.^(61,62)

O genoma do vírus é RNA (figura 1), de fita simples e possui um tamanho aproximado de 11 kilobases, que codifica para uma única poliproteína com três

proteínas estruturais: capsídeo[C], premembrana[prM] ou membrana[M] e envoltura [E] e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5). A glicoproteína do envelope (E), incorporada na membrana, permite a ligação da partícula do vírus ao receptor da célula hospedeira para iniciar a infecção.⁽⁶¹⁻⁶³⁾

Estudos genéticos através da identificação e sequenciamento de diferentes isolados mostraram que há pelo menos duas linhagens principais, as linhagens africanas e asiáticas, embora alguns estudos posteriores diferenciem a linhagem africana entre oeste e leste.⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾

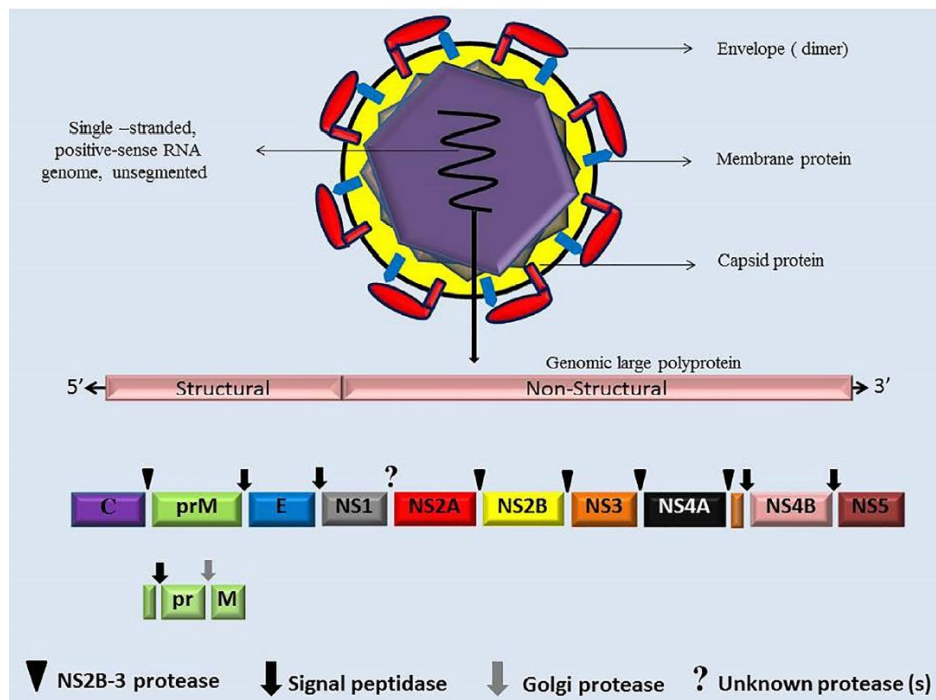


Figura 1 - Genoma do vírus Zika
 Fonte: Basic Microbiol. 2018;58:3–16

O genoma completo do vírus da Zika que circula no Brasil foi sequenciado a partir de amostras de líquido amniótico de duas gestantes com 28 semanas de gestação e cujos fetos apresentavam sinais de microcefalia. Análise de seqüências de regiões do envelope do ZIKV apresentou 99% de identidade com seqüências de um isolado polinésio francês.⁽²⁶⁾

Em contraste do que foi hipotetizado durante a epidemia, não foram detectados eventos de recombinação que explicassem sua neuroinvasão ou neuropatogênese aumentada, como a microcefalia e outras alterações neurológicas. Um sequenciamento completo do genoma da cepa brasileira verificou que

compartilha 97-100% de similaridade com a cepa polinésia francesa, epidemia anterior à do Brasil, em 2013.^(26,67)

2.3 Transmissão do Zika vírus

Inicialmente, acreditava-se que a única via de transmissão do ZIKV era vetorial, onde o grupo de flavivírus era transmitido por mosquitos. O modo mais comum de transmissão biológica é a infecção durante uma refeição de sangue virêmica e injeção de saliva infecciosa durante alimentação de sangue (transmissão horizontal).⁽⁶⁸⁾

Ao longo das epidemias foram se conhecendo outras possibilidades de transmissão do ZIKV, que não envolvem o mosquito vetor. Entre estes meios estão a transmissão através da saliva⁽⁶⁹⁾, leite materno⁽⁷⁰⁾, sexual⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾, sanguínea^(76,77) e vertical ou perinatal.⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾

A transmissão vertical do vírus Zika tornou-se um grave risco para a gestação e o feto, levando a OMS a considerar a doença como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional.

Até o momento, existem dados limitados que quantificam o risco absoluto de transmissão intrauterina do ZIKV após infecção durante gravidez.

Um dos primeiros relatos, publicado por *Besnard et al*⁽⁸⁰⁾, descreveu dois casos de transmissão perinatal do vírus na Polinésia Francesa. O RNA viral foi detectado nas amostras de sangue, saliva e urina de mães e recém-nascidos, assim como no leite materno.

Uma prova irrefutável de transmissão vertical veio depois que o RNA viral foi detectado no líquido amniótico coletado por amniocentese e partículas virais foram detectadas nas células cerebrais de um feto abortado. Isto provou que o vírus passava pela barreira placentária, com o potencial de infectar células neurais fetais, replicar e induzir dano neurológico.^(24,80)

Um risco da transmissão do ZIKV para o feto permanece a qualquer momento durante a gravidez quando a viremia materna está presente.

2.4 Patogênese e neurotropismo do ZIKV

Estudos em animais e estudos placentários humanos apóiam a hipótese de que a infecção materna leva a infecção e lesão placentária, seguida pela transmissão do vírus através da placenta e finalmente até o cérebro fetal, onde atinge células progenitoras neuronais e, em menor escala, células neuronais em outros estágios de maturidade. Na placenta, o vírus infecta principalmente e se replica nos macrófagos placentários (células de Hofbauer) e, em menor grau, nos citotrofoblastos^(81,82). A infecção precoce é associada à parada da proliferação e aumento de morte do progenitor neuronal.⁽⁸³⁻⁸⁸⁾

O ZIKV entra na célula hospedeira ligando-se a receptores específicos de vírus (AXL, DC-SIGN, Tyro3 e membros das famílias TIM e TAM de receptores de fosfatidilserídeos) ou gerais (polissacarídeos sulfatados), e após endocitose, o ZIKV replica em o citoplasma da célula.⁽⁸⁹⁻⁹³⁾ Após a entrada, foi relatado que o Flavivirus (vírus da Dengue) ativa os genes RIG-I, MDA-5 e TLR3 que reconhecem vários padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs), que desempenham um papel na imunidade antiviral inata.^(89,92,93)

Foi relatado que os PAMPs derivados de vírus estimulam a expressão do fator de transcrição IRF7, que se liga ao elemento de resposta estimulada por interferon e leva à expressão de IFN- α e IFN- β e vários outros genes antivirais como OAS2, ISG15 e MX1⁽⁹³⁾. O ZIKV induz a autofagia da célula infectada, que serve a um duplo propósito de ativar a replicação viral, bem como um efeito anti-viral.⁽⁹⁴⁾

Várias citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , IL-18, IL-6, TNF- α) e quimiocinas (CCL2, CCL5, CCL7, CXCL1, CXCL10) induzidas após infecção viral são responsáveis pela inflamação sistêmica causada pelo ZIKV. Níveis elevados de citocinas, como IP-10, IL-6, IL-8, VEGF, MCP-1 e G-CSF, demonstrados no fluido amniótico de gestantes infectadas pelo ZIKV, podem ser responsáveis pela malformação cerebral do feto⁽⁹⁵⁾ (Figura 2).

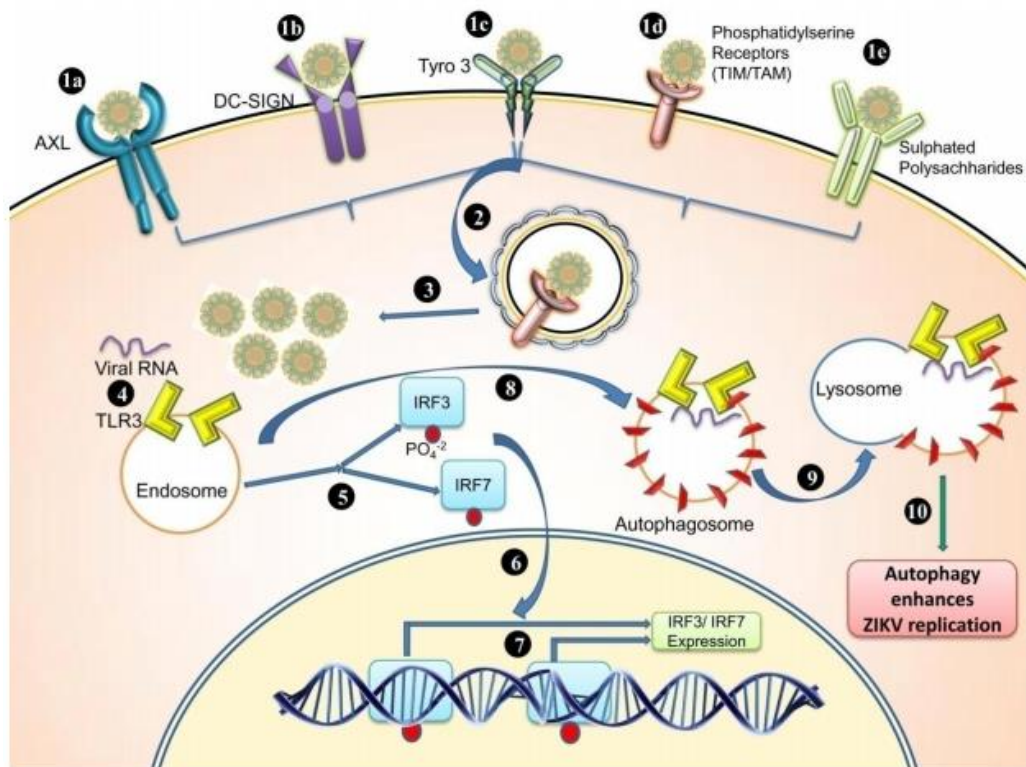


Figura 2 - Patogênese do Vírus Zika

2.5 Achados clínicos da infecção pelo ZIKV

A infecção pelo ZIKV afeta todos os grupos etários e ambos os sexos. A diferença de frequência nos achados clínicos entre os estudos levou os países a adotar diferentes definições de casos ou a escolher definições de casos menos sensíveis. Isso reforça a necessidade de estudos mais descritivos para padronizar esses critérios e para tornar os sistemas de vigilância mais sensíveis ao relato de casos com base em critérios clínicos.

As manifestações clínicas da infecção pelo Zika vírus ocorrem em 20 a 25% dos indivíduos infectados. No surto de infecção por ZIKV na Ilha Yap, apenas 18% dos casos foram estimados como sintomáticos. O período de incubação infecção pelo ZIKV não é clara, mas estima-se que seja semelhante outros flavivírus transmitidos por mosquitos (2 e 14 dias).^(96,97)

A febre Zika é uma doença aguda, semelhante à dengue, caracterizada por febre baixa (37.8 e 38.5 C), erupção cutânea, cefaleia retroorbitária, conjuntivite bilateral não purulenta, mialgia e artrite / artralgia com edema periarticular das pequenas articulações das mãos e pés.^(49,98)

A erupção na febre Zika é tipicamente descrita como uma erupção maculopapular generalizada, eritematosa, que se espalha para baixo da face até os membros.^(99,100)

Menos frequentes são as manifestações gastrointestinais, dor retroorbitária e linfadenomegalia.^(101,102)

Parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos são geralmente normais. No entanto, alguns pacientes podem apresentar leucopenia transitória e leve, neutropenia, linfopenia ou linfócitos ativados, monocitose, trombocitopenia e níveis séricos elevados de lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase, γ -glutamil transferase, fibrinogênio, ferritina, proteína C-reativa e sedimentação eritrocitária, taxa durante a fase virêmica. Notadamente, as manifestações clínicas da febre Zika são inespecíficas e podem mimetizar aqueles vistos em doenças infecciosas causadas por outros patógenos transmitidos por artrópodes, especialmente DENV e CHIKV. A febre Zika geralmente é autolimitada com a maioria das manifestações resolvendo completamente dentro de 3 e 7 dias.^(103,104)

Diferentemente deste cenário, entre os casos de microcefalia neonatal, aproximadamente 40-70% das gestantes eram sintomáticas. Um estudo prospectivo do *Brasil et al.*⁽¹⁷⁾, realizado no Rio de Janeiro com 262 gestantes e história de erupção cutânea de início agudo com ou sem febre. Destes, 119 casos foram confirmados, laboratorialmente, de infecção por ZIKV, com erupção cutânea em 97% dos casos confirmados. Apenas 36% dos casos apresentaram febre que não durou mais de um dia. Também, houve uma baixa frequência de edema articular (29%) entre os casos.

A definição de casos suspeitos de Zika pelo MS do Brasil e OPAS é de pacientes que apresentam exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre, hiperemia conjuntival sem secreção e prurido, poliartralgia e edema periarticular. Os critérios exigidos, além do exantema e a presença de dois outros sintomas diminui a sensibilidade e pode levar ao sub-registro de casos. O exantema pode ser a única manifestação da infecção pelo ZIKV. Isso diferencia o Zika de outras infecções arbovirais, não apenas pela alta frequência (90-100%) da erupção cutânea, mas também pelo seu tempo, aparecendo nas primeiras 72 horas de infecção.⁽¹⁰⁴⁾

Caso confirmado, segundo o MS e OPAS, é o caso suspeito associado com exames laboratoriais positivos ou reagentes específicos para o diagnóstico de infecção aguda pelo ZIKV, como: isolamento viral, detecção de RNA viral por reação da transcriptase reversa (RT-PCR) ou sorologia IgM (em populações onde existe a cocirculação do vírus da dengue há uma alta chance de ocorrer reações falso positivas)⁽¹⁰⁴⁾. (<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/zika-virus>).

2.6 Zika e Gravidez

A partir da epidemia do ZIKV, a literatura médica conheceu a teratogenicidade do ZIKV e ele se tornou um importante patógeno para o neonato.⁽¹⁷⁻²²⁾

Na infecção pelo ZIKV, a transmissão vertical existe ao longo da gravidez e nos filhos de mães sintomáticas e assintomáticas; no entanto, o maior risco de microcefalia ou anomalias congênitas em recém-nascidos está associado à infecção por ZIKV no primeiro trimestre da gravidez, um período de organogênese e maior risco de sequelas fetais graves. Isso é consistente com outras infecções congênitas com sequelas neurológicas, como a rubéola e o citomegalovírus, cuja gravidade da doença está inversamente relacionada à idade gestacional no momento da infecção fetal.⁽¹⁷⁾

As estimativas do risco global de qualquer defeito ou anomalia congênita entre fetos e bebês de mulheres infectadas pelo vírus Zika durante a gravidez variam amplamente, provavelmente refletindo diferenças no desenho do estudo (por exemplo, população estudada, rigor na avaliação dos resultados infantis, critérios para infecção congênita).

Em uma grande série brasileira, a taxa de morte fetal em gestações infectadas pelo vírus Zika foi de 7% e os resultados adversos gerais foram de 46% contra 11,5% entre filhos de mulheres negativas para Zika.⁽¹⁷⁾

Em outro estudo de coorte prospectivo da Guiana Francesa que relatou desfechos em 279 nascidos vivos nascidos de mulheres com infecção confirmada por vírus Zika durante a gravidez, resultados adversos graves ocorreram em 9% e anormalidades não graves foram observadas em 11% adicionais.⁽¹⁸⁾

Em um relatório do Registro de Crianças e Gravidez Zika dos Estados Unidos, entre 1450 gestações com confirmação ou possível infecção pelo Zika vírus, 6 por cento dos filhos avaliados tinham pelo menos um defeito congênito associado ao Zika e 9 por cento tinham anormalidades no neurodesenvolvimento possivelmente relacionadas ao Zika vírus (por exemplo, atraso no desenvolvimento, perda auditiva, convulsões); 1 por cento tinha defeitos congênitos e anormalidades no desenvolvimento neurológico.⁽²¹⁾

A abordagem diagnóstica do CDC para gestantes é de acordo com a presença ou não de sintomatologia sugestiva de infecção pelo ZIKV. Na gestante sintomática, um teste de ácido nucléico do vírus Zika (PCR) e teste IgM no soro e na urina devem ser realizados o mais rápido possível e até 12 semanas após o início dos sintomas. A ultrassonografia fetal também está indicada.^(105,106)

Mulheres assintomáticos com contínua exposição ao vírus Zika possível (aqueles que residem ou viajam pelo menos semanalmente para uma área com transmissão mosquito) há indicação da realização desses testes, especialmente, o PCR por três vezes durante a gravidez (na visita pré-natal inicial e mais duas vezes).^(105,106)

O principal desafio referente aos testes laboratoriais de Zika é que a janela para identificação de vírus no sangue ou urina pela reação em cadeia da polimerase (PCR) é relativamente curta (dentro das duas primeiras semanas de infecção).

O governo brasileiro considerou que o exantema seja o marcador clínico de entrada da gestante nos fluxos diagnósticos e de cuidados, havendo a presença deste sinal, a gestante deverá ser notificada para a Vigilância Epidemiológica (VE) municipal que deverá comunicar o Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) de referência, após preenchimento da ficha própria.⁽¹⁰⁷⁾

Para confirmação da infecção pelo ZIKV em gestantes com exantema, até o momento, o exame de eleição é a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) do RNA do ZIKV. Face à curta duração do período virêmico a detecção do RNA viral será possível por um período de apenas sete dias após o início dos sintomas. Entretanto, visando maior efetividade da técnica, recomenda-se que o exame do material seja realizado até o 5º dia após o aparecimento das manifestações clínica. Por sua vez, este exame na urina pode ser realizado até o 11º dia após o início dos sintomas. Um teste positivo é diagnóstico de infecção.⁽¹⁰⁸⁾

A interpretação sorológica pode ser difícil em indivíduos que residiram em áreas endêmicas de dengue, como o Brasil, devido à significativa reatividade sorológica cruzada entre o vírus Zika e outros flavivírus, especialmente os vírus da dengue de 1 a 4. Anticorpos pré-existentes contra a dengue pode produzir resultados de anticorpos falso-positivos para Zika. Da mesma forma, os anticorpos do vírus Zika também apresentam reação cruzada com os anticorpos da dengue e podem produzir resultados de anticorpos falso-positivos para a dengue.⁽¹⁰⁹⁾

Se o exame de ultrassonografia for anormal, a amniocentese para o diagnóstico de infecção fetal pode ser considerada a partir da 12^a semana. A positividade do Zika vírus PCR no líquido amniótico é sugestivo do diagnóstico de exposição viral fetal, mas não é preditivo do desfecho.⁽¹¹⁰⁾

A sensibilidade e especificidade do PCR do líquido amniótico para o diagnóstico de infecção congênita não são conhecidas e provavelmente dependem do momento da amniocentese após o início da infecção materna.⁽⁸⁰⁾ A sensibilidade da amniocentese ao diagnóstico da infecção congênita pelo Zika vírus pode ser maior em ≥ 21 semanas do que no início da gravidez porque, por analogia com outras causas de infecção congênita (como citomegalovírus e Toxoplasma), é provável que o vírus Zika não seja disseminado fluido amniótico até que tenha decorrido tempo suficiente após a viremia materna para o vírus romper a barreira placentária; isto é provavelmente seis a oito semanas após a infecção materna.⁽¹¹¹⁾

2.7 Microcefalia secundária à infecção pelo ZIKV

As taxas de incidência de microcefalia congênita foram estimadas entre 0,58 e 1,87 por 10.000 nascidos vivos em estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa. Desta forma, a microcefalia é considerada um evento raro no mundo e no Brasil.⁽¹¹²⁾

A relação entre o ZIKV e malformação congênita foi observada em outubro de 2015, no Nordeste brasileiro, com um aumento inesperado do número de casos de recém-nascidos com microcefalia.^(13,113-115)

O Ministério da Saúde confirmou um aumento na prevalência de microcefalia ao nascer no Nordeste, comparado às estimativas registradas anteriormente (cerca

de 0,5/10 mil nascidos vivos), com base nas informações obtidas pelo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc).^(114,115)

As estimativas do risco de microcefalia com exposição in útero ao Zika vírus variam de 1 a 5%.^(17,19,23) No Brasil, o risco de microcefalia após a infecção materna pelo Zika vírus variou de acordo com a região do país (maior no nordeste) e com a onda epidêmica (maior na primeira onda).⁽¹¹⁴⁾

As razões para as diferenças na ocorrência de microcefalia ao longo do tempo e em diferentes regiões ainda não estão completamente elucidadas. Além disso, o número de crianças nascidas com microcefalia no Brasil foi bem superior a outros países atingidos pela epidemia do ZIKV.⁽¹⁷⁾

A microcefalia congênita pode ser diagnosticada no pós-natal ou no período pré-natal e é geralmente definido pela medida da circunferência occipital frontal (circunferência da cabeça) que é mais de 02 desvios-padrão (DP) abaixo da média para idade e sexo ou menos do que o 3º percentil para idade e sexo. Microcefalia grave é definido como a circunferência da cabeça mais de 03 DP abaixo da média para idade e sexo.⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾

A OMS e o CDC definiram microcefalia em fetos e recém-nascidos quando a circunferência occipitofrontal é 2 desvios padrão abaixo da média ou menos do que o 3 rd percentil com base em tabelas de crescimento padrão para o sexo, idade, e gestacional idade de nascimento (Intergrowth-21st.).⁽¹¹⁹⁾ Deve-se suspeitar de microcefalia relacionada ao vírus Zika se a microcefalia estiver associada a uma ligação molecular ou epidemiológica ao vírus Zika na ausência de outras condições conhecidas por causar microcefalia.⁽¹²⁰⁾

2.8 Síndrome da Zika Congênita (SZC)

Nomeia-se Síndrome da Zika Congênita (SZC) o conjunto de manifestações clínicas encontradas em crianças com infecção congênita por ZIKV. A apresentação clínica da SZC é bastante variada, causando principalmente alterações neurológicas e oftalmológicas. A microcefalia foi uma das primeiras anomalias relatadas em bebês com a síndrome e, em grande parte, de intensidade severa, (Figura 3) diferentemente de outras infecções congênitas. Muitos fetos e crianças com suspeita de infecção pelo ZIKV tiveram um padrão típico. No entanto, alguns casos

apresentaram microcefalia mais branda ou mesmo circunferência craniana normal, destacando-se que as alterações podem ocorrer somente nos primeiros anos de vida.^(8,17-22)

A maioria desses recém-nascidos afetados tinha desproporção craniofacial e estava relacionada ao grau de microcefalia (isto é, a face parece grande em relação à cabeça pequena). As principais características clínicas da síndrome congênita do Zika incluem microcefalia, desproporção facial/craniana, hipertonia / espasticidade, hiperreflexia, convulsões, irritabilidade, artrogripose (Figura 4), anormalidades oculares e perda auditiva neurossensorial.^(29-31,121)

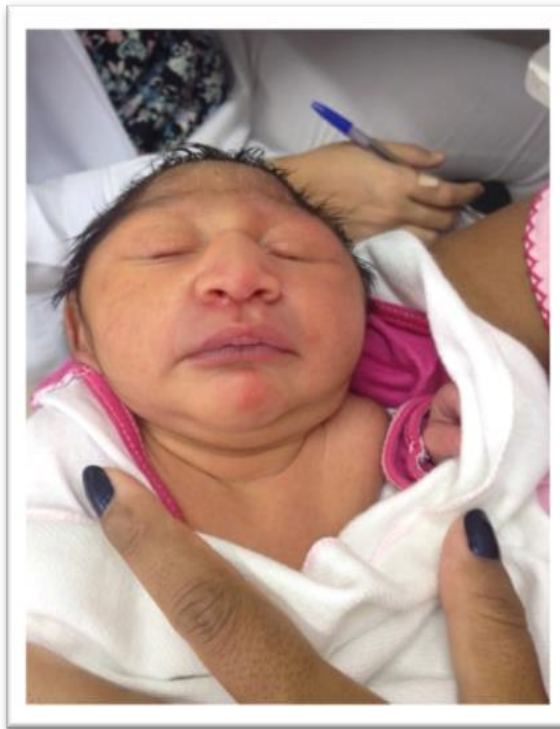


Figura 3 - Microcefalia severa (PC de 25cm ao nascimento)



Figura 4 - Artrogripose com pés tortos congênitos e luxação do quadril



Figura 5 - Excesso de pele na região occipital pelo não crescimento cerebral

A partir da comprovação das evidências de causalidade entre microcefalia e o ZIKV, através dos Critérios de Shepard⁽¹²²⁾, por pesquisadores brasileiros, uma análise retrospectiva foi realizada de defeitos congênitos em crianças nascidas no surto de ZIKV na Polinésia Francesa entre 2013 e 2014. Os autores desse estudo revelaram várias anormalidades únicas no desenvolvimento do cérebro em filhos nascidos de mulheres expostas ao ZIKV durante a gravidez. Uma amostra de 4787 gestações

durante este surto de ZIKV descreveram 33 casos de malformações cerebrais ou sintomatologia atribuídas a danos no SNC. Destes, 19 foram relatados com malformações cerebrais congênitas atípicas que incluiu microcefalia com perda de parênquima cerebral. O mais interessante é que 06 recém-nascidos tinham circunferências de cabeça normais, mas imagens de cabeça anormais que incluíam ventriculomegalia e perda de corpo caloso, achados sugestivos da infecção.⁽²³⁾

No Brasil, 63% das crianças infectadas pelo Zika tiveram pelo menos um achado neurológico ao nascimento.⁽¹⁷⁾ O Registro de Gravidez com Zika dos Estados Unidos, no entanto, documentou apenas defeitos neurológicos em 6% a 11% dos fetos e lactentes. As estimativas do risco de microcefalia com exposição in útero ao Zika vírus variam de 1 a 5%.⁽¹⁹⁾

Em bebês com microcefalia severa, foi observado a presença de "cutis gyrata" ou excesso de couro cabeludo (dobras cutâneas no couro cabeludo devido ao crescimento contínuo da pele apesar do baixo crescimento cerebral) (Figura 5), pouco encontrado em outras infecções congênitas.⁽¹²³⁾

Depois das anormalidades cerebrais, as anormalidades oculares são os achados mais frequentes e ocorrem em aproximadamente um quarto dos bebês afetados. Os achados oculares mais relatados incluem anormalidades do nervo óptico e na retina e não parecem progredir ao longo do tempo.⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾ *Ventura et al*⁽¹²⁷⁾ também publicou um bebê com diagnóstico de infecção congênita por Zika vírus (IgM positivo no LCR), que não apresentava microcefalia, mas apresentavam achados oculares. Este caso destaca que a microcefalia não deve ser um critério obrigatório para o diagnóstico congênito da infecção pelo Zika vírus, uma vez que crianças sem microcefalia poderiam ainda ter sido infectadas pelo ZIKV durante a gestação. Os autores ressaltam a necessidade da triagem da fundoscopia para crianças com suspeita de infecção congênita pelo Zika vírus, porque os achados oculares podem ser subdiagnosticados se a microcefalia continuar a ser um critério de inclusão na triagem deste grupo de crianças.

Diferentemente das alterações oftalmológicas, a perda auditiva foi menos prevalente. Ainda não se sabe se a perda auditiva associada é progressiva, semelhante ao citomegalovírus congênito e outras infecções congênitas comuns.⁽¹²⁸⁾

As alterações de extremidades como a artrogripose (contraturas congênitas) e pé torto têm sido relatados e foram descritas em 5% a 10% crianças nascidas de

mulheres infectadas com ZIKV durante a gravidez.⁽¹²⁹⁾ Como observado acima, este achado clínico não foi bem descrito com outras infecções congênitas, e assim representa uma apresentação clínica única a esta infecção congênita, talvez secundária à perda de neurônios motores e / ou conexões entre o córtex motor e motor neurônios.⁽¹³⁰⁾

Ao longo do primeiro ano de vida, outras alterações foram observadas como disfagia, irritabilidade, dificuldade de ganhar peso, alterações no sono e convulsões, que são caracterizadas por quadros de espasmos, de difíceis controles e, geralmente surgindo um pouco mais tardiamente ao nascimento.^(121,131-134)

Percebe-se que as características clínicas dos recém-nascidos dessa síndrome são diferentes daqueles que nasceram com microcefalia devido a outras infecções congênitas. Notavelmente, outras características de infecções intra-uterinas, como hepatoesplenomegalia, erupção cutânea e coriorretinite não foram relatadas na Síndrome Congênita pelo Zika vírus.⁽¹³¹⁻¹³⁴⁾

Em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil apresentou as novas definições operacionais para notificação, investigação, classificação e acompanhamento de fetos, recém-nascidos e crianças, desde o pré-natal até a primeira infância de caso suspeito de síndrome congênita pelo vírus Zika (SZC):⁽¹²¹⁾

a) Recém-nascido com até 48 horas de vida

Deve ser notificado todo recém-nascido nas primeiras 48 horas de vida que se enquadre em um ou mais dos seguintes critérios:

- **Critério antropométrico:** Circunferência craniana menor que -02 desvios-padrão, segundo a curva de InterGrowth, de acordo com a idade gestacional ao nascer e sexo **(ANEXO A)**.
- **Critério clínico:**
 - Desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face)
 - Malformação articular dos membros (artrogripose).
 - USG com padrão alterado durante a gestação. **(ANEXO B)**

b) Recém-nascido com até 48 horas de vida

Deve ser notificado todo recém-nascido nas primeiras 48 horas de vida que se enquadre em um ou mais dos seguintes critérios:

Critério antropométrico:

- Pré-termo: (idade gestacional menor que 37 semanas): circunferência craniana menor que -02 desvios-padrão, segundo a curva de crescimento da InterGrowth, de acordo com a idade e sexo.
- A termo ou pós-termo: (idade gestacional igual ou maior que 37 semanas): circunferência craniana menor que -02 desvios-padrão, segundo a tabela da OMS, de acordo com a idade e sexo. (**ANEXO A**)

Critério clínico:

- Desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face).
- Malformação articular dos membros (artrogripose).
- Observação da persistência de duas ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas (**ANEXO B**) quando não houver outra causa conhecida, independente do histórico materno.
- Duas ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas (Anexo II), mesmo não persistente, de mãe com histórico de suspeita/ confirmação de TORCHS+Zika durante a gestação.
- Alteração do crescimento/desenvolvimento neuropsicomotor (escala de Denver disponível na Caderneta da criança), sem causa definida, independentemente do histórico clínico de infecção na gestação.

Critério Laboratorial:

Criança com teste IgM positivo para Zika ou mãe IgG/IgM ou reação de cadeia de polimerase (PCR) positivos para Zika e filho(a) com critérios acima.

2.9 ZIKV e neuroimagem

Os achados de neuroimagem na Síndrome da Zika Congênita incluem atrofia cerebral, calcificações intracranianas especialmente sobre a substância branca, de lobos frontais, vasos caudados, cerebelo, ou ao redor dos ventrículos lateral e quarto, disgenesia de corpo caloso, vermia e tálamo, cisterna magna aumentada,

hemisférios cerebrais assimétricos, ventriculomegalia, deslocamento da linha média, alterações migratórias e padrão simplificado de giro.^(33,135,136)

No período pós-natal, a ultrassonografia transfontanela é o método de investigação inicial para o recém-nascido com perímetro cefálico igual ou inferior a dois desvio-padrão para a idade e sexo. A presença de qualquer anormalidade detectada pelo ultrassom transfontanela deve ser investigada com exames mais detalhados e de maior acurácia diagnóstica, tais como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética.

2.10 Diagnóstico laboratorial da Infecção do recém-nascido (RN)

Assim como acontece com outras infecções congênicas, o diagnóstico da infecção pelo ZIKV é difícil. O desenvolvimento de diagnósticos mais definitivos para identificação de indivíduos, gestantes e bebês infectados pelo ZIKV é uma prioridade no cenário mundial.

Embora ele possa ser isolado em cultura de tecidos, e várias espécimes como sangue, urina, sêmen, secreção vaginal e líquido, as abordagens atuais de diagnóstico dependem da metodologia usada e o momento da coleta. Técnica de biologia molecular através da amplificação do RNA viral (PCR de transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR) do vírus Zika) e pela detecção de anticorpos IgM (ELISA-Ensaio imunossorvente ligado a enzima) do soro do vírus Zika é o teste padrão-ouro. Se o líquido cefalorraquidiano (LCR) estiver disponível, teste LCR para o RNA do vírus Zika (via rRT-PCR), bem como IgM do vírus Zika também podem ser realizados.^(30,133,134,139,140)

ZIKV IgM é detectável no soro por pelo menos quatro dias após o início dos sintomas, mas pode não se tornar positivo até duas semanas. Não está claro por quanto tempo o ZIKV IgM persiste no soro, mas a experiência com outros *Flavivírus* sugere até seis meses. O teste sorológico, entretanto, tem limitações significativas, pois há considerável reatividade cruzada entre ZIKV e outros vírus, como dengue e chikungunya, endêmicos em uma distribuição geográfica semelhante à ZIKV.^(139,140)

A disponibilidade de testes para o diagnóstico laboratorial da infecção por Zika, tanto na fase aguda quanto posteriormente a essa, ainda é muito restrita. A dificuldade na confirmação ou exclusão da infecção ainda prejudica o entendimento

da história natural da doença e do conhecimento real da infecção por esse vírus, tanto em gestantes, quanto em crianças.

O CDC e o MS recomendam que todo recém-nascidos de mães com evidência laboratorial ou clínica de infecção pelo vírus Zika durante a gravidez ou recém-nascidos com achados clínicos ou de neuroimagem sugestivos de Síndrome Congênita do Zika e uma ligação epidemiológica materna que sugira possível transmissão (que inclui exposição paterna), independentemente dos resultados do teste materno do Zika vírus. O teste no RN deve incluir RT-PCR do vírus Zika do soro e da urina e Zika vírus IgM ELISA no soro. As amostras iniciais devem ser coletadas do bebê nos primeiros dois dias após o nascimento, se possível, para distinguir entre infecção congênita, perinatal e pós-natal. Testar o sangue do cordão umbilical é desencorajado porque pode produzir resultados falso-positivos.^(134,139,140)

Assim, muitos aspectos da virologia desta infecção ainda devem ser pesquisados e esclarecidos para uma melhor acurácia no diagnóstico laboratorial tanto da infecção materna e congênita por ZIKV.

2.11 Abordagem do recém-nascido ou criança com SZC

Através dessa epidemia vivenciada em nosso país e os achados de uma síndrome clínica, fez-se necessário o acompanhamento de diversos órgãos e sistemas que poderão estar comprometidos no período neonatal ou posterior a ele. Portanto, o MS recomenda que toda criança com suspeita de SZC deve realizar os seguintes exames:⁽¹²¹⁾

- O exame neurológico e monitoramento do DNPM com um e dois meses de vida na atenção primária e encaminhamento ao departamento de neurologia se quaisquer anormalidades;
- Exame oftalmológico abrangente realizado por um oftalmologista ao nascimento ou até um mês após o nascimento;
- Teste da resposta auditiva do tronco encefálico para avaliar a audição (BERA ou PEATE);
- Exames laboratoriais, incluindo hemograma completo e painel metabólico com testes de função hepática;

- Sorologias da mãe e do recém-nascido para descartar a possibilidade de outras infecções congênitas;
- Ultrassonografia transfontanela;
- Ecocardiograma transtorácico.

Os bebês infectados devem ser monitorados a outras características clínicas da Síndrome Congênita do Zika que podem se desenvolver ou piorar nos primeiros anos de vida por uma equipe multidisciplinar de especialistas. Além do encaminhamento para a estimulação precoce, fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional.

É indispensável a participação dos pais e familiares no programa para aquisição de orientações técnicas e criação do vínculo socioafetivo.

Infelizmente, o boletim epidemiológico de dezembro divulgado pelo Ministério da Saúde, revelam que apenas uma em cada sete (14%) crianças com anomalias por Zika recebeu o atendimento completo para a condição no Brasil em 2017. Esse serviço é fundamental para diminuir os impactos neurológicos causados pela doença. Esse atendimento inclui estimulação precoce, puericultura (61%) e atenção especializada (64%).⁽¹⁵⁾

Após três anos da epidemia, a evolução de crianças portadoras de microcefalia grave por Zika tem demonstrado moderado a grave comprometimento neurológico, acometimento de muitas estruturas cerebrais, relacionadas ao desenvolvimento e comportamento infantil, além de déficit nutricional e de crescimento associada a baixa visão central e periférica. Entretanto, muito pouco se sabe ainda das repercussões no eixo hipotalâmico-hipofisário dessas crianças infectadas.

2.12 Eixo Hipotalâmico-Hipofisário

2.12.1 Anatomia e Fisiologia

A principal ação endócrina do hipotálamo é o controle da função da hipófise anterior por meio de uma conexão hipotalâmico-hipofisária composta por axônios e vasos sanguíneos denominada haste hipofisária. O hipotálamo também é

responsável por mecanismos homeostáticos metabólicos essenciais, como o metabolismo da água e dos eletrólitos e a regulação do peso corporal, a ingestão de alimentos, o gasto de energia e o armazenamento de energia. Para realizar essas tarefas, o hipotálamo recebe mensagens aferentes de estruturas periféricas, como tecido adiposo, trato gastrointestinal, fígado e células pancreáticas e envia mensagens eferentes para os mesmos órgãos, bem como para os músculos, por sinais simpáticos e parassimpáticos. Outras importantes funções não-endócrinas do hipotálamo incluem regulação da temperatura corporal, do ciclo de sono e vigília, os ritmos circadianos e aspectos comportamentais e cognitivos, como expressão emocional e memória. Concentrações significativas dos hormônios hipotalâmicos geralmente não são detectadas na circulação sistêmica. Quando detectam-se concentrações mensuráveis desses hormônios no soro, a fonte é provavelmente secreção extra-hipotalâmica, geralmente gastrointestinais.^(43,141,142)

Os hormônios hipofisários, por sua vez, regulam a função da glândula alvo. Existem cinco eixos periféricos / órgãos específicos hipotalâmico-hipofisários (figura 3). Vários estudos imuno-histoquímicos localizaram as fontes de hormônios produzidos no hipotálamo. Muitas observações “*in vivo*” elucidaram como o hipotálamo mantém a homeostase dos vários eixos hormonais, incluindo os mecanismos de retroalimentação exercido pelos hormônios periféricos na hipófise e no hipotálamo.^(43,141,142)

A hipófise é constituída pela adenohipófise (lobo anterior) e pela neurohipófise (lobo posterior), que possuem origem embriológica distinta. O lobo anterior da hipófise é responsável pela produção e secreção de hormônios que afetam glândulas periféricas específicos. Ele está sob o controle do hipotálamo por meio de hormônio estimuladores, secretados pelo hipotálamo. Os mecanismos de retroalimentação integram a secreção de fatores hipotalâmicos, hormônios hipofisários e seus respectivos hormônios periféricos. Estímulos periféricos de uma ampla gama de fontes estimulam a modulação do controle neuro-hormonal da função hipofisária anterior, incluindo a produção e a secreção de hormônios hipofisários. Uma vez liberados na circulação periférica, as ações dos hormônios hipofisários resulta em efeitos sistêmicos específicos.^(43,141,142)

O lobo posterior da hipófise, também denominado de neuro-hipófise, é constituído por axônios de neurônios cujos corpos celulares estão no hipotálamo. A

hipófise posterior armazena e secreta a ocitocina e o hormônio antidiurético (ADH) – também chamado de vasopressina (AVP)(figura 6).

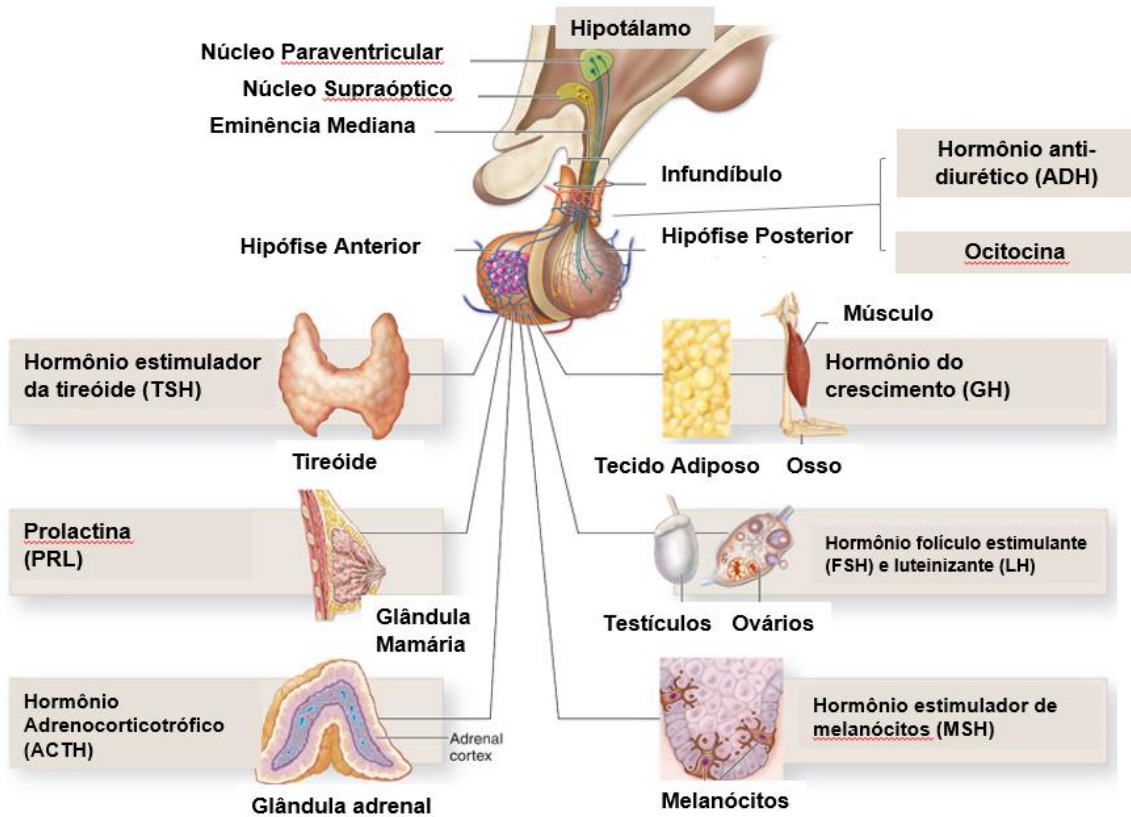


Figura 6 - Representação esquemática da região hipotalâmica-hipofisária demonstrando o controle do hipotálamo sobre a hipófise e a respectiva liberação dos hormônios da adenohipófise e da neurohipófise

Fonte: academic.kellogg.cc.mi.us/herbrandsonc/bio201

A estimulação do hipotálamo posterior também conhecido como “centro de vigília” leva ao estado de vigília e excitação. O ciclo normal do sono é regulado, em parte pelo núcleo supra quiasmático, que integra os estímulos da retina durante o dia e a secreção de melatonina na glândula pineal à noite. ^(43,141,142)

O espectro de doenças que podem afetar o hipotálamo é grande e lesões diferentes podem produzir sinais e sintomas idênticos de dano hipotalâmico e é raro encontrar uma lesão envolvendo apenas um núcleo ou um único trato.

2.12.2 Hipopituitarismo - Definição e Etiologia

A primeira descrição de hipopituitarismo foi feita em 1914, pelo médico alemão Dr. Morris Simmon. Ele é definido como a síndrome clínica resultante da deficiência de hormônios hipofisários. Essa deficiência pode ser total ou parcial. A deficiência de todos os da hipófise anterior é denominada pan-hipopituitarismo. Entretanto, alguns especialistas também definem como pan-hipopituitarismo quando existe deficiência de todos os hormônios da hipófise anterior associado a diabetes insípido central causado por deficiência de ADH.

A ocorrência de hipopituitarismo é rara, especialmente na faixa etária pediátrica. Estima-se que a taxa de incidência seja de 12 a 42 casos novos por milhão de pessoas ao ano. Entretanto, em pacientes com malformações cerebrais importantes, como os portadores de defeitos da linha média cerebral e pós-traumatismo cranioencefálico, a sua frequência se eleva.⁽¹⁴³⁻¹⁴⁷⁾

O hipopituitarismo pode ter origem genética, manifestando-se geralmente ao nascimento ou logo após. Pode ainda ser adquirido, sendo causado por infecções diversas do SNC, doenças neoplásicas ou doenças infiltrativas do SNC, irradiação ou traumatismo cranioencefálico. Nesses casos as manifestações clínicas iniciam-se mais tardiamente. O hipopituitarismo pode resultar da interrupção de qualquer etapa da produção, estimulação, secreção e regulação desses hormônios e pode ser transitório, como no trauma cerebral, recorrente ou permanente.⁽¹⁴³⁻¹⁴⁷⁾

A secreção fisiológica normal dos hormônios hipofisários depende do controle hipotalâmico da função hipofisária, do transporte de hormônios hipofisotróficos do hipotálamo para a hipófise via suprimento sanguíneo portal e do funcionamento normal das células secretoras dos hormônios hipofisários.⁽¹⁴³⁻¹⁴⁷⁾

No hipopituitarismo congênito, as manifestações clínicas geralmente se manifestam ao nascimento ou nos primeiros anos de vida. O hipopituitarismo congênito deve-se a alterações do desenvolvimento hipofisário e/ou hipotalâmico. Dentre as manifestações clínicas precoces, se destacam: hipoglicemia neonatal, icterícia neonatal prolongada, atraso da queda do coto umbilical, atraso do DNPM e letargia. Em meninos pode ocorrer micropênis e/ou criptorquidia.⁽¹⁴⁶⁾

No hipopituitarismo adquirido, as manifestações clínicas podem ocorrer em qualquer fase da vida, sendo esses casos geralmente decorrentes de lesões

orgânicas selares e/ou extra-selares (2). Essas lesões podem afetar a função hipofisária ou hipotalâmica e causar deficiência de um ou mais hormônios hipofisários. Assim, anormalidades estruturais podem levar a deficiências em um ou mais hormônios hipofisários. Estas e outras causas estruturais geralmente não são reversíveis. ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁷⁾

Em contraste, as causas genéticas ou congênitas podem ou não ter manifestações estruturais, podem causar falha de um ou mais hormônios hipofisários e não são reversíveis.

O desenvolvimento da glândula hipofisária depende da expressão de fatores de transcrição e moléculas de sinalização codificados por diversos genes, entre eles *SHH*, *GLI2*, *HESX1*, *PROP1*, *POU1F1*, *LHX3*, *LHX4*, *PITX1*, *OTX2*, *SOX2* e *SOX3*. Mutações deletérias em qualquer um desses fatores pode levar ao hipopituitarismo congênito, podendo ou não ocorrer associação com um espectro amplo de defeitos craniofaciais e da linha média cerebral e facial. ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁷⁾

A etiologia infecciosa do hipopituitarismo é bem conhecida na literatura. A maioria dos agentes infecciosos se dissemina por via hematogênica ou por extensão direta. Infecções bacterianas com formação de abscessos têm sido descritas, com uma variedade de patógenos ⁽¹⁴⁷⁾

Na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), o hipotálamo e a hipófise podem ser infectados diretamente com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou qualquer outro patógeno oportunista, como o citomegalovírus, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans* e *Toxoplasma gondii*. Mesmo na ausência de infecção hipofisária direta, anormalidades funcionais da hipófise são comuns em pacientes com AIDS, refletindo mudanças que acompanham a doença sistêmica grave. ⁽¹⁴⁸⁾

Uma ampla variedade de infecções virais causadoras de meningoencefalite pode ocasionalmente resultar em disfunção hipotalâmica hipofisária. Estudos têm demonstrado que o vírus da Influenza, enterovírus, Herpes Simplex e CMV são os mais envolvidos nesta disfunção hipofisária. Entretanto, a maioria são relatos de série de casos na população adulta, causados por provável invasão viral direta na hipófise, resultando em hipofisite viral e consequente atrofia do órgão. ^(147,149,150)

A deficiência endócrina mais comum no hipopituitarismo é a deficiência do hormônio de crescimento (GH). Ela pode ocorrer isoladamente ou associada a

deficiência de outros hormônios. A manifestação mais comum da deficiência do hormônio de crescimento (DGH) é a baixa velocidade de crescimento / baixa estatura que se torna detectável geralmente meses ou anos após o nascimento, mesmo nos casos de hipopituitarismo congênito.^(143,146)

Outras deficiências hormonais podem estar presentes desde o início ou ocorrer ao longo do tempo. Entre essas, estão a deficiência de ACTH, o diabetes insipidus e hipotireoidismo central. É razoável supor que a incidência e padrão de deficiências hormonais após infecções ou de malformações no SNC pode variar de acordo com o tipo de agente, a localização da lesão cerebral, bem como a gravidade da doença.^(43,146)

No período neonatal, pode ocorrer hipoglicemia, icterícia prolongada, atraso na queda do coto umbilical, micropênis e criptorquidia. As alterações clínicas mais frequentes, em crianças com hipopituitarismo, são a deficiência de crescimento e atraso na puberdade.^(43,146)

2.12.3 Diagnóstico do hipopituitarismo

O diagnóstico laboratorial de hipopituitarismo requer a avaliação da integridade dos vários hormônios secretados pela hipófise. Para sua avaliação, testes dinâmicos são necessários devido à característica pulsátil dos hormônios hipofisários, embora em outras, a avaliação basal do hormônio trófico hipofisário e do respectivo hormônio da glândula alvo é suficiente. A seleção do teste de estímulo apropriado pode diferir dependendo da idade do paciente.

Distinguir as respostas normais ao teste de estímulo, ou os níveis séricos basais normais daqueles dos pacientes com insuficiência hipofisária, também depende do estabelecimento de pontos de corte generalizáveis que podem ser aplicados à prática clínica. Uma grande variabilidade é inerente às várias metodologias empregadas pelos laboratórios para medir hormônios e estabelecer dados normativos. A variação inter-ensaio e intra-ensaio dos testes laboratoriais não é amplamente reconhecida, mas vários estudos de avaliação da qualidade demonstraram certas vulnerabilidades no uso generalizado de pontos de corte estabelecidos com uma técnica.^(151,152)

Deficiência de GH (DGH)

Crianças com DGH têm comprimento normal ao nascimento. A DGH se manifesta por diminuição da velocidade de crescimento, baixa estatura, atraso na erupção dentária, micropênis, hipoglicemia, aumento da adiposidade central. Na forma congênita, nascem com comprimento e peso normais, mas as medidas seriadas de altura e peso demonstraram uma falha no progresso normal a partir do final do primeiro ano de vida ou posteriormente. A altura tende a ser mais afetada do que o peso e elas parecem estar acima do peso para a altura, com propensão ao aumento da adiposidade central no abdômen e no tronco. A envergadura dos braços é normal e proporcionadas em relação às razões de segmentos superior e inferior. Quando a deficiência de GH é concomitante à deficiência de ACTH, as crianças podem apresentar hipoglicemia.^(43,151,153-155)

O diagnóstico de deficiência de GH em crianças é baseado principalmente pela presença de sinais auxológicos de falha de crescimento. A avaliação diagnóstica começa excluindo outras causas de falha de crescimento, como hipotireoidismo, doenças crônicas e distúrbios do esqueleto.^(43,151,153-155)

A demonstração da concentração sérica baixa de IGF-1 (fator de crescimento símile à insulina tipo 1) é uma ferramenta de triagem para a investigação do DGH. Além da dosagem de IGF1, a demonstração de concentrações baixas de IGFBP-3 (proteína ligadora tipo 3 do IGF1) e a demonstração de atraso na idade óssea, são um passo inicial no diagnóstico da DGH em crianças. A IGF-1 e IGFBP-3 refletem uma avaliação integrada da secreção de GH. Ao contrário da secreção pulsátil de GH, o IGF-1 e o IGFBP-3 têm meias-vidas relativamente longas no soro (12 e 16 horas, respectivamente). A dosagem de GH basal não apresenta sensibilidade satisfatória. Por outro lado, a demonstração de IGF1 baixa, isoladamente ou associada a IGFBP3 baixa, tem boa sensibilidade diagnóstica. Entretanto, sua especificidade diagnóstica é baixa.^(43,151,153-155)

Embora o IGF-1 e o IGFBP-3 sejam excelentes testes de triagem, existem limitações que impedem seu uso exclusivo. Os valores séricos de IGF-1 são baixos no início da vida, com uma sobreposição entre os pacientes com DGH e as crianças normais. A produção de IGF-1 é afetada pelo estado nutricional e pode não refletir com precisão a secreção de GH. As concentrações de IGF-1 também são afetados

por comorbidades como insuficiência renal, insuficiência hepática, diabetes e hipotireoidismo, limitando sua utilidade nesses contextos. Concentrações baixa de IGF-1 não distinguem entre a insensibilidade ao GH e a deficiência de GH. A IGFBP-3 é a principal proteína transportadora da família de proteínas de ligação a IGF. Os dados normativos para IGFBP-3 são menos relacionados à idade e, portanto, são um bom exame de triagem para crianças pequenas e bebês. As medições de IGF-1 e IGFBP-3 devem ser interpretadas em relação a dados normativos relacionados ao sexo e idade. ^(43,151,153-155)

Deficiência de ACTH

Um eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) intacto é refletido pela secreção normal de cortisol pelo córtex adrenal e, principalmente, pela capacidade de responder a situações de estresse aumentando a liberação de cortisol. A secreção de cortisol é pulsátil e segue um padrão diurno, com níveis séricos maiores no início da manhã e menores à tarde e noite, atingindo seu nadir entre 23 horas e meia-noite. Devido ao padrão de secreção pulsátil, há uma grande sobreposição nos níveis séricos de cortisol entre pacientes com insuficiência adrenal e função HPA intacta. É por essa razão que o teste dinâmico, seja com estimulação direta do córtex suprarrenal com ACTH sintético ou com hipoglicemia ou glucagon, é geralmente necessário para avaliar a função corticotrófica. ^(43,151,153-154)

A presença de insuficiência adrenal se manifesta por sinais e/ou sintomas de hipocortisolismo (fadiga, fraqueza, pressão arterial baixa, perda de peso, e hipoglicemia). Entretanto, na maioria dos pacientes com deficiência de ACTH, o quadro clínico é pouco evidente em situações de homeostase. O diagnóstico é confirmado por concentrações baixas de cortisol plasmático, seja em situação basal e/ou após teste de estímulo. ^(43,151,153,156,157)

Deficiência de TSH

Em lactentes e crianças, os sinais e sintomas são, em parte, diferentes dos que ocorrem em adultos. O hipotireoidismo pode ocorrer desde o início do hipopituitarismo, como nos casos congênitos ou pode surgir tardiamente. Nos casos

de deficiência mais grave, em lactentes, se não tratado precocemente, pode resultar em graves conseqüências sobre o desenvolvimento do SNC, com retardo do desenvolvimento moderado a intenso e, na infância, compromete o crescimento somático. Entretanto, na maioria dos pacientes com hipopituitarismo, as alterações clínicas são menos evidentes do que nos pacientes com defeitos na própria glândula tireodiana. Isso se deve, pelo menos em parte, a autonomia relativa que a tireoide possui, mesmo na ausência de TSH.

O diagnóstico de hipotireodismo central, seja por deficiência direta de TSH ou de TRH, é confirmado pela demonstração de concentrações baixas de tiroxina total (T4 total) ou livre (T4 livre), na presença de concentrações baixas ou na faixa normal de TSH.^(43,158)

Deficiência de ADH

Pacientes com deficiência de ADH apresentam diabetes insípido (DI). O diagnóstico do diabetes insípido central é baseado na história clínica de poliúria e polidipsia, sendo confirmado pela demonstração de osmolaridade urinária reduzida e osmolaridade plasmática elevada. Pacientes com DI podem ter hipernatremia, entretanto, se tiverem livre acesso a água, sua natremia geralmente é normal. Essas alterações laboratoriais podem estar presentes em situação basal, na qual o paciente tem acesso livre a água ou só serem evidenciadas quando o paciente é submetido à de privação hídrica ou teste de jejum hídrico. De modo geral, indivíduos normais apresentam osmolaridade urinária acima de 600 a 800 mOsm/kg e osmolaridade plasmática sempre entre 275 e 290 mOsm/kg. A demonstração de osmolaridade plasmática acima de 300 mOsm/kg com osmolaridade urinária abaixo desse ponto de corte confirma o diagnóstico de DI. Existem situações de deficiência parcial de ADH. Nesse caso, os pacientes podem concentrar parcialmente a urina, atingindo osmolaridade urinária entre 300 e 600 mOsm/kg.^(43,159,160)

Uma vez confirmada a presença de DI, a diferenciação entre central (deficiência de ADH) e periférico (resistência ao ADH) é avaliada pela resposta da concentração urinária após a administração de ADH sintético, usualmente a desmopressina (dDAVP) por via intra-nasal. Se houver aumento significativo (> que

50% do basal) na osmolaridade urinária, o diagnóstico de DI central está confirmado.^(43,159,160)

Deficiência de Prolactina

A deficiência de prolactina é pouco diagnosticada, sendo por isso considerada mais rara. De modo geral, não há sintomas ou sinais, exceto a incapacidade de lactar no período pós-parto. A dosagem de prolactina é realizada mais comumente para avaliação da hipersecreção do que no estudo da insuficiência hipofisária. A prolactina é a mais resistente dos hormônios hipofisários anteriores aos danos locais, e geralmente permanece normal ou levemente elevada no quadro de outras deficiências de hormônios hipofisários anteriores.⁽⁴³⁾

Deficiência de gonadotrofinas (LH e FSH)

A frequência relativamente baixa do diagnóstico de hipogonadismo relatada em muitas séries de pacientes pediátricos com hipopituitarismo talvez reflita a dificuldade do diagnóstico em crianças. À exceção dos primeiros meses de vida, período em que o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal está ativo na fase conhecida com mini-puberdade, durante a infância este eixo está normalmente pouco ativo e as concentrações de seus hormônios são baixas, não existindo nenhum teste laboratorial com sensibilidade e especificidade diagnósticas nessa faixa etária. Em recém-nascidos e lactentes, a presença de micropênis e criptorquidia sugere o diagnóstico, que é confirmado pela presença de concentração baixa de testosterona até cerca de 4 a 6 meses de vida. Depois dessa idade, e em qualquer idade em meninas pré-puberais, o diagnóstico não pode ser confirmado.⁽⁴³⁾

2.12.4 Tratamento do Hipopituitarismo

Parece existir relação direta entre as deficiências endócrinas e a gravidade das malformações cerebrais ou destruição do tecido cerebral. É muito importante que essas deficiências endócrinas sejam reconhecidas e tratadas o mais precocemente possível após o nascimento para se evitar que o DNPM e o

crescimento sejam ainda mais comprometidos. Além disso, algumas complicações do hipopituitarismo, como insuficiência adrenal e alterações da natremia são potencialmente graves e podem levar ao óbito.

O tratamento do hipopituitarismo é direcionado para a remoção da causa subjacente, se possível, com potencial de recuperação da função hipofisária normal e reposição de hormônios deficientes. A reposição hormonal da insuficiência hipofisária geralmente é realizada pela reposição do hormônio secretado pela glândula alvo.⁽¹⁵¹⁾

2.12.5 Hipopituitarismo e ZIKV

Considerando a capacidade do ZIKV de causar lesões no SNC e interromper o desenvolvimento do feto, seus efeitos sobre o crescimento e o desenvolvimento das crianças exigem urgentemente uma investigação.

É sabido que a Síndrome da Zika Congênita é uma doença recentemente reconhecida e que existem muitas lacunas do conhecimento a serem preenchidas. Provavelmente, o espectro real das anormalidades decorrentes dessa síndrome devem aumentar gradualmente à medida que os estudos clínicos avançarem.

Entre essas lacunas do conhecimento e, possivelmente com repercussões clínicas importantes para as crianças afetadas, o presente projeto abordou especificamente as possíveis repercussões endócrinas do eixo hipotalâmico-hipofisário. Não identificamos estudos publicados na literatura médica sobre a associação entre deficiências hormonais hipotálamo-hipofisária e o ZIKV. Apenas um artigo experimental publicado recentemente (2018), *Wu et al*⁽¹⁶¹⁾, relataram que a infecção por ZIKV em filhotes de ratos provoca danos hipotalâmicos e disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário, apresentando deficiências multi-hormonais e resultando em atraso de crescimento irreversível e comprometimento da memória durante a vida adulta.

O presente estudo avaliou as características clínicas, epidemiológicas e hormonais de crianças com a Síndrome Congênita do ZIKV, o que possibilitaria iniciar a reposição dos hormônios deficientes e com isso melhorar o desenvolvimento pômbero-estatural e neurológico dessas crianças acometidas pela infecção viral.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Descrever o perfil hormonal do eixo hipotálamo-hipofisário em crianças com microcefalia e/ou malformações cerebrais secundárias à Síndrome da Zika congênita (SZC).

3.2 Objetivos Secundários

1 - Descrever o perfil clínico-epidemiológico das mães expostas à infecção pelo Zika vírus durante a gestação e deste grupo de crianças.

2 - Relatar as alterações neurológicas e de neuroimagem das crianças com microcefalia e/ou malformações cerebrais secundárias à Síndrome da Zika congênita (SZC).

3 - Comparar e correlacionar a população de crianças com microcefalia grave e não-grave.

4 – Descrever o perfil pondero-estatural desse grupo.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Estudo descritivo, observacional e transversal.

4.2 Local do estudo

Ambulatórios de Infecções Congênitas do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES) e de Microcefalia do Hospital Central Roberto Santos (HCRS), referências estaduais para microcefalia, localizados na cidade de Salvador, estado da Bahia, região Nordeste do Brasil.

4.3 Seleção da amostra

4.3.1 População acessível

Entre janeiro de 2015 a dezembro de 2018, todos os indivíduos com suspeita de microcefalia ou alterações de imagem sugestivas da síndrome da Zika congênita (SZC), segundo definição do Ministério da Saúde, 2016, acompanhados em ambos os ambulatórios, que preenchiam os critérios de seleção, foram convidados para participar do estudo.

4.3.2 População alvo

Crianças nascidas no surto de Zika, a partir de agosto de 2015 a dezembro de 2017. Cento e onze indivíduos foram admitidos nos ambulatórios com diagnóstico de microcefalia e/ou malformação cerebral provavelmente secundárias à infecção congênita pelo Zika vírus. Destes, oitenta atenderam aos critérios de inclusão do estudo.

Todos os cuidadores dos pacientes consentiram com a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Apêndice A**), conforme resolução

No. 466/12 do CNS – Conselho Nacional de Saúde (Número do Parecer: 2.260.125).

O protocolo foi realizado conforme aspectos éticos de acordo com as normas vigentes, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Roberto Santos e do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES) disponível na Plataforma Brasil (CAAE 67653817.1.0000.5544). **(Anexo E)**.

4.3.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídas crianças que preenchiam a definição de infecção congênita pelo vírus Zika do Ministério da Saúde (MS) do ano de 2016, até a idade de três anos, nascidas durante o surto de Zika no Brasil, entre os anos de 2015 e 2017, em Salvador ou provenientes de outras cidades do estado da Bahia, cujo responsável aceitou participar do estudo e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Apêndice A**).

A definição de Infecção congênita pelo vírus Zika foi aquela adotada pelo Ministério da Saúde em 2016: “recém-nascido ou criança que, após as primeiras 48 horas de vida, se enquadre em um ou mais dos seguintes critérios”⁽⁸²⁾

4.3.3.1 Critério antropométrico

A idade gestacional dos pacientes foi classificada em:

- Pré-termo (idade gestacional menor que 37 semanas): circunferência craniana menor que dois desvios-padrão, segundo a curva de crescimento da InterGrowth, de acordo com a idade gestacional e sexo;

- A termo ou pós-termo (idade gestacional igual ou maior que 37 semanas): circunferência craniana menor que dois desvios-padrão, segundo a tabela de OMS, de acordo com a idade gestacional e sexo.

Portanto, microcefalia não-grave foi definida como uma circunferência da cabeça (PC) de dois desvios-padrão (DP) abaixo da média para idade, sexo, e idade gestacional ao nascimento. Microcefalia grave foi diagnosticada quando a PC era três desvios- padrão abaixo da média para sexo, idade e etnia.

4.3.3.2 Critério clínico

- Desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face);
- Malformação articular dos membros (artrogripose);
- Observação da persistência de duas (2) ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas (Apêndice B) quando não houver outra causa conhecida, independente do histórico materno;
- Duas (2) ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas (Apêndice B), mesmo não persistente, de mãe com histórico de suspeita/confirmação de TORCHS+Zika durante a gestação;
 - Alteração do crescimento/desenvolvimento neuropsicomotor (escala de Denver) disponível na caderneta da criança), sem causa definida, independentemente do histórico clínico de infecção na gestação.
- Se o perímetro cefálico apresente qualquer desaceleração do PC que o coloque abaixo de dois desvios-padrão para idade e sexo, pela curva da OMS ou Intergrowth, deve-se levantar a suspeita de microcefalia, bem como proceder com a investigação e acompanhamento da criança.

4.3.3.3 Critério laboratorial

Criança com teste IgM positivo para zika ou mãe IgG/IgM ou reação de cadeia de polimerase (PCR) positivos para Zika e filho(a) com critérios acima.

4.3.4 Critérios de Exclusão

- Caso notificado de recém-nascido que não foi enquadrado em nenhuma das categorias acima;
- Microcefalia sem alterações comumente relacionadas à infecção congênita observadas por qualquer método de imagem;
- Sinais sugestivos de síndrome genética;

- Crianças que apresentavam complicações graves relacionadas à prematuridade ou asfixia perinatal;
- PIG simétrico sem presença de alterações do SNC;
- Diagnóstico prévio de meningite/ventriculite ou qualquer infecção do SNC.

4.3.5 Coleta das variáveis: Avaliação clínica

Todos os dados foram registrados em formulários pré-definidos do estudo (**Apêndice B - fichário**). As crianças foram acompanhadas prospectivamente a partir da inclusão no estudo e examinadas a cada 2/3 meses por uma equipe multidisciplinar, formado pelas seguintes especialidades: infectologia pediátrica, neuropediatra, fonoaudiólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, dentista e oftalmologista.

As variáveis pesquisadas foram: dados clínicos-epidemiológicos maternos e da criança (**Anexo D**), sorologias materna e da criança para Zika, dengue, citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, VDRL, HIV durante o pré-natal, avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) através da avaliação clínica da neuropediatra.

O exame físico foi realizado em todas as crianças e em todas as consultas ambulatoriais: dados antropométricos (peso, estatura, perímetro cefálico pelo escore Z do peso e do comprimento ao nascimento de acordo com *Usher e McLean*,¹⁶² escore Z do peso e da estatura no momento do diagnóstico de acordo com as referências do *Centers for Disease Control and Prevention* (<http://www.cdc.gov/>), escore Z da estatura alvo e exame neurológico.

O peso foi avaliado em uma balança digital pediátrica da marca “*Welmy*” (classe III), de precisão, calibrada e tipo plataforma e o comprimento por um estadiômetro horizontal ou régua antropométrica de madeira infantil (100cm da marca Indaia), onde as crianças que não permaneceram na posição ortostática sem auxílio foram avaliados pela diferença de peso do conjunto (peso adulto mais peso da criança menos peso adulto). O perímetro cefálico (PC) foi medido através de uma fita métrica inelástica a altura dos arcos supra-orbitais anteriormente e na maior proeminência do osso occipital posteriormente.

O desenvolvimento cognitivo e motor foi avaliado por uma neuropediatra. A avaliação dos marcos do neurodesenvolvimento foi realizada considerando o marco parâmetros esperados para a idade da criança.

Os sinais clínicos sugestivos de hipopituitarismo foram pesquisados desde o nascimento até o término da pesquisa (**Anexo D**). Entre esses sinais destacam-se:

- Hipogonadismo: tamanho peniano reduzido (micropênis) e criptorquidia uni ou bilateral;
- Hipotireoidismo: icterícia prolongada, hérnia umbilical, hipotonia, sucção débil, fontanelas amplas, atraso na queda do coto umbilical (>15dias), macroglossia, baixo ganho ponderal, atraso no fechamento das fontanelas;
- Insuficiência adrenal: hipoglicemia neonatal, icterícia prolongada, crise convulsiva associada à hipoglicemia, baixo ganho ponderal;
- Diabetes Insípido: poliúria suspeita ou confirmada pelo balanço hídrico de 12 ou 24h (>100 ml/m²/dia nos primeiros dois anos de vida e > 50 ml/m²/dia após os dois anos de idade), hipertermia ou febre e/ou hipernatremia de origem inexplicada.

4.3.6 Coleta das variáveis: Exames Gerais e de Imagem

Os exames gerais e de imagem foram pesquisados, segundo o protocolo da Síndrome da Zika Congênita, publicado em 2016 pelo MS.⁽¹²¹⁾ Esses exames foram realizados nos hospitais do estudo (HRS e HUPES) ou outros serviços de saúde (**Anexo D**).

- Avaliação auditiva através do BERA ou PEATE (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico);
- Exame oftalmológico através do mapeamento de retina, fundoscopia e a avaliação dos nervos ópticos no ambulatório de Oftalmologia de ambos os hospitais e na instituição de referência para baixa visão em Salvador, Instituto dos cegos;
- Ecocardiograma transtorácico;
- USG transfontanela e de abdome total;
- TC ou RMN de crânio.

A realização da RMN da sela túrcica para avaliar o eixo hipotalâmico-hipofisário dessas crianças não foi permitida pelo CEP de ambos hospitais, exceto se fosse diagnosticado alguma deficiência hormonal ou se apresentassem sinais e sintomas clínicos sugestivos de hipopituitarismo durante o estudo.

4.3.7 Avaliação Endócrina

A avaliação endócrina foi realizada em crianças com idade acima de seis meses de vida. Todos os exames sanguíneos e hormonais, à exceção da osmolaridade plasmática e urinária, foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da APAE-Salvador, laboratório de referência na área de endocrinologia (**Anexo C**).

A dosagem de osmolaridade plasmática e urinária foi realizada no Laboratório de Endocrinologia, Setor de Imunoensaios, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

As amostras de cerca de 5 ml de sangue foram coletadas em tubos sem anticoagulante, com ou sem gel, para posterior separação do soro. Essas amostras foram centrifugadas até 30 minutos após a coleta, aliquotadas e resfriadas a temperatura -20°C logo em seguida, sendo estocadas até as dosagens laboratoriais. A dosagem dos hormônios foi realizada por ensaios Imunoquimioluminométrico (IQMA) ou por eletroquimioluminométrico (EQMA). A dosagem da osmolaridade plasmática e urinária foi realizada pelo método do abaixamento do ponto de congelamento da água em micro-osmômetro (**Anexo C**).

Foram avaliadas também as concentrações de glicemia, sódio e potássio. O diagnóstico de hipopituitarismo foi investigado por dosagens basais e/ou testes laboratoriais clássicos utilizados no diagnóstico de deficiências hormonais, como descritos a seguir:

Deficiência de GH (DGH)

A estatura ou desaceleração do crescimento foram avaliados e seu crescimento acompanhado por meio de curvas de crescimento da OMS.

A concentração de IGF-1 e de IGFBP3 foram dosados por IQMA. Foram considerados reduzidos, concentrações de IGF1 e de IGFBP3 menores que dois

desvios-padrão da média para a idade. Em pacientes com ambos, IGF1 e IGFBP3 reduzidos, a investigação adicional com testes de estímulo da secreção de GH, utilizando a clonidina ou glucagon foi indicada. Picos de GH menores que 5 ng/mL foram considerados diagnósticos de DGH.

Deficiência de ADH

O diagnóstico de diabetes insípido foi suspeitado pela clínica de poliúria e polidipsia. A confirmação necessitou da demonstração de osmolaridade urinária reduzida e osmolaridade plasmática elevada. Nos casos duvidosos foi realizado o teste do jejum hídrico, com dosagem de osmolaridade plasmática e urinária antes e imediatamente após de um jejum hídrico de 2 horas. A osmolaridade plasmática e urinária foram determinadas em amostras de 50 uL pelo método de abaixamento do ponto de congelamento da água em micro-osmômetro (Advanced Instruments, INC.). Tanto em situação basal como sob teste de restrição hídrica, o diagnóstico foi confirmado quando a osmolalidade urinária estivesse abaixo de 300 mOsm/kg acompanhada de osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg. A presença de hipernatremia foi considerada um dado laboratorial adicional no diagnóstico de DI.

Deficiência de ACTH

A presença de insuficiência adrenal foi avaliada pela presença de sinais e/ou sintomas de hipocortisolismo e confirmada por concentrações de cortisol plasmático: basal e após teste de estímulo com glucagon. O cortisol sérico foi dosado por IQMA. Concentrações basais inferiores a 5 mcg/dL, na ausência de uso de glicocorticóides exógenos pelo paciente confirmaram o diagnóstico. Se o cortisol plasmático basal estivesse entre 5 e 14 mcg/dL, avaliou-se a necessidade de teste de estímulo farmacológico específico. Após esse estímulo, pico (resposta máxima) de cortisol inferiores a 20 mcg/dL confirmaram o diagnóstico. O ACTH plasmático foi dosado por EQMA. Na presença de cortisol basal menor que 5 mcg/dL, uma dosagem de ACTH plasmático foi realizada concomitantemente. Concentrações abaixo ou no limite inferior da normalidade de ACTH (7 a 63 pg/mL), na presença de cortisol basal reduzido, sugeriu esse diagnóstico.

Deficiência de TSH

A função tireoidiana foi avaliada pela medida das concentrações basais de tiroxina livre (T4L) e do TSH, ambos avaliados por IQMA. O valor mínimo detectável de T4L foi 0,25 ng/mL. Resultados de T4L inferiores aos valores de referência (0,54 a 1,43 ng/dL) na presença de concentrações normais ou reduzidas de TSH (valor de referência: 1 a 6,6 mIU/L) foram considerados diagnóstico de hipotireodismo central.

Deficiência de LH e FSH

Hipogonadismo não foi investigado do ponto de vista laboratorial devido à faixa etária pré-pubere de toda a amostra estudada.

Deficiência de Prolactina

O diagnóstico da deficiência de prolactina foi realizado pelas dosagens basais de prolactina. A prolactina foi dosagem por IQMA. O limite de detecção foi de 0,25 a 200 g/mL. Concentrações inferiores a 2,6 ng/mL confirmava esse diagnóstico.

Análise Estatística

As análises descritivas foram expressas através da média, mediana, desvio-padrão e intervalo interquartil e testes de associação usando Qui-quadrado ou Teste Qui-Quadrado, exato de Fisher entre variáveis categóricas e Teste de Mann-Whitney para identificar associação entre variáveis categóricas e numéricas. As análises foram realizadas no software SPSS, versão 21 e testes de associação com p-valor menor que 0,05 foram considerados significativos estatisticamente.

Aspectos éticos

Esse estudo foi submetido a análise do Comitês de Ética e Pesquisa da EBMSp, do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES) e do Hospital Roberto Santos e autorização das Instituições participantes. Todos os responsáveis pelos menores de idade assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Apêndice A**).

5 RESULTADOS

A amostra constituiu de 81 crianças e apenas uma criança foi excluída por motivo de óbito, ficando ao final 80 crianças.

I. Características clínico-epidemiológicas maternas

A análise descritiva das características clínico-epidemiológicas maternas está apresentadas na **tabela 1**. A mediana de idade materna no momento do parto foi de 26 anos e 47,5% eram solteiras. Mais da metade dessas mães (53,8%) eram primigestas e apenas oito tinham mais de quatro gestações pregressas.

Em relação à escolaridade, 71,4% tinham apenas o ensino médio e só cinco mulheres (6,5%) tinham curso superior. Desta amostra, 40% eram provenientes do interior/zona rural do estado da Bahia. As mães receberam cuidados pré-natais em 54,5% casos.

Com relação ao uso de drogas durante a gestação, apenas 6,3% fumaram, 8,8% usaram álcool e 2,5% relataram uso de maconha e/ou cocaína durante a gestação. Das 80 famílias analisadas, apenas duas tinham história de consanguinidade e três de microcefalia na família por outras causas (duas de origem genética) e a outra de causa desconhecida. A grande maioria das mães não fez uso de ácido fólico antes ou durante a gestação.

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas das 80 mães das crianças com provável Síndrome da Zika Congênita (SZC)

Características	Pacientes avaliados(n)	n (%)
Idade materna na parição (anos)*	77	26 (20-31)
Estado civil	80	
Casada ou união estável		42 (52,5)
Solteira		38 (47,5)
Escolaridade	77	
Fundamental		17 (22,1)
Ensino Médio		55 (71,4)
Superior		5 (6,5)
Nº de gestações		
≤3		72 (90,1)
>3		8 (9,9)
Local de domicílio	80	
Interior		32 (40,0)
Capital/região metropolitana		48 (60,0)
Nº consultas pré-natal	80	
≤7		36 (45,5)
>7		43 (54,5)
Tabagismo na gestação	80	5 (6,3)
Etilismo na gestação	80	7 (8,8)
Uso de drogas na gestação	80	2 (2,5)
Uso de ácido fólico na gestação	78	3 (3,8)
Uso de medicações na gestação	80	21 (26,3)
Pais consanguíneos	80	2 (2,5)
Casos de microcefalia/Síndrome genética na família	80	3 (3,8)
Febre durante a gestação	79	40 (50,6)
Exantema durante a gestação	79	57 (72,2)
Artralgia	79	35 (44,9)
Prurido	78	42 (53,8)
Conjuntivite	78	16 (20,5)
Mialgia	78	26 (33,3)
Sintomas materno de Zika na gestação	78	59 (75,6)
Mês gestacional dos sintomas	63	
≤1º trimestre		43 (71,7)
>1º trimestre		20 (28,3)
Parceiro teve este quadro semelhante de exantema/febrec	78	10 (12,8)
Tipo de parto	80	
Normal		40 (50,0)
Cesárea		40 (50,0)

Os sintomas maternos sugestivos de arbovirose durante a gestação foram, por ordem decrescente: exantema (72,2%), prurido (53,8%), febre (50,6%), artralgia (44,9%), mialgia (33,3%) e conjuntivite (20,5%). A sintomatologia de doença sugestiva de Zika durante a gestação foi presente em 75,6%. Em 71,7% dos casos, as mães apresentaram esses sintomas até o final do 1º trimestre. Em relação ao tipo de parto, 50% das mulheres tiveram parto cesárea, sendo que 17 (42,5%) foram da capital. Quando questionadas sobre a presença de sintomas nos parceiros sexuais, 12,8% das mães confirmaram sintomatologia semelhante antes ou concomitante ao quadro clínico.

II. Características clínico-epidemiológicas das crianças

As características dos lactentes estudados estão na **tabela 2**. A mediana da idade dessas crianças foi de 37 meses e 49 (61,3%) eram do sexo feminino. O diagnóstico de microcefalia fetal foi realizado especialmente no 2º trimestre das gestações 30 (38%), seguido do 3º trimestre 21 (26,6%), ao nascimento 15 (19%) e no 1º trimestre 13 (16,5%). Com relação aos dados do nascimento, 59 (81,9%) da amostra nasceu a termo em relação à idade gestacional e 13 (18,1%) foram considerados pré-termos (< 37 semanas), pela classificação de Capurro. A medida do peso foi de 2.774g, não sendo observado nenhum recém-nascido com peso menor de 2.000g. Cinquenta por cento dos pacientes avaliados tem entre 44-48cm e a mediana do PC foi de 29cm (27,8-31) ao nascimento. Nesta coorte de 80 crianças com diagnóstico provável da Síndrome da Zika Congênita, 76 tiveram diagnóstico de microcefalia pelo critério do Intergrowth21, ou seja, perímetro cefálico ao nascimento menor de dois desvio-padrão. Destas 76 crianças com microcefalia, 40 crianças (56%) tinham microcefalia grave, considerada PC ao nascer menor de três desvio-padrão. As quatro crianças que não tinham referências do PC ao nascimento eram provenientes do interior/zona rural do estado. Com relação a necessidade de reanimação neonatal, apenas 2 (2,6%) dessas crianças tiveram história de asfixia neonatal. O Apgar do 5º minuto de vida igual ou acima de 7 foi presente em 82,5% dos casos.

Tabela 2 - Características clínico-epidemiológicas das 80 crianças com provável Síndrome da Zika Congênita (SZC)

Características	Pacientes avaliados (n)	n (%)
Sexo		
Feminino		49 (61,3)
Masculino		31(38,8)
Deteção da microcefalia ou outra malformação gestacional (trimestre)		
	79	
1º trimestre		13 (16,5)
2º trimestre		30 (38,0)
3º trimestre		21 (26,6)
Ao nascer		15 (19,0)
Idade (meses)*	80	37 (36-38)
Idade gestacional do RN (semanas)*	72	39 (38-40)
Idade gestacional do RN (classificação)	72	
Pré-termo (<37 sem de gestação)*		13 (18,1)
A termo (IG entre 37 e 41 sem e 6d)		59 (81,9)
Peso(g)*	79	2774 (2252-3032)
Estatura (cm)*	67	46,0 (44,0-48,0)
Perímetro cefálico (cm)*	76	29,0 (27,8-31,0)
Intergrowth-2desvio padrão	73	75 (98,7)
Intergrowth-3desvio padrão	73	40 (54,8)
Reanimação neonatal	78	2 (2,6)
Apgar 5 min ≥ 7	80	66 (82,5)
Diagnóstico		
	80	
Critério antropométrico e clínico		55 (68,8)
Critério antropométrico, clínico e laboratorial		25 (31,3)
Fundoscopia alterada	77	43 (55,8)
Alterações oftalmológicas		
	80	
Atrofia macular		9 (23,1)
Alteração na retina		3 (7,7)
Alteração no nervo óptico		10 (25,6)
Mais de 2 alterações		4 (10,3)
Atrofia macular/Alteração na retina		6 (15,4)
Atrofia macular		4 (10,3)
Alteração na retina/Alteração no nervo óptico		1 (2,6)
Catarata congênita		2 (5,1)
Bera ou Peate alterados	58	12 (25,8)
Desproporção faciocranial, cavalgamento de suturas, excesso de pele occipital	80	70 (87,5)
Malformação osteoarticular (artrogripose/pés tortos)	80	18 (22,5)
Ecocardiograma (alterações)	56	11 (19,6)

* Peso, estatura e perímetro cefálico apresentados em medianas e intervalos interquartis.

Segundo a definição da Síndrome da Zika Congênita pelos critérios do Ministério da Saúde, publicados em 2017, 55 (68,8%) crianças foram classificadas pelo critério clínico e antropométrico, 25 (31,3%) pelos dois critérios anteriores e laboratorial e apenas 3 (3,8%) pelo critério clínico, isoladamente.

Quando analisamos as alterações clínicas presentes na Síndrome da Zika Congênita, as alterações oftalmológicas (**Tabela 2**) estiveram presentes em 43 (55,8%) da amostra, sendo as alterações do nervo óptico 10 (25,6%), macular e de retina, as mais frequentes. A presença de contratatura articular ou artrogripose e/ou pés tortos congênitos esteve presente em dezoito crianças (22,5%) (**Tabela 2**).

Das 80 crianças avaliadas, 22 (28,9%) não fizeram o exame audiológico (PEATE ou BERA), 42 (55,3%) tiveram exame normal e 12 (25,8%) tiveram alteração no exame. O USG de abdome total foi realizado em 59 (73,7%) crianças. Só foram observadas alterações em 3 crianças (4,9%): hepatomegalia (n=2) e cisto hepático (n=1). O ecocardiograma transtorácico foi realizado em 67,5% da população ao nascimento ou durante o estudo e 11 (19,6%) tinham anormalidades cardíacas, sendo a comunicação inter-atrial *ostium secundum* (CIA), a mais frequente (**Tabela 2**).

As alterações da neuroimagem (**Tabela 3**), foram avaliadas por USG transfontanela em 65 (83,3%) casos, TC de crânio em 68 (88,3%) e apenas cinco pacientes realizaram a RMN cranioencefálica. Neste estudo, as seguintes mudanças na morfologia cerebral foram observadas na tomografia de crânio realizada ao nascimento ou durante o estudo em 68 crianças, as principais anormalidades de neuroimagem são: calcificações 60 (88,3%), hipoplasia/agenesia do corpo caloso 28 (41,8%), alteração cerebelar/hipoplasia 17 (25,4%), alteração da migração, paquigiria/lisencefalia 39 (58,2%), atrofia cerebral (65,7%), e hidrocefalia 11 (16,7%) ventriculomegalia 46 (68,7%). O local das calcificações intra-cerebrais mais frequentes, isoladamente, foi na junção cortical-subcortical em 28,3%, periventricular (15,1%) e nos núcleos da base (11,3%). Entretanto, 36% dos pacientes tinham calcificações localizadas em mais de três locais anatômicos cerebrais.

Tabela 3 - Alterações de neuroimagem das 80 crianças com provável Síndrome da Zika Congênita (SZC)

Características	Pacientes avaliados (n)	n (%)
Tomografia computadorizada (TC) de crânio		
Calcificações	68	60 (88,2)
Agenesia/disgenesia corpo caloso	67	28 (41,8)
Atrofia/hipoplasia cerebelar	67	17 (25,4)
Lisencefalia /alteração da migração (paquigiria)	67	39 (58,2)
Atrofia cerebral	67	44 (65,7)
Hidrocefalia/hidrancefalia	66	11 (16,7)
Ventriculomegalia	67	46 (68,7)

No que se refere as alterações neurológicas (**tabela 4**), apenas oito crianças (10%) apresentaram crises convulsivas ao nascimento, entretanto, 72,5% desta amostra apresentou quadro de crises convulsivas no 1º ano de vida e a mediana de idade do início das crises convulsivas foi de quatro meses de vida. A apresentação das crises convulsivas foi mais frequente na forma de espasmos em 55%, generalizada em 23,3% e focal em 13,3% dos casos. Alguns pacientes apresentaram dois tipos de crises convulsivas, generalizada com presença de espasmos em 5% e generalizada e focal em apenas duas crianças. O diagnóstico de epilepsia na população foi confirmado em 70,1%. Resultados do eletroencefalograma (EEG) foram disponíveis em 52. Destes 82,7% apresentaram desorganização da atividade cerebral. O tipo de atividade epileptiforme foi focal em 61,8%, multifocal em 20,6% e generalizada em 11,8% dos casos. Em algum momento durante o seguimento, em 71,8% desses pacientes foi necessária a introdução de anticonvulsivantes.

Tabela 4 - Alterações neurológicas das crianças com provável SZC

Características	Pacientes avaliados (n)	n (%)
Convulsão neonatal	80	8 (10)
Convulsões no 1o ano de vida	80	58 (72,5)
Tipo das convulsões	58	
Focal		6 (13,3)
Generalizada		14 (23,3)
Espasmos		33 (55,0)
Generalizada e espasmos		3 (5,0)
Generalizada e focal		2 (3,4)
Idade do início das convulsões (meses)*	50	4 (3-7)
EEG Hipsarritmia/desorganização de atividade cerebral	52	43 (82,7)
Atividade epileptiforme	58	39 (67,2)
Tipo da atividade epileptiforme	34	
Generalizada		4 (11,8)
Focal		21 (61,8)
Multifocal		7 (20,6)
Generalizada/focal		1 (2,9)
Generalizada/multifocal		1 (2,9)
Diagnóstico de epilepsia	77	54 (70,1)
Uso de anticonvulsivantes	78	56(71,8)

*Apresentados em medianas e intervalos interquartis

Durante o seguimento desses pacientes, foi observado importante acometimento do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), (**Tabela 5**) especialmente motor 74 (94,9%) e de linguagem 73 (93,6%). Das 77 crianças que tinham informações do padrão da deglutição de alimentos e/ou líquidos, vinte e duas (28,6%) tiveram algum grau de déficit de deglutição avaliada pela fonoaudióloga e dez crianças (13%) evoluíram com necessidade de realização de gastrostomia com funduplicatura. De acordo com o relato das mães e a observação dos seus pediatras e nutrólogos, 42,3% dessas crianças tiveram dificuldade em ganhar peso. Nos primeiros seis meses de vida dessas crianças, foi constatado pelos familiares, a presença de irritabilidade e choro incontrolável em mais da metade da população (55,1%), porém, com o crescimento esses sintomas iam diminuindo e/ou desaparecendo. Distúrbio do sono na forma de dificuldade em dormir esteve presente em 48,8% dos pacientes (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Evolução das crianças com Síndrome da Zika Congênita

Características	Pacientes avaliados(n=78)	n (%)
DNPM* atrasado-motor fino		74 (94,9)
DNPM atrasado-linguagem		73 (93,6)
DNPM atrasado-motor grosso		73 (93,6)
DNPM social		73 (93,6)
Distúrbio de deglutição	77	22 (28,6)
Dificuldade de ganho de peso		33 (42,3)
Irritabilidade/Choro incontrollável		43 (55,1)
Distúrbio de sono		39 (48,8)

*DNPM=Desenvolvimento neuro-psicomotor

Manifestações clínicas sugestivas de hipopituitarismo no período neonatal ou durante o seguimento do estudo foram pouco frequentes. Foi avaliado hipoglicemia neonatal, macroglossia, hérnia umbilical e micropênis, mas nenhuma criança apresentou tais características. Apenas uma criança apresentou icterícia prolongada (mais de 14 dias de vida), uma criptorquidia e outra poliúria ou febre indeterminada. Duas crianças com fontanelas amplas e oito com crises convulsivas neonatais (tabela 6).

Tabela 6 - Manifestações clínicas de hipopituitarismo

Características	Pacientes avaliados (n)	n (%)
Criptorquidia	79	1 (1,3)
Micropênis	79	0
Icterícia prolongada	80	1 (1,3)
Hernia umbilical	79	0
Fontanelas amplas	80	2 (2,5)
Hipoglicemia neonatal	79	0
Macroglossia	79	0
Convulsão neonatal	80	8 (10)
Poliúria ou febre indeterminada	78	1 (1,3)

Com relação aos resultados das sorologias, menos de 50% de mães e crianças realizaram exames laboratoriais confirmatórios para a infecção da Zika, seja na forma de sorologia (IgM- ELISA) ou biologia molecular (PCR), assim como para outras arboviroses. Das 19 mães que realizaram a sorologia para Zika, 17 (89,5%) foram positivos e apenas duas realizaram PCR, com uma única amostra positiva.

Das 46 crianças que realizaram a sorologia, 33 (71,7%) foram positivas e das três que realizaram PCR, todas foram negativas. Apenas sete mães realizaram sorologias para dengue, duas para chikungunya, 13 para herpes simples e duas para parvovírus, com todos os resultados negativos. Entre as crianças, das 13 que realizaram sorologias para dengue, apenas uma foi positiva, das quatro realizadas para chikungunya, uma positiva, nenhuma positiva para as cinco crianças que realizaram a sorologia para parvovírus (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Sorologias de mães e crianças com possível SZC

Características	Mães avaliadas		Crianças avaliadas	
	N	n (%)	n	n (%)
IgG CMV	43	36 (83,7)	33	17 (51,5)
IgG para toxoplasmose	45	24 (53,3)	34	8 (23,5)
IgG para rubéola	40	31 (77,5)	26	13 (50,0)
IgG para herpes	11	6 (54,5)	11	2 (18,2)
IgG para dengue	5	0	12	0
IgG para chikungunya	1	0	0	0
IgG para parvovírus	2	1 (50,0)	3	3 (100,0)
VDRL/FTA-ABS	53	1 (1,9)	26	2 (7,7)
IgM para CMV	51	1 (1,9)	36	0
IgM para toxoplasmose	52	1 (1,9)	38	0
IgM para rubéola	45	1 (2,2)	26	0
IgM para herpes	13	0	13	0
IgM para dengue	7	0	13	1(7,7)
IgM para chikungunya	2	0	4	1 (25,0)
IgM para parvovírus	2	0	5	0
ELISA para Zika	19	17 (89,5)	46	33 (71,7)
PCR para Zika	2	1 (50,0)	3	0

CMV=citomegalovírus, VDRL=Venereal Disease Research Laboratory, FTA-ABS= (fluorescent treponemal antibody absorption test), ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), PCR=reação de cadeia de polimerase)

As sorologias (IgM) que demonstram infecção recente para citomegalovírus e toxoplasmose em duas mães, foram negativos para ambos patógenos nas crianças. Sorologia IgG e IgM negativos para toxoplasmose e PCR urinário negativo para CMV.

III - Fatores associados à microcefalia grave

Quando se compara o grupo de crianças com microcefalia não-grave e microcefalia grave, observa-se que o tempo da detecção da microcefalia durante a gestação foi diferente entre os grupos. Essa diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,003$). A detecção da microcefalia foi mais precoce no grupo de indivíduos com microcefalia grave. Em quase 70% das crianças com microcefalia grave, essa condição foi detectada até o 2º trimestre da gravidez. Por outro lado, aqueles que desenvolveram microcefalia não-grave tiveram detecção mais frequente entre o 3º trimestre e ao nascer (**Tabela 8**). Essa diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,003$).

A gravidade da microcefalia também se associou com à má formação osteoarticular ou artrogripose ($p=0,02$). Quatorze pacientes (35%) do grupo de microcefalia grave apresentaram artrogripose e em 11% dos pacientes com microcefalia não-grave em (**Tabela 8**).

Com relação aos achados oftalmológicos, a fundoscopia alterada também foi um fator significantivamente associado à microcefalia grave ($p= 0,009$). Fundoscopia alterada foi observada em 14 (41,2%) dos pacientes com microcefalia não-grave e em 29 (72,5%) daqueles com microcefalia grave (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Características clínico-epidemiológicas das crianças com microcefalia grave e não grave

Características	N	Microcefalia grave (N=40)	Microcefalia não grave (N=33)	p-valor
Sexo	76			1,00
Feminino		25 (62,5)	22 (61,1)	
Masculino		15 (37,5)	14 (38,9)	
Deteção da microcefalia ou outra malformação na gestação (trimestre)	75			0,003
1º semestre		9 (23,1)	4 (11,1)	
2º trimestre		19 (48,7)	10 (27,8)	
3º trimestre		8 (20,5)	11 (30,6)	
Ao nascer		3 (7,7)	11 (30,6)	
Idade gestacional do rn (semanas)	71	38 (37-40)	39 (38-40)	0,53
Pré-termo (<37 sem de gestação)		7 (17,5)	6 (19,4)	
Peso(g)	75	2290 (2075-2689)	2912 (2774-3260)	<0,001
Estatura (cm)	67	44 (42,5-46,0)	47,8 (46,0-49,0)	<0,001
PC (cm)	76	28(27,0-28,0)	31(30,0-32,0)	<0,001
Sintomas materno de Zika na gestação	74	28 (73,7)	25 (75,8)	0,79
Trimestre gestacional de sintomas	63			0,003
1º trimestre		1(3,7)	15(41,7)	
2º trimestre		22(81,5)	17(47,2)	
3º trimestre		4(14,8)	4(11,1)	
Malformação osteoarticular (artrogripose/pés tortos)	76	14 (35,0)	4 (11,1)	0,02
Convulsão neonatal	76	6 (15,0)	2 (5,6)	0,27
Idade do início das convulsões (meses)	48	4 (2-6)	4 (4-7)	0,36
Convulsões no 1o ano de vida	76	30 (75,0)	25 (69,4)	0,62
Distúrbio de deglutição	73	13 (33,3)	9 (26,5)	0,61
Dificuldade de ganho de peso	74	16 (41,0)	16 (45,7)	0,81
DNPM atrasado-linguagem	74	36 (94,7)	34 (94,4)	1,00
DNPM atrasado-motor fino	74	36 (94,7)	35 (97,2)	1,00
DNPM atrasado-motor grosso	74	35 (92,1)	35 (97,2)	0,62
DNPM social	74	36 (94,7)	34 (94,4)	1,00
Fundoscopia alterada	74	29 (72,5)	14 (41,2)	0,009

PC= perímetro cefálico, DNPM= desenvolvimento neuro-psicomotor

Com relação aos achados de neuroimagem, a ventriculomegalia foi cerca de 79,4% mais frequente nas crianças que tiveram microcefalia grave, conforme

observado na tomografia de crânio (79,4% vs 58,1%; $p=0,03$). A presença de atrofia cerebral foi significativamente menor nos pacientes com microcefalia não grave do que nos com a forma grave (51,6% VS. 79,4%; $p=0,008$). A presença de lisencefalia também foi menor nos pacientes com microcefalia não grave do que naqueles com a forma grave (39,4% vs. 73,5%; ($p=0,007$; **Tabela 9**).

Na **tabela 9**, observamos que houve associação significativa entre a presença de alterações detectadas pelo teste da orelhinha\PEATE e a gravidade da microcefalia. Anormalidades auditivas foram observadas mais frequentemente em pacientes com a forma grave do que naqueles com forma não grave (31,3% vs. 10,3%; $p=0,046$).

Tabela 9 - Alterações de neuroimagem e neurológicas das crianças com microcefalia grave e não grave

Características	N	Microcefalia grave (N=40)	Microcefalia não grave (N=33)	Valor de p
USG de crânio				
Calcificações	63	31 (93,9)	24 (80,0)	0,4
Ventriculomegalia	62	27 (81,8)	17 (58,6)	0,04
hidrocefalia/hidrancefalia	61	6 (18,2)	5 (17,9)	1,00
atrofia cerebral	62	15 (45,5)	11 (37,9)	0,61
agenesia/ hipoplasia do corpo caloso	62	14 (42,4)	6 (20,7)	0,1
Lisencefalia /alteração de migração (paquigiria)	62	6 (18,2)	2 (6,9)	0,26
Alteração cerebelar-hipoplasia	62	6 (18,2)	2 (6,9)	0,26
Outras malformações cerebrais	60	19 (59,4)	10 (35,7)	0,07
TC de crânio				
Calcificações	66	33 (97,1)	26 (81,3)	0,03
Ventriculomegalia	65	27 (79,4)	18 (58,1)	0,03
Hidrocefalia/hidrancefalia	64	7 (20,6)	3 (10,0)	0,31
Atrofia cerebral	65	27 (79,4)	16 (51,6)	0,02
Lisencefalia/alteração de migração (paquigiria)	65	25 (73,5)	13 (41,9)	0,01
Atrofia/hipoplasia cerebelar	65	11 (32,4)	5 (16,1)	0,16
Agenesia/disgenesia corpo caloso	65	15 (44,1)	11 (35,5)	0,61
Ecocardiograma (alterações)	56	5 (16,1)	7 (18,4)	0,16
Triagem auditiva/ BERA ou PEATE alterados	61	10 (31,3)	3 (10,3)	0,04
Diagnóstico de epilepsia	73	28 (71,8)	23 (67,6)	0,8
Uso de anticonvulsivantes	74	29 (74,4)	24 (68,6)	0,62
Evolução com distúrbio de deglutição	74	23 (59,0)	15 (45,7)	0,35
Necessidade de gastrostomia	73	7 (17,9)	3 (8,8)	0,32

BERA ou PEATE= Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico

IV. Perfil hormonal do eixo hipotalâmico-hipofisário

A avaliação da função hipofisária para o diagnóstico de hipopituitarismo foi realizada pelas dosagens hormonais basais (coleta em jejum, pela manhã), as quais foram completadas, se houvessem deficiências com testes de estímulo.

A média de idade dos pacientes quando sua função hipofisária foi avaliada foi 37 meses (36 a 38 meses). No **anexo IV**, são apresentados os resultados detalhados dessas dosagens hormonais.

IV.1 Eixo Tireotrófico

Em nenhum dos 80 latentes avaliados foi detectada concentração de T4L abaixo do limite inferior de normalidade ($T4L < 0,5 \text{ ng/dL}$). Portanto, o diagnóstico de hipotireoidismo central foi descartado em todos os pacientes.

Em nenhum dos 80 pacientes avaliados foram observadas concentrações significativamente elevadas de TSH ($TSH > 6,7 \text{ mIU/mL}$). Dessa forma, também o diagnóstico de hipotireoidismo primário foi descartado em todos esses pacientes.

IV.2 Prolactina

Quatro pacientes apresentaram concentrações discretamente superiores a 25 ng/mL , entretanto, nenhum desses pacientes apresentou concentrações muito elevadas de prolactina, o que poderia sugerir produção excessiva.

IV.3 Eixo gonadotrófico

Nenhuma avaliação laboratorial investigando o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal foi realizada. Isso se deve à idade pré-puberal desse paciente. Sinais clínicos de hipogonadismo congênito (micropênis e criptorquidia) foram infrequentes.

A seguir, os dados detalhados individualmente por eixo hormonal (**Figura 7**).

Distribuição dos hormônios na população

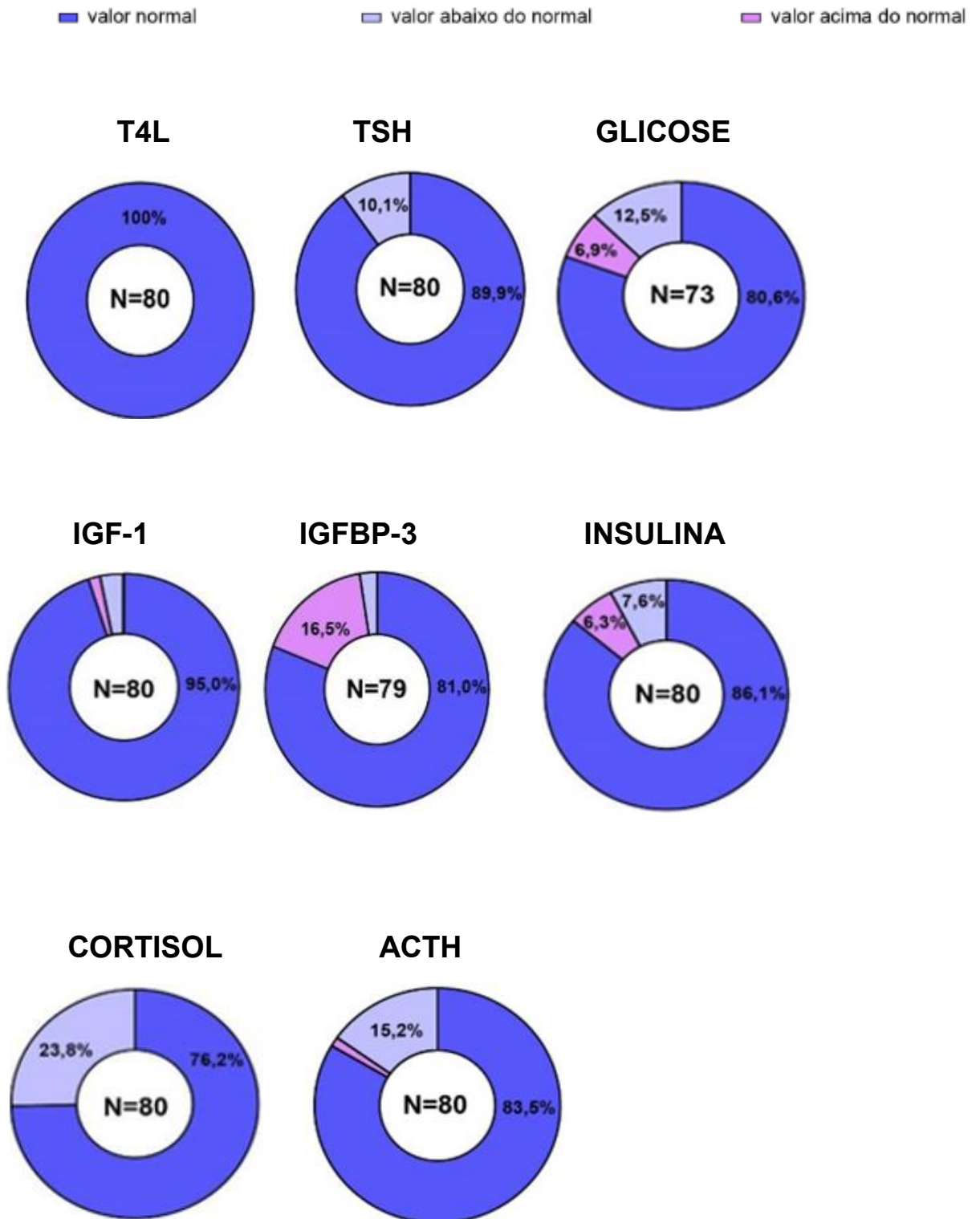


Figura 7 - Distribuição dos hormônios do eixo Hipotálamo- Hipófise nas crianças com SZC

IV.4 Eixo Somatotrófico

A tabela 10 apresenta os dados sobre a estatura em escore Z dos pacientes. A estatura mediana desses pacientes foi de $Z = -1,8 \pm 1,9$, com intervalo interquartil de Z -3,1 a -1,1. O grupo de pacientes com microcefalia grave apresentou estatura significativamente menor que o grupo de pacientes com microcefalia moderada. Nesse grupo o intervalo interquartil foi de -3,9 a -1,5 e, como pode ser visto na figura 5, a maioria dos 28 pacientes apresentava baixa estatura (estatura $< Z -2$). Por outro lado, apenas uma minoria dos pacientes com microcefalia moderada apresentava baixa estatura.

Tabela 10 - Escore Z da estatura, peso e PC dos pacientes com microcefalia causada por SZC

	Microcefalia não-grave (N=30)		Microcefalia Grave (N=28)		Microcefalia Todos (N=58)		P*
	Média ± DP	IIQ	Média ± DP	IIQ	Média ± DP	IIQ	
Escore Z							
Estatura	-1,5±2,1	-2,1 a -0,2	-2,6 ± -1,6	-3,9 a -1,5	- 1,8 ± 1,9	-3,1 a -1,1	0,008
Escore Z							
Peso	-1,4 ± 2,4	-2,7 a -0,5	0,3 ± 2,5	-0,6 a 1,6	- 0,1 ± 2,5	-2,1 a 1,1	0,02
Escore Z							
PC	-4,7 ± 2,6	-5,9 a -3,2	-6,6 ± 2,9	-7,9 a -4,7	-5,1 ± 2,9	-6,9 a -3,7	0,04

*teste U de Mann- whitney

Concentrações limítrofes ou reduzidas de IGF1 ($\text{IGF1} < 49 \text{ ng/mL}$) e concentrações reduzidas ou limítrofes de IGFBP3 ($\text{IGFBP3} < 0,8 \text{ mcg/mL}$) foram observados em apenas dois pacientes, respectivamente. Entretanto, em nenhum desses pacientes foram detectadas simultaneamente concentrações reduzidas de IGF1 e IGFBP3, tornando pouco provável o diagnóstico de deficiência de GH.

As concentrações de IGF1 foram significativamente mais baixas nos pacientes com microcefalia grave quando comparados aos pacientes com microcefalia leve/moderada (**Figura 8**). Entretanto, esse padrão não foi observado em relação às concentrações de IGFBP3, que não foram diferentes entre esses dois grupos. Apesar da diferentes, as concentrações de IGF1 estavam dentro da faixa de normalidade na grande maioria dos pacientes, mesmo naqueles com microcefalia grave.

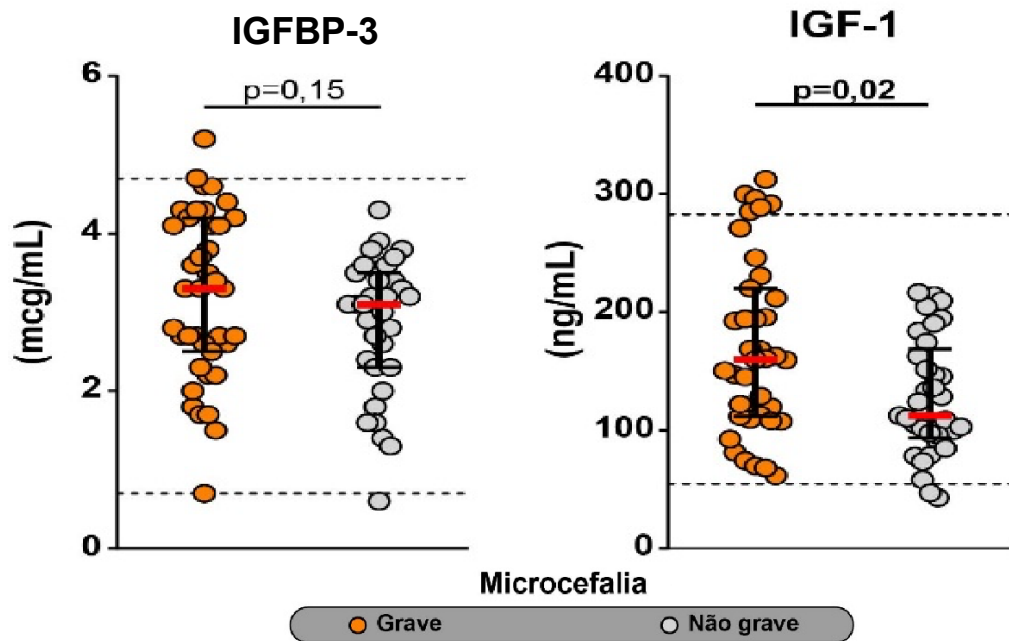


Figura 8 - Concentrações de IGF1 e IGBP3 nos pacientes com microcefalia grave e não-grave causada por SZC

IV.5 Eixo Corticotrófico

Dos 80 pacientes avaliados, 14 apresentaram concentrações de cortisol abaixo de 5 mcg/dL sugerindo a possibilidade de insuficiência adrenal e não estavam em uso de glicocorticoide. Nenhum desses pacientes apresentava concentração elevada de ACTH, afastando o diagnóstico de insuficiência adrenal primária (Tabela 11).

Tabela 11 - Concentrações de cortisol, ACTH, glicemia e histórico neonatal de pacientes com microcefalia causada por SZV com concentração inicial de cortisol baixo

NÚMERO PACIENTE	CORTISOL (mcg/dL) 1a dosagem	ACTH (pg/mL)	GLICOSE (mg/dL)	CORTISOL (mcg/dL) 2a dosagem	Icterícia Prolongada	Hipoglicemia Neonatal	Convulsão Neonatal
MC002	2,2	25,3	80	10,5	Não	Não	Não
MC007	4,6	6,7	90		Não	Não	Não
MC010	3,3	12,8	72		Não	Não	Não
MC029	4,4	35,7	90		Não	Não	Não
MC038	4,9	11,1	76	11,3	Não	Não	Sim
MC044	3,5	2,7	88		Não	Não	Não
MC047	4,4	12,5	87,3		Não	Não	Não
MC052	4	29,8	86		Não	Não	Não
MC053	2,8	26,8	111	10,5	Não	Não	Não
MC054	3,2	9,3	79	6,8	Não	Não	Não
MC073	3,9	7,2	92		Não	Não	Não
MC074	4,9	53,1			Não	Não	Não
MC079	4,1	2,1	67		Não	Não	Não
MC081	4,5	6,8	85	7,5	Não	Não	Não

Dos 14 pacientes com cortisol basal menor que 5 mcg/dL, cinco realizaram uma segunda coleta para dosagem de cortisol. Nessa nova coleta, a anamnese dirigida não identificou explicitamente uso de glicocorticoide exógeno no momento da primeira coleta. Em todos os cinco pacientes essa nova mensuração de cortisol

mostrou concentrações dentro da normalidade, não confirmando, portanto, a suspeita inicial de insuficiência adrenal secundária.

Não houve diferença entre as concentrações de cortisol e de ACTH dos pacientes do grupo com microcefalia grave com aqueles do grupo microcefalia grave e não-grave (**Figura 9**).

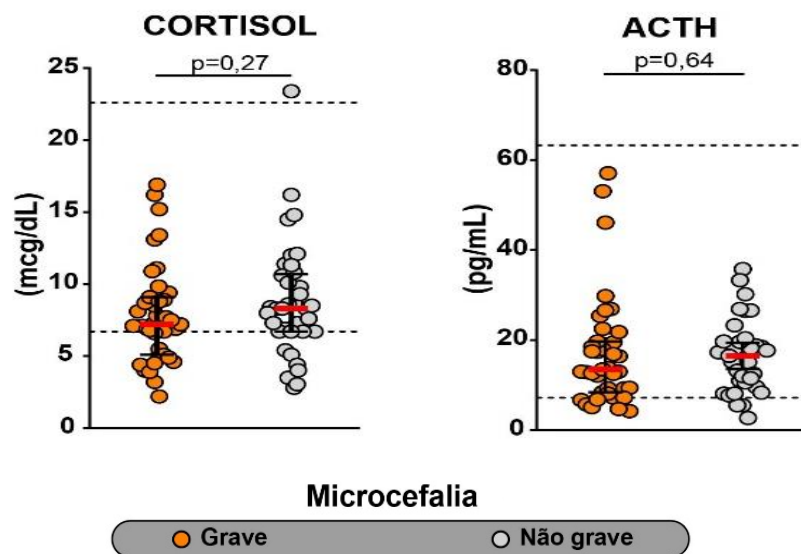


Figura 9 - Concentrações de Cortisol e ACTH nos pacientes com microcefalia leve/moderada ou grave causada por SZC

IV.6 Diabetes insípido

A avaliação para diabetes insípido foi realizada em apenas 23 dos 80 pacientes. A principal dificuldade enfrentada foi a obtenção de urina para dosagem concomitante da osmolaridade plasmática, osmolaridade urinária e natremia.

Na tabela 12, são apresentados os dados de osmolaridade plasmática e urinária desses 23 pacientes, bem como os dados da natremia, glicemia e concentrações de ureia.

Tabela 12 - Osmolaridade plasmática e urinária, natremia, glicemia e concentrações de ureia em 23 pacientes com microcefalia causada por SZV.

PACIENTE	OSMOLARIDADE PLASMÁTICA (mOsm/mL)	OSMOLARIDADE URINÁRIA (mOsm/mL)	SÓDIO (mEq/L)	GLICOSE (mg/dL)	URÉIA (mg/dL)
MC001	291	1068	136	65	26
MC002	288	736	136	80	20
MC003	273	87	135	83	29
MC004	278	190	137	126	16
MC005	298	975	136	90	29
MC006	279	288	136	100	14
MC007	279	413	137	90	18
MC008	299	1166	138	86	39
MC009	293	925	138	70	18
MC010	292	166	137	72	10
MC011	ND	410	136	81	15
MC012	294	964	135	85	19
MC013	328	1164	136	73	21
MC014	289	630	141	76	24
MC015	294	1026	136	67	ND
MC016	283	646	138	82	ND
MC017	296	533	139	92	ND
MC018	293	369	141	88	ND
MC019	300	716	139	80	ND
MC020	294	169	139	72	ND
MC021	292	1022	138	110	15
MC022	287	788	133	81	15
MC023	289	162	ND	ND	ND

ND: não disponível

Dos nove pacientes com suspeita de diabetes insípido (osmolaridade menor que 300 mOsm/mL), cinco tinham osmolaridade plasmática e natremia normais. A **figura 10** apresenta os resultados da concentração de sódio plasmático no grupo total de pacientes (n=80). Pode se notar que com exceção de um paciente, todos apresentam natremia menor ou igual a 145 mEq/L. O único paciente com natremia acima de 145 mEq/L é o paciente M078, com natremia de 146 mEq/L. Nesse paciente não foi possível realizar a avaliação concomitante de osmolaridade plasmática e urinária.

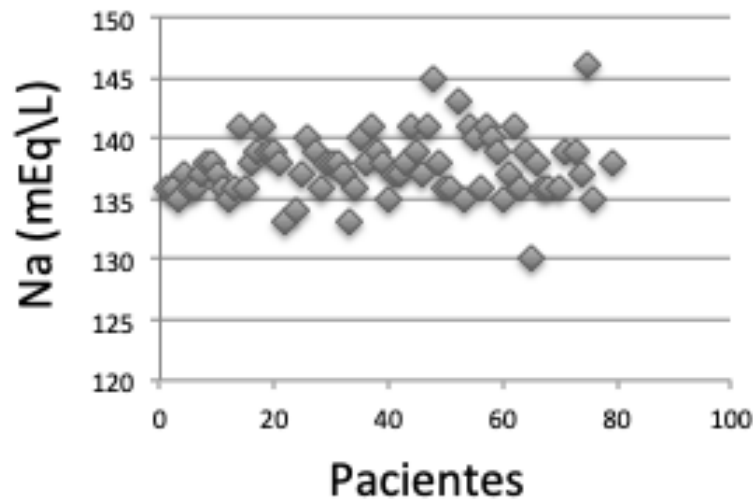


Figura 10 - Concentração de sódio plasmático (natremia) nos pacientes com microcefalia causada por SZV.

IV. 7 Glicemia e Insulinemia

Oito pacientes (10%) apresentaram glicemia menor que 70 mg/dL. Entretanto, nenhum desses apresentou glicemia menor que 60 mg/dL. Quatro pacientes apresentaram glicemias superiores a 100 mg/dL, sugerindo hiperglicemia. É possível, que nesses pacientes, a amostra tenha sido coletada com menor tempo de jejum ou mesmo no estado pós-alimentar. As concentrações de insulina variaram de indetectável a cerca de 40 mIU/mL. Não foram observadas diferenças significativas na glicemia entre os grupos com e sem microcefalia grave. Entretanto, pacientes do grupo microcefalia grave apresentaram concentrações de insulina significativamente mais elevadas que os do grupo não-grave (**Figura 11**).

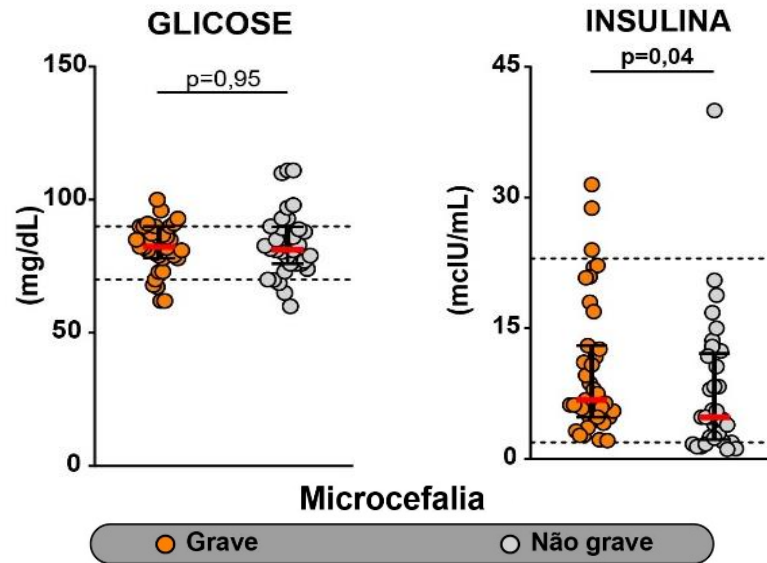


Figura 11 - Concentrações de Glicose e de Insulina nos pacientes com microcefalia leve/moderada ou grave causada por SZC.

IV.8 Anormalidades no nervo óptico ou corpo caloso e função hipofisária

A tabela 13 mostra que as concentrações de cortisol, IGF-1 e IGFBP3 foram semelhantes entre pacientes com nervo óptico normal e aqueles com hipoplasia do nervo óptico.

Tabela 13 - Concentrações de cortisol, IGF-1 e IGFBP-3 em pacientes com SZC com ou sem alterações do nervo óptico

	Nervo Óptico		P
	Normal (n= 30)	Hipoplásico (n= 40)	
Cortisol (mcg/dl)	8,2 ± 3,7	8,3 ± 3,8	0,7
IGF-1 (ng/mL)	146 ± 74	157 ± 59	0,8
IGFBP3 (ng/mL)	2,9 ± 0,9	3,1 ± 0,9	0,8

A tabela 14 mostra que as concentrações de cortisol, IGF-1 e IGBP3 foram semelhantes entre pacientes com nervo óptico normal e aqueles com hipoplasia do corpo caloso.

Tabela 14 - Concentrações de cortisol, IGF-1 e IGFBP-3 em pacientes com SZC com ou sem alterações do nervo caloso

	Corpo Caloso		P
	Normal (n= 45)	Hipopláxico (n= 20)	
Cortisol (mcg/dl)	7,8 ± 3,7	9,6 ± 3,9	0,06
IGF-1 (ng/mL)	145 ± 55	163 ± 83	0,5
IGFBP3 (ng/mL)	3,0 ± 0,9	2,9 ± 1,1	0,8

Apenas dois pacientes apresentavam, concomitantemente, hipoplasia do nervo óptico e do corpo caloso. Nesses pacientes, as concentrações de cortisol ($12,4 \pm 5,2$ vs. $8,2 \pm 3,8$ mcg/dL; $p= 0,1$), IGF-1 (153 ± 66 vs. 99 ± 28 ng/mL; $p= 0,2$) e IGFBP3 ($3,1 \pm 1,0$ vs. $1,4 \pm 1,1$ ng/mL; $p= 0,07$) foram semelhantes aos do grupo sem essas alterações.

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, observou-se maior proporção de mães na faixa etária entre 20 a 29 anos, com mediana de idade de 26 anos no momento do parto. Apenas quatro mães tinham menos de 18 anos. Em dois estudos anteriores, com populações semelhantes a essa e realizados no mesmo período, *Lage e col.*⁽¹⁶³⁾ e *Abreu e col.*⁽¹⁶⁴⁾, encontraram a média de idade das genitoras no momento do parto de 27 ($\pm 7,4$) e 28,3 ($\pm 5,9$) anos, respectivamente. Semelhante ao estudo atual, a maioria era proveniente da capital dos respectivos estados.

Esse estudo mostrou resultados semelhantes em relação às características epidemiológicas maternas que aqueles publicados no Boletim Epidemiológico da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB) em 2016.⁽¹⁶⁾ A maioria das mães tinha ensino médio (71,4%) e 22,1% apenas o ensino fundamental. A maioria era união estável, primíparas e mais da metade realizaram pré-natal adequado. Esses dados coincidem, no geral, com àqueles do estudo de *Abreu et al.*⁽¹⁶⁴⁾

Além da infecção congênita pelo vírus Zika, outras anormalidades podem causar microcefalia fetal e retardo do crescimento intra-uterino (RCIU). De modo geral a frequência desses fatores foi baixa no presente estudo. Tabagismo durante a gestação ocorreu em 6,3%, consumo de bebidas alcoólicas em 8,8% e de drogas ilícitas foi 2,5%. Além desses fatores, a consanguinidade entre os pais aumenta o risco de microcefalia familiar. Em uma coorte de gestantes infectadas pelo vírus Zika na cidade do Rio de Janeiro durante o período 2015-2017, o consumo de bebidas alcoólicas, de tabaco e de drogas ilícitas, 24,4%, 15% e 5%, respectivamente, foi maior que o do presente estudo.⁽¹⁶⁵⁾ Já na população de gestantes expostas ao ZIKV em São José do Rio Preto-SP, o uso de álcool e de tabaco foi de 5% e 14%, respectivamente.⁽¹⁶⁶⁾

A frequência elevada de exantema durante a gravidez entre essas mães de crianças com casos prováveis da Síndrome Congênita pelo Zika vírus foi similar a outros estudos.^(17,18,20) A grande maioria de estudos prévios de gestantes com infecção pelo ZIKV a ocorrência de sintomas e/ou sinais variou de 17 a 72% dos casos sintomáticos. À semelhança do estudo atual, erupção cutânea foi o achado mais comum. (44 - 93%).^(17,20,166,167)

O maior estudo brasileiro de série de casos confirmados ou prováveis de Síndrome Congênita do Zika vírus (SCZ) envolveu 602 pacientes. Naquele estudo a presença de erupções cutâneas nas mães foram relatadas em mais de 70% dos casos definidos ou altamente prováveis e em 62% dos casos moderadamente prováveis. Entre 183 casos definitivos ou prováveis cujas mães forneceram informações, a erupção ocorreu no primeiro trimestre gestacional em 77%.⁽³⁰⁾ Em outro estudo realizado em Pernambuco com 87 crianças com quadro confirmado da SCZ, 76% das mães tiveram sintomatologia sugestiva de Zika durante a gestação.⁽²⁹⁾

Além dessas alterações mais frequentes encontradas no presente estudo, de acordo com um estudo de revisão de *Lin et al.*,⁽¹⁶⁸⁾ cefaleias (53% –62%), conjuntivite (36% –58%) e linfadenopatia (cerca de 40%) também são frequentes nesses casos. Em contraste com esses resultados, o estudo de vigilância do CDC com 442 gestantes dos EUA com infecção ou exposição confirmada ao ZIKV, 61% das gestantes foram assintomáticas⁽¹⁹⁾. Até o presente, não foi demonstrada a relação entre a gravidade dos sintomas e sinais maternos e a carga viral materna como preditores do desfecho clínico fetal.⁽¹⁶⁹⁾

Em relação às características clínico-epidemiológicas das crianças estudadas no presente estudo, houve predominância do sexo feminino (61,3%), à semelhança do estudo de *Del Campo et al.*⁽¹⁷⁰⁾

Em 72 pacientes do presente estudo foi possível obter a idade gestacional de nascimento. A grande maioria nasceu a termo em 81,9% (38,4±2,2 semanas) e a frequência de prematuridade foi de 18,1%. Nos estudos de *Kikuti et al.*⁽¹⁷¹⁾ e *Abreu et al.*⁽¹⁶⁴⁾, realizados também na cidade de Salvador, a frequência de prematuridade foi mais elevada nas crianças com diagnóstico de anormalidades cerebrais congênitas pelo ZIKV (33,3%) quando comparadas à frequência de prematuridade em crianças com outras causas de microcefalia que foram avaliadas por geneticistas (33,3% vs. 22,5%).

Sabe-se que qualquer infecção congênita pode levar ao retardo do crescimento intra-uterino (RCIU) e conseqüentemente a alterações antropométricas no recém-nascido, especialmente redução do peso ao nascer. Neste estudo, a mediana de peso ao nascer foi de 2.693,5 ± 577,8g e a mediana do comprimento de 45,7 ± 3,3cm. A frequência de pacientes com baixo peso ao nascer (<2500g) foi

elevada (35%). As séries de casos de crianças expostas ao vírus Zika durante a gestação mostram que a prevalência de baixo peso ao nascer e de recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG) ao nascimento pode ser o dobro do habitual.^(8,30,172) Além de nascerem pequenas, ao longo do crescimento essas crianças com baixo peso ao nascer ou aquelas PIG atingem peso, estatura e PC menores do que aquelas não afetadas.⁽³⁰⁾

Com relação à microcefalia do grupo em estudo, das 76 crianças com circunferência craniana disponível ao nascimento, a média do perímetro cefálico foi de $29,1 \pm 2,2$ cm. Microcefalia grave foi observada em 54,8% desses pacientes. A detecção da microcefalia ou má-formação cerebral já no primeiro trimestre de gestação ocorreu em 16,5%, no segundo ou no terceiro trimestre em 64% e apenas ao nascimento em 19% dos pacientes.

Nesta coorte de 80 crianças, o diagnóstico de microcefalia foi realizado em 68,8% casos por meio dos critérios clínicos e antropométrico (circunferência da cabeça de dois desvios-padrão (DP) abaixo da média para idade gestacional ao nascimento e sexo) e 31,3% pelos três critérios: clínico, antropométrico e laboratorial.

O teste laboratorial de sorologia (ELISA) para Zika foi realizado em 53% dos pacientes do estudo. Menos da metade das crianças tinham informação sobre seu “status” sorológico para TORCHS ao nascer ou nos primeiros meses de vida. Esse fato reforça a baixa qualidade da assistência e seguimento neonatal, já que 81% dessas gestações de risco tiveram o diagnóstico de microcefalia durante o pré-natal.

Em nosso estudo, 87,5% dos pacientes apresentaram desproporção crânio-facial. Esse achado é visto na maioria das crianças afetadas pela SZC e está relacionada ao grau de microcefalia.^(17,18,30,123)

A segunda alteração mais prevalente encontrada em pacientes com SZC é o comprometimento ocular. Anomalias oculares foram relatadas em 35–46% para até 100% dos bebês com microcefalia e calcificação intracerebral. Os achados oftalmológicos descritos incluíram manchas de pigmento retiniano, atrofia coriorretiniana, alterações do nervo óptico, subluxação do cristalino, perda de foveal reflexo, colobomas da íris, microftalmia, catarata e miopia, entre outros.^(17,29,123-127,173-175)

Neste estudo, avaliação oftalmológica foi realizada em 77 lactentes, sendo que 55,8% deles não apresentavam anormalidades. Entre os pacientes afetados, as alterações mais comuns foram as lesões maculares (23,1%) e lesões do nervo óptico (10,3%). Uma série de casos também na Bahia encontrou anormalidades graves e as anomalias mais descritas foi a presença de manchas pigmentares focais e atrofia coriorretiniana, com predileção pela área macular.⁽¹²⁵⁾ Em Pernambuco, no mesmo período desse estudo, os achados oculares relatados foram semelhantes, destacando alterações maculares e alterações do nervo óptico.⁽¹²⁷⁾ Mais tarde, outros casos afetados apresentando essas alterações foram descritos também na Venezuela e Colômbia.⁽¹⁷⁶⁾ Esses achados foram mais comuns quando as mães apresentavam sintomatologia no primeiro trimestre gestacional e nas crianças com microcefalia mais severa.^(173,175)

Um quarto dos nossos pacientes apresentou mais de duas alterações oftalmológicas. Entre alterações menos frequentes inclui-se coloboma, glaucoma e catarata congênita. A frequência dessas anormalidades foi pouco maior e essas manifestações foram mais intensas quando comparadas àquelas encontradas em outros estudos brasileiros, porém foram similares aos outros estudos semelhantes realizados no estado da Bahia.⁽¹²⁵⁾

Das 42 (55,3%) crianças desse estudo que realizaram a avaliação do BERA ou PEATE, 12 (25,8%) tiveram alteração ao exame, apresentavam algum grau de comprometimento auditivo. Essa frequência foi mais elevada do que as frequências observadas na maioria dos estudos prévios.⁽¹²⁸⁾ No estudo de *Leal e al.*,⁽¹⁷⁷⁾ em uma série de 70 crianças com microcefalia e evidências laboratoriais de infecção congênita pelo Zika vírus, perda auditiva neurosensorial foi observada em apenas 7,1% e a perda auditiva variou em gravidade e lateralidade, porém após a exclusão das crianças que receberam tratamento com o antibiótico amicacina, a frequência de crianças com perda auditiva neurosensorial caiu para 5,8%. Na maioria dos casos de perda auditiva associada à infecção viral congênita, o dano ao sistema auditivo está dentro da cóclea. É provável que lesões semelhantes sejam responsáveis pelo déficit auditivo em crianças com infecção congênita pelo Zika vírus, embora estudos histológicos sejam necessários para confirmar isso. No entanto, a coexistência de alterações no sistema nervoso central não pode ser descartada. Nesses casos, a avaliação auditiva comportamental poderá fornecer informações adicionais.

A presença de malformações osteoarticulares, como a artrogripose, principalmente nos membros inferiores, foi observada em 22,5% da nossa amostra. Essas contraturas congênitas graves, foram observadas em 5,7 a 20,7% casos de SZC e às vezes pode levar a outras complicações congênitas, como luxações de quadril ou joelho.^(29,131,178,179) Provavelmente essa taxa elevada encontrada neste estudo se deve ao fato de que os pacientes incluídos foram aqueles com alterações de maior gravidade neurológica. O mecanismo específico para contraturas com infecção pré-natal por ZIKV não é totalmente compreendido. Os fatores neurogênicos que afetam o trato corticoespinhal, os neurônios motores ou suas interações podem causar anormalidades motoras fetais, levando à diminuição dos movimentos e contraturas fetais.

Com relação ao comprometimento cardíaco, das 56 crianças que realizaram ecocardiograma, 19,6% apresentaram anormalidades ao exame. Entre essas anormalidades, os defeitos do septo atrial foram os mais frequentes, seguidos da comunicação inter-atrial *ostium secundum*. (CIA). A frequência de cardiopatia congênita em nossa série é diferente daquelas encontradas em estudos anteriores. Os dados disponíveis sugerem que a prevalência de cardiopatia congênita é relativamente alta em bebês com SZC (10 a 15%), entretanto, defeitos cardíacos hemodinamicamente significativos são raros.^(180,181)

No acompanhamento pós-natal da nossa população observou-se atraso importante na aquisição dos marcos do desenvolvimento neurológico, especialmente na função motora. O exame neurológico demonstrou hipertonia e espasticidade em 93,6% e irritabilidade manifestada por choro excessivo em 55,1%. Além disso, distúrbios do sono ocorreram em 48,8%, disfagia em 28,6% e dificuldade em ganhar peso em 42,3%. Anormalidades neurológicas foram encontradas na maioria das séries já publicadas com elevada prevalência.^(17,30,31,171,182,183) Além do mais, um estudo de crianças brasileiras com provável SZC e todos com neuroimagem anormal relataram que problemas crônicos comuns incluídos irritabilidade (85%), síndrome piramidal / extrapiramidal (56%), incluindo hipertonia, clônus, hiperreflexia, convulsões epilépticas (50%), disfagia (15%) bem como morbidades ortopédicas associadas a pé torto congênito (10%) e artrogripose (10%).⁽¹⁸⁴⁾

O estudo ZODIAC descreveu achados de saúde e desenvolvimento entre crianças com idade maiores de 12 meses que nasceram com microcefalia

secundária à Zika e participaram de uma investigação caso-controle no ano de 2016 nos estados da Paraíba e do Ceará. Muitas das alterações neurológicas identificadas ao nascimento ainda estavam presentes entre 19 a 24 meses. Esses dados reforçam a necessidade de acompanhamento e tratamento neurológico no longo prazo dessas crianças. Os dados existentes sugerem que a maioria dos pacientes terá comprometimento neurológico grave permanentes.⁽¹⁸⁵⁾

Outra anormalidade neurológica frequente encontrada no presente estudo foi a ocorrência de crises convulsivas iniciadas durante o primeiro ano de vida. 72,5% dos pacientes apresentaram essas anormalidades. A apresentação mais comum foi na forma de espasmos. A média de idade de início dessas crises foi de quatro meses. Apenas oito crianças (10%) apresentaram crise convulsiva no período neonatal. Durante o acompanhamento, o diagnóstico de epilepsia foi confirmado em 70% dos pacientes, sendo que a grande maioria necessitou usar medicamentos anticonvulsivantes. Alguns pacientes apresentaram crises convulsivas refratárias ao tratamento habitual e necessitaram terapias alternativas como dieta cetogênica e uso de derivados de *canabis*. Na maioria desses pacientes, houve melhora clínica.

As crises convulsivas podem ocorrer devido a malformações cerebrais subjacentes. Um estudo que acompanhou o desenvolvimento de bebês com SZC na Bahia, relatou que convulsões foram as principais complicações nos primeiros quatro meses de vida. Nesses pacientes, essas crises ocorreram mais cedo e mais frequente quando comparada à ocorrência em outros pacientes com infecções congênitas do grupo TORCHS. Espasmos epilépticos e convulsões tônico-clônicas generalizadas representavam 40% e 60%, respectivamente, das epilepsias confirmadas naqueles pacientes. Outros estudos realizados no país demonstram a alta frequência de anormalidades motoras e epilepsia em crianças com evidências de SZC.⁽¹⁸⁶⁾

Quando analisamos possíveis fatores que podem interferir no comprometimento neuropsicomotor e de desenvolvimento dessas crianças no período perinatal, como a encefalopatia hipóxico-isquêmica, observamos que a maioria das crianças não necessitou de reanimação neonatal. Nesse grupo, o escore de Apgar foi igual ou maior que sete no quinto minuto de vida em mais de 80% dos pacientes. Dessa forma, a encefalopatia hipóxico-isquêmica não é a causa do desfecho neurológico desfavorável nesses pacientes. Apesar da alta

percentagem de exames sorológicos não realizados, em uma boa parte dessa amostra foi afastada outras possibilidades etiológicas de infecções congênicas. Da mesma forma, outras intercorrências ao nascimento ou nos primeiros dias de vida também não estiveram presentes.

Anormalidades neurorradiológicas foram detectadas na maioria das crianças que realizou exame de imagem do SNC por meio de ultrassonografia transfontanela e/ou tomografia de crânio. Detectaram-se várias alterações sugestivas da SZC, sendo as calcificações (88,2%) e a ventriculomegalia (68,7%) as mais observadas. A localização mais frequente das calcificações em nosso estudo foi a junção cortical-subcortical e periventricular. Essa incidência foi maior que a relatada por *Shuler-Faccini et al*⁽¹⁸⁷⁾, com 74% de calcificações e 44% com ventriculomegalia. Calcificações são comuns na SCZ, ocorrendo em 88% a 100% dos pacientes, e, ao contrário das clássicas infecções TORCHS, nas quais as calcificações são periventriculares e corticais, no acometimento do vírus Zika tendem a ter acometimento preferencial na transição córtico-subcortical, sendo sugerido, para explicar tal fato, um possível componente vascular na infecção. Tal localização reforça a hipótese de infecção pelo Zika vírus. Outras infecções congênicas, como citomegalovírus e toxoplasmose, não apresentam esta distribuição tão peculiar ao ZIKV, nas quais as calcificações são periventriculares e corticais.^(29,31,33,171,188-192)

Uma meta-análise recentemente publicada de 34 estudos clínicos avaliando as malformações neurológicas relacionadas à infecção pelo ZIKV demonstrou que calcificações são as alterações mais comuns nesses pacientes e foram observadas em 93% deles. Sua localização é principalmente na junção subcortical. A segunda alteração mais frequente foi a ventriculomegalia, observada em 63,1% dos pacientes, seguida da microcefalia (39,7%).⁽¹⁹³⁾

Anormalidades do desenvolvimento cortical caracterizada como uma disrupção ou alteração na migração ou formação cerebral, lisencefalia, paquigiria, migração neural ou atrofia cerebral, foram observadas em mais da metade dos pacientes do presente estudo. Tais alterações sugerem destruição do cérebro fetal pelo rompimento do desenvolvimento cerebral. Malformações do desenvolvimento cortical foram descritas em 79-82% dos casos de SZC.⁽¹⁶⁸⁻¹⁷³⁾

Entre os pacientes com a SZC avaliados em Pernambuco, a prevalência de hipogiria cortical global foi ainda maior (82%). A frequência de lisencefalia, o mais grave distúrbio de migração neuronal, foi de 22%.^(29,33,168-174)

Outros achados, como hipoplasia/agenesia do corpo caloso e cerebelo foram encontrados nesta casuística. A disgenesia do corpo caloso é frequentemente descrita, incluindo agenesia parcial ou completa. Estas alterações parecem ser mais características da SZC e são pouco frequentes em outras infecções do grupo TORCHS.^(29,33,168-174) Hipoplasia cerebelar tem sido relatada em 50 a 75% desses pacientes. Entretanto em nosso estudo, observou-se hipoplasia cerebral em 25,4% dos pacientes. Esses achados em nossa população corroboram a gravidade das lesões que essa infecção pode causar no cérebro em desenvolvimento.

Um dos pontos fortes do presente estudo foi que a maioria dos pacientes (74 / 80) foi avaliada por meio da tomografia de crânio. Esse método aumenta a confiabilidade dos achados, a despeito da ausência de confirmação do diagnóstico viral em muitos pacientes. No entanto, a tomografia computadorizada do cérebro expõe a criança a maior radiação, requer sedação e é mais cara, sendo esse último aspecto um fator limitante em países em desenvolvimento. Estudos mostram que a ultrassonografia fetal tem alta sensibilidade para detectar anormalidades do SNC. Esses estudos sugerem que a ultrassonografia transfontanela deve ser o primeiro estudo de neuroimagem a ser realizado em crianças com suspeita de SZC, especialmente quando a ultrassonografia fetal pré-natal demonstrou anormalidades.^(24,139,175-176)

Quando analisados os fatores associados à ocorrência de microcefalia grave em nossos pacientes, observou-se que a detecção da microcefalia durante a gestação foi mais precoce neste grupo. Esse dado está em acordo com, assim em alguns estudos prévios.^(17,31) Até o momento poucos estudos compararam fatores preditivos para a microcefalia grave relacionada à infecção pelo Zika vírus. Além disso, a frequência de defeitos congênitos resultantes da transmissão vertical do vírus Zika também é incerta. O maior risco de sequelas fetais / neonatais graves parece ser associado à infecção no primeiro ou segundo trimestre da gestação. Entretanto, também ocorrem sequelas fetais e neonatais graves quando a infecção ocorre no terceiro trimestre.^(17,31,171) Tal constatação foi confirmada em um estudo de coorte prospectivo realizado em territórios franceses nas Américas acompanhou 546

gestações (555 fetos) de mulheres com infecção sintomática e confirmada por PCR pelo Zika vírus⁽²⁰⁾.

A frequência de comprometimento auditivo também foi significativamente mais elevada no grupo de crianças com microcefalia grave, quando comparado aos pacientes com microcefalia não-grave ($p=0,046$). Resultados semelhantes foram encontrados na meta-análise que avaliou as complicações neurológicas da infecção congênita pelo vírus Zika com 34 estudos elegíveis publicados a partir de 2016.⁽²⁵⁾ Em pacientes com infecção congênita pelo vírus da rubéola e pelo citomegalovírus o defeito auditivo é secundário a alterações de condução (periféricas) e não alterações neurossensoriais (centrais), como parece ser o caso de pacientes com SZC.⁽¹⁹³⁾

Os dados do presente estudo contrastam com os dados observados no estudo com pacientes colombianos realizados por *Sanz-Cortes et al*⁽¹⁷⁷⁾. Avaliando parâmetros auditivos neurossensoriais em 43 crianças com infecção congênita com idade entre 3 e 24 meses, esses autores não encontraram perda auditiva durante os primeiros 2 anos nas crianças cuja mãe apresentou Zika durante a gravidez. Provavelmente essa população difere da população do presente estudo por não ter microcefalia. No estudo de *Leal e al.*⁽¹⁷⁸⁾ que avaliou 70 crianças com microcefalia e evidências laboratoriais de infecção congênita pelo Zika vírus, a proporção de crianças com perda auditiva neurossensorial foi de 5,8%.

No presente estudo, quando comparou-se o grupo de pacientes com microcefalia leve com o grupo de microcefalia grave observamos que a frequência de artrogripose ($p=0,02$), alterações oftalmológicas ($p=0,009$), atrofia cerebral ($p=0,008$) e lisencefalia ($p=0,007$) foram maiores no grupo com microcefalia grave. Também observou-se que esses pacientes com microcefalia grave apresentam maior comprometimento dos índices antropométricos ao nascimento, tanto do peso ($p<0,001$) quanto do comprimento ($p<0,001$) em relação àqueles com microcefalia leve. A causa ou causas desse desfecho não é conhecida. Talvez reflita a ocorrência de uma infecção intrauterina mais grave, comprometendo indiretamente o sistema que regula o crescimento fetal. Pode ainda ser resultante de efeito direto do vírus ou de produtos gerados após a infecção sobre os principais fatores de crescimento pré-natal⁽⁴⁴⁾.

Aragão et al⁽³²⁾ demonstraram correlação entre a presença de artrogripose e um dano cerebral mais grave, com um número maior de calcificações cerebrais e

maior chance de calcificações infratentoriais e de hipoplasias do tronco cerebral e cerebelo. Além disso, todos os casos com artrogripose apresentavam paquigiria e ausência de polimicrogiria, podendo indicar que a síndrome congênita pelo VZIK com artrogripose ocorre em estágios mais precoces do desenvolvimento fetal, uma vez que a paquigiria decorre de uma falha da migração neuronal e da organização cortical em fases precoces, por volta da 12^a à 16^a semana de gestação, enquanto a polimicrogiria acontece em fases mais tardias, por volta da 20^a semana de gestação.

Muitas das alterações do sistema nervoso central observadas em nossos pacientes com SZC são observadas em pacientes com defeitos da linha média cerebral. Nesses pacientes, a ocorrência de deficiência de hormônios hipotálamo-hipofisários (hipopituitarismo) é frequente.⁽³⁴⁾ Até o presente, não existem estudo consistente avaliando a presença de deficiências hormonais ou hipopituitarismo em pacientes com SZC que apresentam microcefalia e/ou malformações cerebrais.

Os dados disponíveis na literatura sobre a avaliação de hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário de crianças expostas ao ZIKV no útero com microcefalia e/ou malformações cerebrais são muito escassos. Até o momento, do que foi possível obter das bases de publicações do PUBMED, só existe um estudo realizado por pesquisadores chineses. Nesse estudo experimental foram obtidos dados sobre danos hipotalâmicos observados em filhotes de ratos infectados pelo Zika vírus. Nesses animais, foram observados danos hipotalâmicos induzidos pelo Zika vírus que poderiam causar deficiências hormonais e levar a atraso irreversível no crescimento, além de problemas de memória. Esses animais apresentaram redução do peso corporal, do comprimento e da densidade mineral óssea quando comparados aos controles. Além disso, suas habilidades de aprendizagem e memória espacial também eram comprometidas.⁽¹⁶¹⁾

No presente estudo, avaliamos o perfil hormonal do eixo hipotalâmico-hipofisário de 80 crianças com idade entre dois e três anos diagnosticados com Síndrome da Zika Congênita. A hipótese inicial do estudo era que esses pacientes poderiam apresentar comprometimento frequente da função hipotálamo-hipofisária. Entretanto, os principais resultados do nosso estudo mostraram que esses pacientes não parecem apresentar disfunção hormonal hipofisária nesta faixa etária.

Existem dados limitados a relato de caso ou de séries na literatura sobre a avaliação de hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisário em crianças com infecções

congênitas. Essa escassez de dados é ainda mais importante naqueles pacientes expostos ao ZIKV no útero. Um estudo neuropatológico abrangente em dez recém-nascidos pós-morte infectados com ZIKV durante a gravidez, incluindo a medula espinhal e raiz dorsal, gânglios, músculos, olhos, outros órgãos sistêmicos e placenta encontrou inflamação linfo-histiocitária leve. Naquela séria, a hipófise foi estudada em apenas dois pacientes e foi observada a presença de calcificação microscópica focal⁽²⁵⁾.

Esse achado reforça a hipótese do possível comprometimento hipotálamo-hipofisário nesses pacientes, porém esse estudo não apresentou dados sobre a secreção hormonal.

Evidência de associação entre a infecção congênita por citomegalovírus e hipopituitarismo ou deficiência de algum hormônio do eixo hipotalâmico-hipofisário foi demonstrado em um relato de dois bebês prematuros confirmados através do PCR para CMV. Os achados da autópsia consistiram em holoprosencefalia lobar, hipoplasia cerebelar, aplasia hipofisária e hipoplasia das glândulas adrenal e tireóide. Os autores concluíram que não havia possibilidade de afirmar a relação causal entre o CMV e o comprometimento pituitário.⁽¹⁸¹⁾ *Becroft et al.*⁽¹⁸²⁾ encontraram inclusões nas glândulas pituitárias de três crianças que morreram de infecções congênitas pelo CMV, incluindo uma criança que sobreviveu até os 47 dias de idade.⁽¹⁸³⁾ Apesar da presença de CMV nos tecidos, como hipófise, pâncreas e rim, observou-se inflamação mínima ou necrose nesses tecidos.

No presente estudo, a maioria dos pacientes com SZC e microcefalia desenvolveu comprometimento importante da motricidade e foi diagnosticada com paralisia cerebral (PC). O grupo de pacientes com microcefalia grave apresentou estatura significativamente menor que o grupo de pacientes com microcefalia moderada. Nesse grupo, a maioria dos 28 pacientes apresentava baixa estatura (estatura < Z-2). Por outro lado, apenas uma minoria dos pacientes com microcefalia moderada apresentava baixa estatura.

Embora o eixo GH-IGF não tenha sido sistematicamente estudado em crianças com PC, há vários relatos de que essas crianças têm uma incidência aumentada de deficiência de GH, e os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 nessas crianças tendem a ser menores do que os observados em controles pareados por idade.^(184,185)

Em nossa amostra, apesar de muitas crianças apresentarem baixa estatura, especialmente no grupo com microcefalia grave, concentrações limítrofes ou reduzidas de IGF1 e/ou de IGFBP3 foram observados em apenas dois pacientes, respectivamente. Entretanto, em nenhum desses pacientes foram detectadas simultaneamente concentrações reduzidas de IGF1 e IGFBP3, tornando dessa forma pouco provável o diagnóstico de deficiência de GH, embora não tenham sido feito teste de estímulo com glucagon.

Pacientes com microcefalia grave apresentaram concentrações de IGF1 significativamente mais baixas de IGF1 do que aqueles com microcefalia leve/moderada. Entretanto, esse padrão não foi observado em relação às concentrações de IGFBP3. É importante salientar que as concentrações de IGF1 estavam dentro da faixa de normalidade na grande maioria dos pacientes, mesmo naqueles com microcefalia grave. Uma possível explicação para pacientes do grupo microcefalia grave terem concentrações mais baixas de IGF1 poderia ser o estado nutricional ou deficiência de GH. As concentrações de IGF1 sofrem marcada influência do estado nutricional. Pacientes com desnutrição apresentam redução do IGF1, apesar de aumento do GH. Entretanto, não observamos diferença significativa no estado nutricional entre os dois grupos.

Por outro lado, as concentrações de IGFBP3 sofrem menos influência do estado nutricional e são reguladas principalmente pelo GH. O achado, no presente estudo, de que as concentrações de IGFBP3 foram semelhantes entre os grupos sugere que a causa da diferença nas concentrações de IGF1 observadas entre pacientes com microcefalia grave e os do grupo com microcefalia não-grave talvez não seja deficiência de GH.

Nossos resultados sugerem que a deficiência de crescimento pré-natal e, principalmente, pós-natal observada nos pacientes com SZC não seja causada por DGH. Entretanto, aqueles poucos pacientes que apresentaram concentrações limítrofes ou baixas de IGF1 ou IGFBP3 precisarão ser acompanhados prospectivamente a partir desses achados. Se apresentarem velocidade de crescimento baixa, na ausência de causa aparente, novas dosagens de IGF1 e/ou IGFBP3 deverão ser realizadas. Nesses pacientes, se houver indicação clínica e laboratorial consistente com DGH, testes dinâmicos de secreção de GH deverão ser realizados.

Com relação ao eixo tireoidiano, todos os pacientes tinham níveis de tiroxina e TSH livres dentro da faixa normal. Esse resultado, afastando o diagnóstico de hipotireoidismo nesses pacientes é muito relevante. Como discutido anteriormente, a grande maioria dos pacientes apresenta retardo do DNPM muito importante e hipotireoidismo é uma causa tratável de retardo do DNPM. Portanto, esses resultados originais demonstram que essas alterações do desenvolvimento observadas nesses pacientes não são causadas por deficiência hormonal.

Em nosso estudo, dos 80 pacientes avaliados, 14 apresentaram concentrações de cortisol abaixo de 5 mcg/dL sugerindo a possibilidade de insuficiência adrenal. Entretanto, nenhum desses pacientes apresentava concentração elevada de ACTH, afastando dessa forma o diagnóstico de insuficiência adrenal primária. Entre aqueles pacientes com cortisol basal abaixo do limite inferior da normalidade (5 mcg/dL), 5 foram retestados. Nesses pacientes a anamnese não identificou explicitamente uso de glicocorticóide exógeno no momento da primeira coleta. Em todos os cinco pacientes essa nova mensuração de cortisol mostrou concentrações dentro da normalidade, não confirmando, portanto, a suspeita inicial de insuficiência adrenal secundária. Nove pacientes não foram reavaliados. Até o presente, apesar de várias tentativas, não conseguimos que os responsáveis por esses pacientes os trouxessem à nossa unidade para essa nova coleta. Esses pacientes precisarão de maior atenção durante o seguimento ambulatorial.

Um estudo prospectivo, em adultos, conduzido por *Dhanwal et al.*⁽¹⁴⁷⁾ incluiu 30 pacientes adultos não tratados apresentando meningite piogênica aguda, meningoencefalite viral e meningite criptocócica. Os principais resultados do estudo são que um número significativo desses pacientes apresentava disfunção hormonal hipofisária no momento do diagnóstico; a hiperprolactinemia (30%) foi a mais comum, seguida pela deficiência de cortisol (23%). Apenas um paciente apresentava o perfil hormonal sugestivo de hipotireoidismo central. Naquele estudo, encontrou-se deficiência adrenal em um e deficiência adrenal relativa em seis dos 30 pacientes. Aquele com deficiência adrenal tinha meningoencefalite viral desconhecida, enquanto aqueles com deficiência relativa tinham apenas encefalite.

Um estudo recente de *Schaefer et al.*⁽¹⁷⁹⁾ concluiu que a disfunção hipofisária hipotalâmica, especialmente a insuficiência corticotrópica isolada, se desenvolveu em 21% pacientes após 10 a 56 meses de doenças infecciosas do SNC.

A deficiência de cortisol é o parâmetro mais importante a ser considerado em vista de seu papel na regulação das funções vitais durante situações estressantes. Estudos mostram que a deficiência adrenal é observada em pacientes críticos e é uma importante resposta protetora. Este estado de “insuficiência adrenal relativa” é caracterizada por uma produção inadequada de cortisol em relação a um aumento da demanda durante os períodos de estresse severo. No entanto, a incidência e abordagem terapêutica para insuficiência adrenal em crianças gravemente doentes são menos compreendidas do que em adultos.⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾

Em relação ao eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal em pacientes com epilepsia, uma revisão sistemática mostrou que: as convulsões estão relacionadas com o aumento do cortisol em 77% dos 38 estudos totais revisados: 45% do total de 38 estudos encontraram níveis mais elevados de cortisol na epilepsia do que em pessoas saudáveis e algumas drogas antiepilépticas estão relacionadas a mudanças nos níveis de cortisol e a reatividade do cortisol ao estresse agudo é maior na epilepsia do que em pessoas saudáveis.⁽¹⁸⁹⁾

Um outro fator que pode explicar o achado de concentrações reduzidas de cortisol plasmático em alguns dos pacientes do presente estudo é efeito endócrino e metabólico das drogas antiepilépticas. Cabe salientar que a maioria dos pacientes estava em tratamento com algum tipo desses medicamentos. Os anticonvulsivantes afetam o sistema hormonal. Podem aumentar o metabolismo mineral ósseo e as drogas antiepilépticas aumentam a globulina de ligação a hormônios sexuais, o que reduz a bioatividade de testosterona e estradiol. O uso crônico de muitas drogas antiepilépticas, como carbamazepina, oxcarbazepina e o topiramato, aumenta a actividade hepática do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e pode diminuir as concentrações séricas dos hormônios, incluindo cortisol. Anticonvulsivantes como valproato, carbamazepina, pregabalina e vigabatrina aumentam o peso corporal, causando sobrepeso e obesidade. Por outro lado, perda de peso é observada em pacientes em tratamento topiramato, felbamato e zonisamida.⁽¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾

Várias outras ações endócrinas e metabólicas podem ser observadas com o uso dessas drogas. O valproato e a fenitoína podem causar hiperprolactinemia.

Entretanto, em nossa série de pacientes, nenhum apresentou concentrações muito elevadas de prolactina. Apenas três pacientes apresentaram discreta elevação (<50 ng/dL). Além disso, todos os pacientes apresentaram concentração plasmática de prolactina acima do limite inferior do método utilizado (<2,6 ng/dL), reforçando os dados de ausência de hipopituitarismo nesses pacientes.

A confirmação diagnóstica de hipogonadismo hipogonadotrófico, isolado ou associado (hipopituitarismo) antes da puberdade, é difícil de ser realizada, especialmente após o final do período denominado mini-puberdade. Como todos os pacientes desse estudo tinham mais de um ano de idade, a dosagem de LH, FSH e esteroides sexuais não foi realizada.

Meninas com hipogonadismo não apresentam alterações clínicas até o início da puberdade. Por outro lado, meninos podem apresentar criptorquidia e/ou micropênis ao nascimento. Nos pacientes do sexo masculino da presente série, apenas um apresentou criptorquidia e micropênis não foi observada em nenhum deles. Esses dados reforçam os demais resultados desse estudo, mostrando que a deficiência de LH e FSH não é comum nesses pacientes.

Em nosso estudo, não encontramos evidências de deficiência pituitária posterior baseada na avaliação clínica ou laboratorial da presença de diabetes insípido. A triagem para diabetes insípido foi realizada em 23 pacientes do nosso estudo. Apenas um apresentava natremia elevada. Osmolaridade plasmática elevada foi observada em apenas dois pacientes, ambos com osmolaridade urinária acima de 600 mOsm/mL. Portanto, foram realizados exames para esse diagnóstico em menos da metade dos pacientes, pela dificuldade técnica encontrada, e nenhum desses pacientes apresentou hiponatremia e/ou sintomas sugestivos de diabetes insipidus, como poliúria. No entanto, nossos achados estão de acordo com dados de estudos recentes, em que nenhum dos pacientes com infecções do SNC desenvolveram diabetes insípido⁽¹⁹³⁾.

As concentrações plasmáticas de glicose e de insulina também foram avaliadas nos 80 pacientes do estudo, em amostras colhidas pela manhã, em jejum. Nenhum desses pacientes apresentou glicemia menor que 60 mg/dL, o que caracterizaria hipoglicemia clinicamente significativa. Por outro lado, quatro pacientes apresentaram glicemias superiores a 100 mg/dL, sugerindo hiperglicemia. É possível, no entanto, que nesses pacientes, a amostra tenha sido coletada com

menor tempo de jejum ou mesmo no estado pós-alimentar. Novas amostras desses quatro pacientes deverão ser coletadas prospectivamente para confirmar ou não a presença de hiperglicemia.

As concentrações de insulina variaram de indetectável a leve ou moderadamente elevadas. Será interessante avaliar, no futuro, se esses pacientes com insulina basal discretamente elevada apresentam sinais de resistência insulínica e hiperglicemia. Os efeitos do uso de valproato ou topiramato sobre as concentrações séricas de insulina, leptina, neuropeptídeo Y e grelina foram estudada em 48 crianças epiléticas com idade entre 6 e 15,5 anos. Hipoglicemia não foi observada, porém as concentrações plasmáticas de insulina foram altas, tanto em jejum quanto no período pós-prandial. Dessa forma, em crianças epiléticas, o uso valproato parece levar à resistência insulínica. A elevação das concentrações de leptina e do neuropeptídeo Y observados nesses pacientes reforça essa possibilidade.⁽¹⁹⁴⁾

Outro dado muito importante deste estudo é que não foi observado associação entre hipopituitarismo e alterações no nervo óptico e corpo caloso, apesar da elevada frequência dessas alterações na neuroimagem dessas crianças (40%). Observa-se grande associação entre anormalidades na linha média cerebral, como a Displasia Septo-óptica, e panhipopituitarismo.⁽³²⁻³⁷⁾

O presente estudo tem algumas limitações. Entre elas, destacamos inicialmente a ausência do diagnóstico confirmatório de infecção pelo ZIKV tanto das gestantes quanto das crianças estudadas. Infelizmente, o teste laboratorial só se tornou disponível em outubro de 2016 no Brasil. No entanto, todas as crianças incluídas nasceram em uma área afetada pela epidemia de ZIKV, e a maioria das mães tiveram sintomas sugestivos da infecção durante a gravidez.

Os dados epidemiológicos coletados foram retrospectivos, o que pode contribuir para o viés de memória, assim como informações incompletas de exames. Adicionalmente, considerando que o estudo foi realizado em centro de referência, é possível que crianças com comprometimento mais grave eram mais propensas a serem encaminhados a este centro para avaliação, o que pode ser um viés de seleção. Porém, essa característica permitiu comparar satisfatoriamente pacientes com microcefalia grave com aqueles com comprometimento menos grave.

É importante, salientar que a avaliação do desenvolvimento motor e cognitivo não foi realizado por escalas definidas ou métodos mais confiáveis como, por exemplo, o método de Bayley. Entretanto, esse não era o objetivo principal do nosso estudo.

Apesar das consultas e exame físico serem realizadas pelo mesmo avaliador, a aferição do comprimento não foi feita adequadamente para paciente portador de paralisia cerebral. Muitas dessas crianças são espásticas podendo gerar erros de aferição.

Outra limitação foi o fato de não termos utilizado testes de estimulação para avaliar a função hipofisária no grupo e a obtenção da idade óssea. Esses testes são fundamentais para o diagnóstico de DGH e, em muitos pacientes, de deficiência de ACTH.

Tivemos muitas dificuldades na coleta simultânea da amostra de sangue e urina necessárias para a avaliação concomitante da osmolaridade sanguínea e urinárias. Pacientes com importante espasticidade, baixa ingestão de líquidos e, muitas vezes, com dieta engrossadas pelo risco de aspiração. Entretanto, a ausência de urina por um período de observação (balanço de urina de pelo menos seis horas), mostrou o baixo volume urinário produzido por essas crianças, além do achado de natremia normal, sugerindo a menor possibilidade de diabetes insípido nesse grupo de pacientes.

Apesar dessas limitações, nosso estudo traz contribuição importante ao avaliar o eixo hipotalâmico-hipofisário, ainda não explorado na literatura, dessas crianças com diversas malformações cerebrais causadas pela infecção congênita por Zika. Por se tratar de uma infecção recentemente diagnosticada, é necessário o seguimento a longo prazo para identificar e monitorar, deficiências potenciais que permitam a intervenção e planejamento de recursos para apoiar essas famílias, melhorando a qualidade de vida das crianças afetadas.

7 CONCLUSÕES

Os dados desse estudo transversal nessa coorte de 80 pacientes com SZC nos permitem concluir que nesses pacientes:

- A frequência de anormalidades neurológicas, osteoarticulares, auditivas e cardíacas é elevada.
- O comprometimento do crescimento pós-natal também é muito frequente, especialmente naqueles pacientes com microcefalia grave. Entretanto, as concentrações de IGF1 e IGFBP3 são normais na grande maioria deles.
- Concentrações baixas de cortisol foram observadas em 14% dos pacientes apresentam, porém em todos os pacientes em que uma segunda amostra foi analisada, houve normalização desse parâmetro. O seguimento prospectivo e a nova dosagem de cortisol deverá ser realizada nos demais paciente.
- Os eixos tireotrófico, lactotrófico e gonadotrófico, bem como a secreção de vasopressina parecem não ser afetados.
- Juntos esses resultados demonstram, pela primeira vez, que hipopituitarismo congênito não é comum em pacientes com SZC.

Em conclusão, com base no presente estudo, a disfunção hipofisária com sintomas clínicos evidentes não é uma consequência frequente em crianças com microcefalia secundária à SZC. É possível, no entanto, que algum grau de hipopituitarismo parcial possa ser encontrado em alguns pacientes, se todos fossem submetidos a testes mais invasivos de avaliação da função hipofisária. Se por um lado os dados desses estudos mostram que hipopituitarismo não é frequente nesses pacientes, por outro lado, é importante que os mesmos sejam seguidos a longo prazo com atenção para esse risco. Como demonstrado previamente na literatura em pacientes com outros tipos de infecção do SNC, a deficiência de hormônios hipofisários pode surgir anos após a infecção.

REFERÊNCIAS

1. Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:101-6.
2. Donalisio MR, Freitas ARR, Von Zuben APB. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. *Revista de Saúde Pública.* 2017;51:30.
3. Ali S, Gugliemini O, Harber S, Harrison A, Houle L, Ivory J, et al. Environmental and Social Change Drive the Explosive Emergence of Zika Virus in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11.
4. Zanluca C, Melo VCA, Mosimann ALP, Santos GIV, Santos CND, Luz K. (2015). First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):569-72.
5. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21:1885-6.
6. World Health Organization (WHO). Pan American Health Organization (PAHO). Epidemiological alert: Zika virus infection. 2015 maio 7.
7. Fantinato FFST, Araújo ELL, Ribeiro IG, Andrade MR, Dantas ALM, Rios JMT, et al. Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2016;25(4):683-90.
8. Marinho F, Araújo VEM, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR, et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2016 Dec;25(4):701-12.
9. Teixeira MG, Conceição NCM, Oliveira WK, Nunes ML, Rodrigues LC. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: Detection, control, etiology, and future scenarios. *American Journal of Public Health.* 2016;106(4):601-5.
10. Vieira MACS, Costa CHN, Linhares AC, Borba AS, Henriques DF, Silva EVP, et al. Potential role of dengue virus, chikungunya virus and Zika virus in neurological diseases. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2018;113(11):e170538.
11. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparac-Goffart I, Lastère S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19:207-20.

12. Kassavetis P, Joseph JM, François R, Perloff MD, Berkowitz AL. Zika virus-associated GuillainBarre syndrome variant in Haiti. *Neurology*. 2016 Jul;87(3):336-7.
13. Araújo TVB, Rodrigues LC, Ximenes RAA, Miranda-Filho BD, Montarroyos UR, Melo APL, et al. Associação entre infecção pelo zika vírus e microcefalia no Brasil, de janeiro a maio de 2016: relato preliminar de um estudo caso-controle. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1356-63.
14. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 45 de 2018. *Boletim Epidemiológico*. 2018 Dez;49(54):1-8.
15. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 23 de 2019. *Informe SVS*. 2019 Jan.
16. Bahia, Secretaria de Saúde, DIVEP – SUVISA. *Boletim Epidemiológico de Microcefalia / Síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus e outras etiologias infecciosas, Bahia, 2019*. 2019 abr 24;1.
17. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016; 375:2321.
18. Pomar L, Vouga M, Lambert V, et al. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana. *BMJ* 2018; 363:k4431.
19. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA* 2017; 317:59.
20. Hoen B, Schaub B, Funk AL, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *N Engl J Med* 2018; 378:985.
21. Rice ME, Galang RR, Roth NM, et al. Vital Signs: Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities Possibly Associated with Congenital Zika Virus Infection - U.S. Territories and Freely Associated States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:858.
22. Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, et al. Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:366.
23. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016; 387:2125.

24. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374:951.
25. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:159.
26. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:653-60.
27. Cordeiro MT, Pena LJ, Brito CA, et al. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. *Lancet* 2016; 387:1811.
28. Cuevas EL, Tong VT, Rozo N, et al. Preliminary Report of Microcephaly Potentially Associated with Zika Virus Infection During Pregnancy — Colombia, January–November 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65.
29. Meneses JDA, Ishigami AC, Mello LM, Albuquerque LL, Brito CAA, Cordeiro MT, et al. Lessons Learned at the Epicenter of Brazil's Congenital Zika Epidemic: Evidence From 87 Confirmed Cases. *Clin Infect Dis*. 2017;64(10):1302-8.
30. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet*. 2016;388:891-7.
31. Van der Linden V, Pessoa A, Dobyys W, Barkovich J, Van der Linden Junior H, Rolim Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1343.
32. Aragão MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Silva PS, van der Linden A, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: Retrospective case series study. *BMJ*. 2016;353:1901.
33. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, Rosário MS, Costa F, Archanjo G, et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004517.
34. Cameron FJ, Khadilkar VV, Stanhope R. Pituitary dysfunction, morbidity and mortality with congenital midline malformation of the cerebrum. *Eur J Pediatr*. 1999 Feb;158(2):97-102.
35. Norman MG. Holoprosencephaly: Defect of the mediobasal prosencephalon. Congenital malformations of the brain: pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects. New York: Oxford University Press; 1995.

36. Matsunaga E, Shiota K. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology*. 1977 Dec;16(3):261-72.
37. Olsen CL, Hughes JP, Youngblood LG, Sharpe-Stimac M. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children: New York State, 1984-1989. *Am J Med Genet*. 1997 Dec;12;73(2):217-26.
38. Utsunomiya H, Ogasawara T, Hayashi T, Hashimoto T, Okazaki M. Dysgenesis of the corpus callosum and associated telencephalic anomalies: MRI. *Neuroradiology*. 1997 Apr;39(4):302-10.
39. Morishima A, Aranoff GS. Syndrome of septo-optic-pituitary dysplasia: the clinical spectrum. *Brain Dev*. 1986;8(3):233-9.
40. Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr*. 2006 Jan;148(1):85-8.
41. Kelberman D, Dattani MT. Hypothalamic and pituitary development: novel insights into the aetiology. *Eur J Endocrinol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2007 Aug;157 Suppl 1:S3-14.
42. Clarke IJ. Hypothalamus as an endocrine organ. *Compr. Physiol*. 2015;5:217-53.
43. Antonini SR. Hipopituitarismo anterior. In: Antunes-Rodrigues JM, Elias AC, Castro LLK, editor. *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
44. Prata-Barbosa A, Martins MM, Guastavino AB, Cunha AJ. Effects of Zika infection on growth. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95:30-41.
45. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet*. 2017;390(10107):2099-109.
46. Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med*. 2016;375(3):294-5.
47. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46(5):509-20.
48. Wikan N, Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):e119-e26.
49. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536-43.

50. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1232-9.
51. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14).
52. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *The Journal of general virology.* 2016;97(2):269-73.
53. Organization WH. Zika virus outbreaks in the Americas. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(45):609-10.
54. Faria NR, Azevedo R, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science.* 2016;352(6283):345-9.
55. Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, de Oliveira WK, Pamplona de Goes Cavalcanti L. Zika virus outbreak in Brazil. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(2):116-20.
56. Musso D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1887.
57. Rodrigues LC. Microcephaly and Zika virus infection. *Lancet.* 2016;387(10033):2070-2.
58. Saúde BMD. Portaria GM nº 1.813, de 11 de novembro de 2015. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil.* 2015.
59. World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2016 Jul 12] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergencycommittee-zika/en/>
60. Saúde SdVe, Saúde Md. Boletim Epidemiológico Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 12 de 2019 e Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti (LIRAA). 2019;50(13):1-18.
61. Cook S, Holmes EC. A multigene analysis of the phylogenetic relationships among the flaviviruses (Family: Flaviviridae) and the evolution of vector transmission. *Arch Virol.* 2006;151(2):309-25.

62. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol*. 1998;72(1):73-83.
63. Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(1):e2636.
64. Berthet N, Nakoune E, Kamgang B, Selekon B, Descorps-Declere S, Gessain A, et al. Molecular characterization of three Zika flaviviruses obtained from sylvatic mosquitoes in the Central African Republic. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14(12):862-5.
65. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet*. 2016;387(10015):227-8.
66. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1477.
67. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):6-7.
68. Chan JF, To KK, Chen H, Yuen KY. Cross-species transmission and emergence of novel viruses from birds. *Curr Opin Virol*. 2015;10:63-9.
69. Bonaldo MC, Ribeiro IP, Lima NS, et al. Isolation of Infective Zika Virus from Urine and Saliva of Patients in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10:e0004816.
70. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet*. 2016;387(10023):1051.
71. Arsuaga M, Bujalance SG, Diaz-Menendez M, Vazquez A, Arribas JR. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1107.
72. Brent C, Dunn A, Savage H, Faraji A, Rubin M, Risk I, et al. Preliminary Findings from an Investigation of Zika Virus Infection in a Patient with No Known Risk Factors - Utah, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(36):981-2.
73. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(2):359-61.
74. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, Vandamme YM, Maquart M, Le Guillou-Guillemette H, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet*. 2016;387(10037):2501.

75. De Laval F, Matheus S, Labrousse T, et al. Kinetics of Zika Viral Load in Semen. *N Engl J Med* 2017; 377:697.
76. D. Musso JB, D. Bierlaire, M. C. Lanteri⁴ & M. Aubry. Prevention of transfusion-transmitted Zika virus in French Polynesia, nucleic acid testing versus pathogen inactivation. *ISBT Science Series* 2017;12:254–9.
77. Lustig Y, Mendelson E, Paran N, Melamed S, Schwartz E. Detection of Zika virus RNA in whole blood of imported Zika virus disease cases up to 2 months after symptom onset, Israel, December 2015 to April 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(26).
78. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jaaskelainen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med.* 2016;374(22):2142-51.
79. Suy A, Sulleiro E, Rodo C, Vazquez E, Bocanegra C, Molina I, et al. Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2611-3.
80. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(13).
81. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell.* 2016;18(5):587-90.
82. Li H, Saucedo-Cuevas L, Regla-Nava JA, Chai G, Sheets N, Tang W, et al. Zika Virus Infects Neural Progenitors in the Adult Mouse Brain and Alters Proliferation. *Cell Stem Cell.* 2016;19(5):593-8.
83. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimaraes KP, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 2016;534(7606):267-71.
84. Noronha L, Zanluca C, Azevedo ML, et al. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111:287–93.
85. Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe* 2016; 20:83. Miner JJ, Cao B, Govero J, et al. Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. *Cell* 2016; 165:1081.
86. Tabata T, Pettitt M, Puerta-Guardo H, et al. Zika Virus Targets Different Primary Human Placental Cells, Suggesting Two Routes for Vertical Transmission. *Cell Host Microbe* 2016; 20:155.

87. Jurado KA, Simoni MK, Tang Z, et al. Zika virus productively infects primary human placenta-specific macrophages. *JCI Insight* 2016; 1. Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe* 2016; 20:83.
88. Adams Waldorf KM, Stencel-Baerenwald JE, Kapur RP, et al. Fetal brain lesions after subcutaneous inoculation of Zika virus in a pregnant nonhuman primate. *Nat Med* 2016; 22:1256.
89. Chiang C, Beljanski V, Yin K, Olnagier D, Ben Yebdri F, Steel C, et al. Sequence-Specific Modifications Enhance the Broad-Spectrum Antiviral Response Activated by RIG-I Agonists. *J Virol.* 2015;89(15):8011-25.
90. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol.* 2015;89(17):8880-96.
91. Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR. Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 2016;18(5):591-6.
92. Surasombatpattana P, Hamel R, Patramool S, Luplertlop N, Thomas F, Despres P, et al. Dengue virus replication in infected human keratinocytes leads to activation of antiviral innate immune responses. *Infection, genetics and Evolution: Journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases.* 2011;11(7):1664-73.
93. Honda K, Yanai H, Negishi H, Asagiri M, Sato M, Mizutani T, et al. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature.* 2005;434(7034):772-7.
94. Olnagier D, Amatore D, Castiello L, Ferrari M, Palermo E, Diamond MS, et al. Dengue Virus Immunopathogenesis: Lessons Applicable to the Emergence of Zika Virus. *J Mol Biol.* 2016;428(17):3429-48.
95. Ornelas AM, Pezzuto P, Silveira PP, Melo FO, Ferreira TA, Oliveira-Szejnfeld PS, et al. Immune activation in amniotic fluid from Zika virus-associated microcephaly. *Ann Neurol.* 2017;81(1):152-6.
96. Dasgupta S, Reagan-Steiner S, Goodenough D, et al. Patterns in Zika Virus Testing and Infection, by Report of Symptoms and Pregnancy Status - United States, January 3-March 5, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:395.
97. Flamand C, Fritzell C, Matheus S, et al. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Euro Surveill* 2017; 22.

98. Lozier MJ, Burke RM, Lopez J, et al. Differences in Prevalence of Symptomatic Zika Virus Infection, by Age and Sex-Puerto Rico, 2016. *J Infect Dis* 2018; 217:1678.
99. Chen L, Hafeez F, Curry CL, Elgart G. Cutaneous Eruption in a U.S. Woman with Locally Acquired Zika Virus Infection. *N Engl J Med* 2017; 376:400.
100. Cordel N, Birembaux X, Chaumont H, et al. Main Characteristics of Zika Virus Exanthema in Guadeloupe. *JAMA Dermatol* 2017; 153:326.
101. Edupuganti S, Natrajan MS, Roupheal N, et al. Biphasic Zika Illness With Rash and Joint Pain. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4:ofx133.
102. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, et al. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol* 2015; 63:32.
103. Karimi O, Goorhuis A, Schinkel J, et al. Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. *Lancet* 2016; 387:939.
104. Brasil. MdSd. Zika Vírus: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2019.
105. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure - United States (Including U.S. Territories), July 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:781.
106. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory Interim Guidance for Care of Obstetric Patients During a Zika Virus Outbreak. <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak#Figure1> (Accessed on September 15, 2016).
107. 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: Ministério da Saúde; 2015. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>
108. Balm MND, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ESC, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol*. 2012;84:1501-5.
109. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, October 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:1089.

110. Reagan-Steiner S, Simeone R, Simon E, et al. Evaluation of Placental and Fetal Tissue Specimens for Zika Virus Infection - 50 States and District of Columbia, January-December, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:636.
111. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1510. Reaffirmed 2017.
112. Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas. Microcefalia no ECLAMC e no Brasil. Buenos Aires, 2015. Disponível em:<[http://www.eclamc.org/descargas/1.Microcefalia no ECLAMC e no Brasil.docx](http://www.eclamc.org/descargas/1.Microcefalia%20no%20ECLAMC%20e%20no%20Brasil.docx)>. Acesso em:12 jul. 2016.
113. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016; 374:1981.
114. De Oliveira WK, de França GVA, Carmo EH, et al. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet*. 2017 Aug;390(10097):861-70.
115. Oliveira WK, Cortez-Escalante J, Oliveira WTGH, Carmo GMI, Henriques CMP, Coelho GE, et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed zika vírus transmission during the first trimester of pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Weekly*. 2016 Mar;65(9):242-7.
116. World Health Organization. WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. WHO, Geneva 2006. http://www.who.int/childgrowth/publications/technical_report_pub/en/ (Accessed on January 26, 2016).
117. Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, et al. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *Lancet* 2016; 387:621.
118. World Health Organization. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus: Interim guidance, 25 February 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf (Accessed on February 25, 2016).
119. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384:857.
120. World Health Organization. Pregnancy management in the context of Zika virus: Interim guidance, 2 March 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204520/1/WHO_ZIKV_MOC_16.2_eng.pdf (Accessed on March 03, 2016).

121. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
122. Shepard TH. "Prova" de Teratogenicidade Humana [carta]. *Teratology* 1994;50:97-8.
123. Costello A, Dua T, Duran P, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* 2016; 94:406.
124. Tsui I, Moreira MEL, Rossetto JD, Vasconcelos Z, Gaw SL, Neves LM, et al. Eye Findings in Infants With Suspected or Confirmed Antenatal Zika Virus Exposure. *Pediatrics*. 2018 Out;142(4).
125. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016.
126. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, Vasconcelos Z, Adachi K, Valderramos S, et al. Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatr*. 2017;171(9):847-54.
127. Ventura CV, Maia M, Dias N, Ventura LO, Belfort Jr R. Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly. *Lancet*. 2016;387:2502.
128. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, Santos CM, Almeida LC, van der Linden V, et al. Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection – Brazil, November 2015 - May 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:917-9.
129. Van der Linden V, EL son, Lins OG, van der Linden A, Aragão MF, Brainer-Lima AM, et al. Congenital zika syndrome with arthrogryposis: a retrospective case series study. *BMJ*. 2016;354:3899.
130. Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, et al. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.2.
131. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):288-95.
132. Alves LV, Mello MJG, Bezerra PG, Alves JGB. Congenital Zika Syndrome and Infantile Spasms: Case Series Study. *J Child Neurol*. 2018;33:664.
133. Academia Americana de Pediatria. Zika. In: Kimberlin DW, Brady MT, Long SS (Eds). *Red Book: 2018 Relatório da Comissão de Doenças Infecciosas*. 31 st. Itasca: Academia Americana de Pediatria; 2018.

134. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, Fischer M, Grampos JE, Kuhnert-Tallman W, et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, October 2017. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(41):108-99.
135. Hazin AN, Poretti A, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016;374(22):2193-5.
136. Pool KL, Adachi K, Karnezis S, et al. Association Between Neonatal Neuroimaging and Clinical Outcomes in Zika-Exposed Infants From Rio de Janeiro, Brazil. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e198124.
137. Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS, et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology* 2016; 281:203.
138. Petribu NCL, Aragao MFV, van der Linden V, et al. Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. *BMJ* 2017; 359:j4188.
139. Russell K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, et al. Atualização: Guia provisório para a avaliação e o manejo de bebês com possível infecção congênita do Zika Vírus - Estados Unidos, agosto de 2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:870-8.
140. Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:543.
141. Fliers E, Boelen A, Van Trotsenburg. Central regulation of the hypothalamo–pituitary–thyroid (hpt) axis: focus on clinical aspects. *Handbook of Clinical Neurology.* 2014;124:127-38.
142. Melmed S. *The Pituitary.* 4 st. London: Elsevier; 2017.
143. Claire E Higham, Gudmundur Johannsson, Stephen M Shalet. Hypopituitarism. *Lancet.* 2016 Mar;388:2403-15.
144. Pekic S, Popovic V. Expanding the cause of hypopituitarism. *European Journal of Endocrinology.* 2017;176:269-82.
145. Pekic S, Popovic V. Alternative causes of hypopituitarism: traumatic brain injury, cranial irradiation, and infections. *Handbook of Clinical Neurology.* 2014;124:271-90.
146. Geffner ME. Hypopituitarism in Childhood. *Cancer Control.* 2002 May/June;9(3):211-22.

147. Dhanwal DK, Kumar S, Vyas A, Saxena A. Hypothalamic pituitary axis in CNS infections. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;15(Suppl 3):233-8.
148. Schwartz LJ, St Louis Y, Wu R, Wiznia A, Rubinstein A, Saenger P. Endocrine function in children with HIV infection. *Am J Dis Child* 1991;145:330-3.
149. Levy-Shraga Y, Gazit I, Modan-Moses D, Pinhas-Hamiel O. Pituitary function in children following infectious diseases of the central nervous system. *Pituitária*. 2014 abr;17(2):118-24.
150. Beatrice AM, Selvan C, Mukhopadhyay S. Pituitary Dysfunction in infective brais diseases. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17 (Suppl3) S608-11.
151. Kim SY. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. *Endocrinol Metab*. 2015;30:443-55.
152. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3888.
153. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016; 101:96.
154. Tanner J. Auxology. In: *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (Eds), Charles C Thomas, Springfield 1994. p.137.
155. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;30(6):737-47.
156. Chrousos GP, Kino T, Charmandari E. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence. *Neuroimmunomodulation*. [Review]. 2009;16(5):272-83. 72.
157. Mehta A, Hindmarsh PC, Dattani MT. An update on the biochemical diagnosis of congenital ACTH insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Mar;62(3):307-14.
158. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab*. [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Dec;88(12):5696-703.
159. Richman RA, Post EM, Notman DD, Hochberg Z, Moses AM. Simplifying the diagnosis of diabetes insipidus in children. *Am J Dis Child*. [Research Support,

- U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1981 Sep;135(9):839-41.
160. Elias PCL, Moreira AC. Controle Neuroendócrino da Hipófise Posterior, Diabetes Insipidus e Síndrome de Secreção Inapropriada de ADH. In: Antunes-Rodrigues J.; Moreira ACE, L.L.K.; Castro, M., editor. *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 484-94.
 161. Wu YH, Cui XY, Yang W, Fan DY, Liu D, Wang PG, et al. Zika Virus Infection in Hypothalamus Causes Hormone Deficiencies and Leads to Irreversible Growth Delay and Memory Impairment in Mice. *Cell reports*. 2018;25(6):1537-47.e4.
 162. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*. 1969 Jun;74(6):901-10.
 163. Lage MLC, Carvalho, Ventura PA, Taguchi TB, Fernandes AS, Pinho SF, et al. Clinical, Neuroimaging, and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection. *Int J Environ Res Saúde Pública*. 2019 Jan;16(3):309
 164. Abreu TT, Novais MCM, Guimarães ICB. Crianças com microcefalia associada a infecção congênita pelo vírus Zika: características clínicas e epidemiológicas num hospital terciário. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2016;15(3):426.
 165. Lima GP, Rozenbaum D, Pimentel C, Frota ACC, Vivacqua D, Machado ES, et al. Factors associated with the development of Congenital Zika Syndrome: a case-control study. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19:277-82.
 166. Nogueira ML, Nery Júnior NR, Estofolete CF, Terzian ACB, Guimarães GF, Zini N, et al. Adverse birth outcomes associated with Zika virus exposure during pregnancy in São José do Rio Preto, Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017:1-45.
 167. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016.
 168. Kikuti M, Cardoso CW, Prates APB, Paploski IAD, Kitron U, Reis MG, et al. Congenital brain abnormalities during a Zika virus epidemic in Salvador, Brazil, April 2015 to July 2016. *Euro Surveill*. 2018;23(45).
 169. Marques VM, Santos CS, Santiago IG, Marques SM, Nunes Brasil MDG, Lima TT, et al. Neurological Complications of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatric neurology*. 2019;91:3-10.
 170. Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS, Amorim MM, Batista AG, Chimelli L, et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the

- Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology*. 2016;281(1):203-18.
171. Werner H, Daltro P, Fazecas T, Zare Mehrjardi M, Araujo Junior E. Neuroimaging Findings of Congenital Toxoplasmosis, Cytomegalovirus, and Zika Virus Infections: A Comparison of Three Cases. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(12):1150-5.
 172. Zare Mehrjardi M, Poretti A, Huisman TA, Werner H, Keshavarz E, Araujo Junior E. Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. *Jpn J Radiol*. 2017;35(3):89-94.
 173. Carvalho A, Brites C, Mochida G, Ventura P, Fernandes A, Lage ML, et al. Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. *Brain Dev*. 2019;41(7):587-94.
 174. Ribeiro BNF, Muniz BC, Gasparetto EL, Ventura N, Marchiori E. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: what do we know so far? *Radiologia brasileira*. 2017;50(5):314-22.
 175. Zorrilla CD, Garcia Garcia I, Garcia Fragoso L, De La Vega A. Zika Virus Infection in Pregnancy: Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl_10):S891-S6.
 176. Pessoa A, Van der Linden V, Yeargin-Allsopp M, Carvalho M, Ribeiro EM, Van Naarden Braun K, et al. Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children With Evidence of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatrics*. 2018;141(Suppl 2):S167-s79.
 177. Sanz Cortes M, Rivera AM, Yepez M, Guimaraes CV, Diaz Yunes I, Zarutskie A, et al. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with ZIKA virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):440 e1- e36.
 178. Leal MC, Muniz LF, Caldas Neto SD, van der Linden V, Ramos RC. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016.
 179. Schaefer S, Boegershausen N, Meyer S, Ivan D, Schepelmann K, Kann PH. Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. *European journal of endocrinology*. 2008;158(1):3-9.
 180. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, Quero J, Garcia-Alix A. A Prognostic Neonatal Neuroimaging Scale for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Neonatology*. 2016;110(4):277-85.
 181. Kwak M, Yum MS, Yeh HR, Kim HJ, Ko TS. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Prognostic Factor for Neurological Outcome. *Pediatric neurology*. 2018;83:14-8.

182. Chan U, Chan WT, Ting WH, Ho CS, Liu HC, Lee HC. Cholestasis caused by panhypopituitarism and acquired cytomegalovirus infection in a 2-month-old male infant: A case report. *Medicine*. 2017;96(17):e6757.
183. Becroft DM. Prenatal cytomegalovirus infection: epidemiology, pathology and pathogenesis. *Perspectives in pediatric pathology*. 1981;6:203-41.
184. Ali O, Shim M, Fowler E, Cohen P, Oppenheim W. Spinal bone mineral density, IGF-1 and IGFBP-3 in children with cerebral palsy. *Horm Res*. 2007;68(6):316-20.
185. Nazif H, Shatla R, Elsayed R, Tawfik E, Osman N, Korra S, et al. Bone mineral density and insulin-like growth factor-1 in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(4):625-30.
186. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383(9935):2152-67.
187. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):727-34.
188. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33(4):855-9.
189. Cano-Lopez I, Gonzalez-Bono E. Cortisol levels and seizures in adults with epilepsy: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019;103:216-29.
190. Adhimoolam M, Arulmozhi R. Effect of antiepileptic drug therapy on thyroid hormones among adult epileptic patients: An analytical cross-sectional study. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(3):171-4.
191. Hamed SA. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Expert review of clinical pharmacology*. 2015;8(1):103-14.
192. Leskiewicz M, Budziszewska B, Lason W. [Endocrine effects of antiepileptic drugs]. *Przegl Lek*. 2008;65(11):795-8.
193. de Melo Marques V, Santos CS, Santiago IG et al, Neurologic complications in congenital Zika virus infection. *Pediatric Neurology* 2019 Feb;91:3-10. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.11.003.
194. Karadag-Oncel E, Cakir M, Kara A, Gonc N, Cengiz AB, Ozon A, et al. Evaluation of hypothalamic-pituitary function in children following acute bacterial meningitis. *Pituitary*. 2015;18(1):1-7.
195. Cicek NP, Kamasak T, Serin M, Okten A, Alver A, Cansu A. The effects of valproate and topiramate use on serum insulin, leptin, neuropeptide Y and ghrelin levels in epileptic children. *Seizure*. 2018;58:90-5.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Gostaríamos de convidá-la (o) a participar da pesquisa **“Avaliação do eixo Hipotalâmico-Hipofisário de uma coorte de crianças com microcefalia secundária à Síndrome da Zika Congênita”**. Este estudo servirá como base do doutorado da pesquisadora, Dra. Lêda Lúcia Moraes Ferreira, do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

O objetivo da pesquisa é avaliar no grupo de crianças portadoras de microcefalia ou outra alteração do cérebro devido á infecção congênita pelo vírus da Zika, se há alteração na produção de hormônios produzidos no cérebro através das glândulas do Hipotálamo e da Hipófise, localizadas no cérebro.

Este estudo será realizado nos Ambulatórios de Infecções Congênicas do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES) e de Microcefalia do Hospital Central Roberto Santos, localizados na cidade de Salvador, estado da Bahia.

No caso de concordar em participar, serão realizados a coleta de amostra de cerca de 05 mL de sangue por punção periférica da veia da mão ou do antebraço e uma amostra de urina pelo saco coletor e, em seguida, serão encaminhados ao Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências e Saúde. Os resultados dos exames tanto os de sangue como o de urina, serão fornecidos com os respectivos resultados e laudos por profissionais especializados aos cuidadores da criança.

Os riscos associados com a coleta de sangue incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Cuidados devem ser tomados para minimizar esses riscos.

O benefício para o participante é de ser acompanhado ambulatorialmente pela pesquisadora no seguimento de infectologia pediátrica e, se identificado algum

problema endocrinológico, será assegurado o seguimento por um endocrinologista pediátrico nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrico dos hospitais participantes desta pesquisa.

Os resultados dessa pesquisa beneficiarão, não somente você, mas os pacientes de todo o mundo que tiverem acesso aos dados do estudo que você será submetido.

Não é prevista nenhuma remuneração para participação nesta pesquisa.

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser. A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Caso o senhor (a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode entrar em contato com a pesquisadora: Lêda Lúcia Moraes Ferreira, telefone cel: 991138835, e-mail: ledaluciamf@gmail.com ou procurar o Comitê de ética e Pesquisa: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Av. Dão João VI, Brotas, nº 275. CEP: 40290-000. Telefone do CEP : 71-3276-8225

Duas vias de teor e rubricada em todas as vias

.....

Assinatura do Representante Legal do Sujeito
de Pesquisa (quando aplicável)

Data

.....

Nome do Pesquisador responsável

Data

Apêndice B - FICHÁRIO

Data / /

Nº do Prontuário do HCRS/ HUPES:

Nome:

Data de nascimento: Idade: Sexo: FEM () MASC ()

Maternidade/Hospital de Nascimento:

Nome da mãe: Idade:

Estado civil:

Escolaridade:

Nome do pai: Idade:

Endereço:

Cidade: CEP:

Telefones:

GESTAÇÃO

Gestações: Partos: Abortamentos: () espontâneo () provocado

Gestação planejada: () sim () não Nº de consultas do pré-natal:

Nº de USG: Normais () Alterada () Qual o mês?

Doença materna na gestação: () não () sim Qual e quando?

Tabagismo () não () sim Etilismo () não () sim Droga ilícita: () Qual e frequência: Inseticida () não () Sim

Durante a gestação apresentou: () febre () exantema () artralgia () prurido () conjuntivite e mialgia () Quando?

Durante a gestação teve diagnóstico de: () Zika () Dengue () Chikungunya () Virose

Diagnóstico de microcefalia ou malformação na gestação: () não () sim Quando?

SOROLOGIAS MATERNA:

Sorologias TORCHS: () não fez () normais

Zika vírus () não fez () reagente () não reagente quando?

PCR: () Positivo () Negativo () Não () quando?

Chikungunya vírus () não fez () não-reagente () reagente () quando?

Vírus da Dengue () não fez () não-reagente () reagente ()

CMV IgM Positivo () Negativo () quando:

CMV IgG: Positivo () Negativo () quando:

Toxoplasmose IgM: Positivo () Negativo () quando:

Toxoplasmose IgG: Positivo () Negativo () quando:

Rubéola IgM: Positivo () Negativo () quando:

Rubéola IgG: Positivo () Negativo () quando:

VDRL: Positivo () Negativo () quando:

Herpes : IgG positivo () IgG negativo () quando:

Herpes IgM positivo () IgM negativo () quando:

Parvovírus IgG positivo () IgG negativo () quando:

HIV : Positivo () Negativo () quando:

HTLV: positivo () Negativo () quando:

AgHBs: Positivo () Negativo () quando:

Anti HCV: Positivo () Negativo () quando:

PARTO / PÓS PARTO IMEDIATO

Tipo: () vaginal () cesárea, indicação:

Idade gestacional: semanas Peso: g Comp: cm PC: cm

APGAR: 1' _____ 5' _____

Intercorrências: () não () sim Manobras de Reanimação () não () sim

Suporte ventilatório () não () sim Fototerapia () não () sim Transfusão () não ()

sim Rash () não () sim Febre () não () sim Dificuldade para alimentar () não ()

sim Choro incontrolável () não () sim Sonolência () não () sim

HISTÓRIA MATERNA E FAMILIAR

Pais com consaguinidade () não () sim Caso de microcefalia na família? () não () sim Quem?

Síndrome genética na família? () não () sim Qual a síndrome e quem?

Caso de óbito de criança com < 2 anos? () não () sim

EVOLUÇÃO DO RNEngasgo () não () sim Regurgitação () não () sim Dorme () tranquilo () agitado ()Ganho de peso () não () sim Choro () normal () incontrolável () monótono ()Irritabilidade () não () sim Sorriso social () não () sim Vocalização () não () simInteração com o olhar () não () sim Acompanha face () não () sim Acompanha objetos () não () sim**Antropometria :**

Peso: Estatura: cm

PC: cm

Exame Clínico:

Crânio com desproporção craniofacial () , cavalgamento de suturas () , excesso de pele occipital () micrognatia () artrogliose () pés tortos () alt. Visuais () (desatenção visual/estrabismo/nistagmo) hipertonia/persistência dos reflexos arcaicos/primitivos () epilepsia/espasmos () alt. de postura () disfagia () dificuldade de sucção e deglutição ()

Usa medicação: anticonvulsivante () RGE () relaxante muscular ()**Impressão:** DNPM () adequado () atrasado/alterado () motor () cognitivo**SOROLOGIAS DA CRIANÇA**

DATA: / /

VDRL: POS () NEG () CMV: IGG () IGM () TOXO: IGG () IGM ()

HERPES: IGG () IGM () PARVOVIRUS: IGG () IGM ()

DENGUE: IGG () IGM () CHICHUNGUNYA: IGG () IGM ()

ZIKA: IGG () IGM ()

Fundoscopia (___/___/___) Normal () Anormal – D () E ()**UST** (___/___/___): Normal () Anormal ()

Calcificações () Ventriculomegalia () Hidranencefalia () Atrofia cortical ()
 Hipoplasia de cerebello ()
 Hipoplasia de corpo caloso () Malformação cerebral ()
 qual: _____

EOA/ PEATE (__/__/__): Normal () Anormal () D () E ()

USG de abd (__/__/__): Normal () Anormal () Fígado () Baço ()

Ecocardiograma (__/__/__): Normal () Anormal () FOP () CIA () CIV ()
 Valvulopatia ()

EEG: / /

TC de Crânio: / / () alterado () sem alterações

RMN de Crânio/ Sela Túrcica: / / () alterado () sem alterações

TRIAGEM CLÍNICA E LABORATORIAL NO PERÍODO NEONATAL E NO PRIMEIRO ANO DE VIDA PARA SINAIS DE DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS (HIPOPITUITARISMO)

1. HIPOGONADISMO:

- () Micropênis - Tamanho Peniano ___cm
 () Criptorquidia () Bilateral () Unilateral (E ou D:)

2. HIPOTIREOIDISMO:

- () Icterícia Prolongada – duração em dias= ____
 () Hérnia Umbilical () Atraso na queda do coto umbilical (>15 dias)
 () Hipotonia () Macroglossia
 () Sucção Débil () Baixo ganho ponderal
 () Fontanelas Amplas () Atraso no Fechamento das Fontanelas

3. INSUFICIÊNCIA ADRENAL

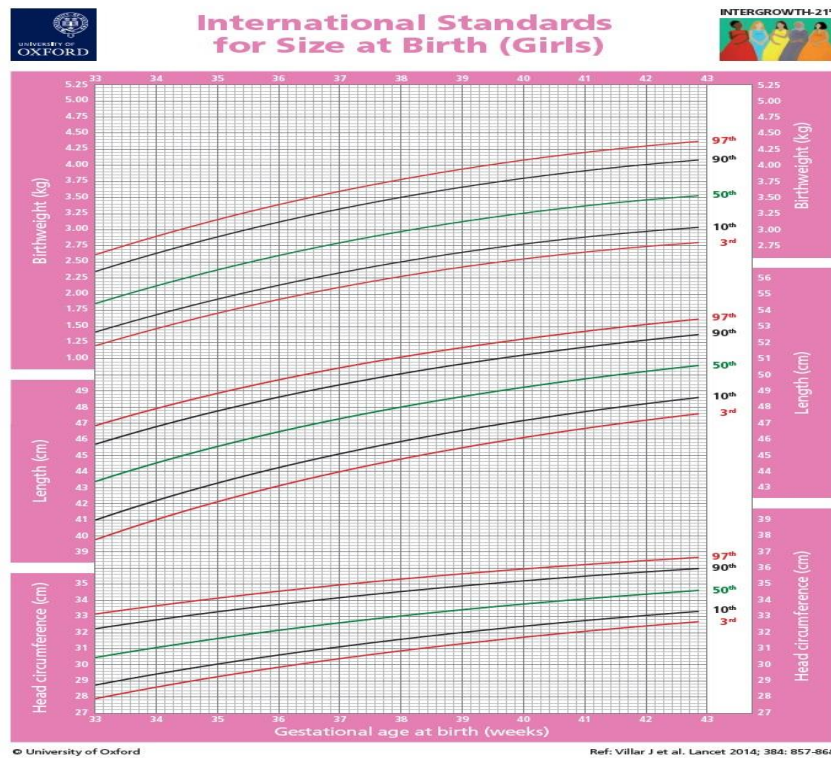
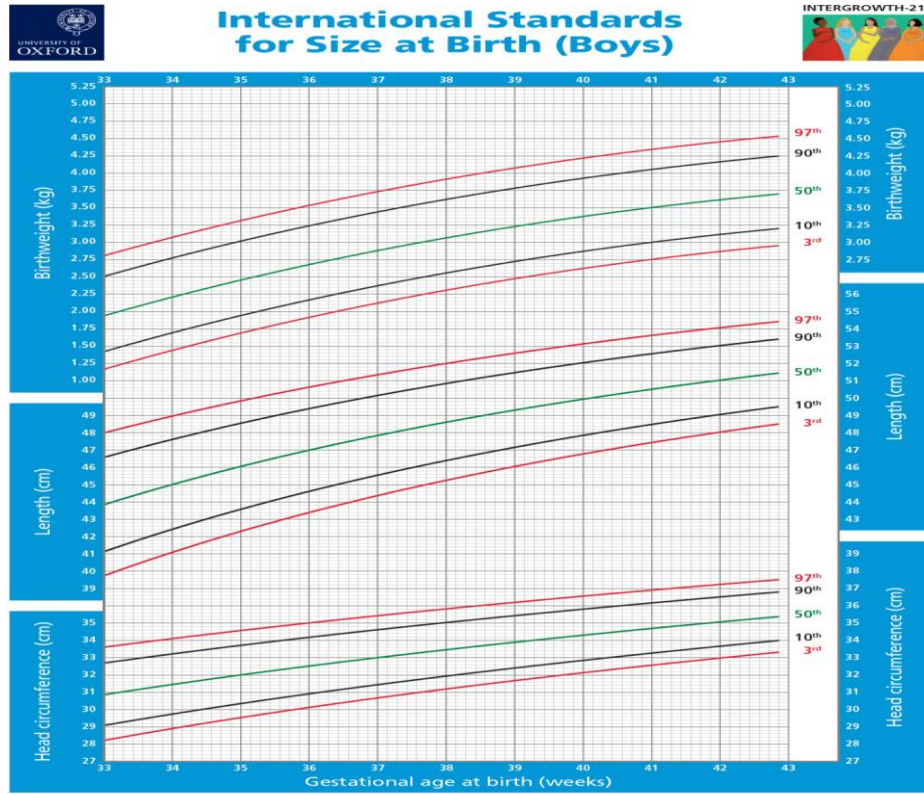
- () Hipoglicemia neonatal: Nadir (menor valor) glicêmico=____; Idade=____
 Glicemia capilar () ou Glicemia Venosa ()
 () Icterícia Prolongada
 () Crise convulsiva associada à hipoglicemia
 () Baixo ganho ponderal

4. DIABETE INSÍPIDO

- () Poliúria Suspeita (diurese excessiva, troca de grande número de fraldas por dia (>10X)
 () Poliúria Confirmada pelo Balanço Hídrico de 24 horas ou 12 horas (> 3 ml/kg/hora)
 () Hipertermia ou febre de origem inexplicada () Hipernatremia de origem inexplicada

ANEXOS

Anexo A - Curva do intergrowth



Anexo B – Alterações identificadas

Alterações mais comuns identificadas durante o pré-natal

Alterações neurológicas em exame de imagem	Dismorfias faciais	Músculo-articulares	Outros
<ul style="list-style-type: none"> • Microcefalia (de acordo com as tabelas de referência) • Microencefalia • Alterações de fossa posterior: dimorfismo de vermis cerebelar • Ventriculomegalia (leve, moderado e grave – ex vacuum) • Hidrocefalia • Calcificações cerebrais – disseminadas • Sinéquias • Disgenesia de corpo caloso • Esquizencefalia / porencefalia • Afilamento do córtex • Occipital proeminente 	<ul style="list-style-type: none"> • Desproporção craniofacial • Face plana • Microftalmia • Retrognatia • Hipotelorismo • Redundância de pele no couro cabeludo 	<ul style="list-style-type: none"> • Posição viciosa das mãos e dos pés (proxy de artrogripose) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração do volume amniótico (polidrâmnio)

Alterações mais comuns identificadas ao nascer e dentro do 1º mês de vida

Alterações em exame de imagem	Alterações na visão ou audição	Alterações neurosensoriais	Achados clínicos dismorfológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Calcificações cerebrais • Distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral • Predomínio fronto parietais do espessamento cortical • Polimicrogiria • Simplificação do padrão de giração/ sulcação cerebral • Ventriculomegalia/ Dilatação ventricular • Alteração do padrão de fossa posterior • Hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo, corpo caloso 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações no mapeamento de retina • Lesão do epitélio retiniano, achados incomuns de pigmentação • Lesões circulares atróficas da retina • Alterações de Nervo Óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar) • Alteração da função visual • Avaliação da função auditiva • Emissões otoacústicas • BERA 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações do tônus muscular • Alteração de postura • Exagero dos reflexos primitivos • Hiperexcitabilidade • Hiperirritabilidade • Crises epilépticas • Dificuldade de sucção e deglutição • Disfagia • Alterações de fundoscopia (retina e nervo óptico) • Movimentos oculares anormais 	<ul style="list-style-type: none"> • Microcefalia (-2 dp) • Desproporção craniofacial • Deformidade articulares e de membros

Fonte: Extraída de orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde pública de Importância Nacional (Brasil, 2017)

Anexo C – Dados Laboratoriais

Dados laboratoriais:

Glicemia

Método: Enzimático

Equipamento: AU 680 – Beckman Coulter

Valores Referenciais:

Jejum: 70,0 a 99,0 mg/dL

2 horas após refeição: < 140,0 mg/dL

2 horas após 75g de glicose: < 140 mg/dL

Gestante para 2 horas após 75g de glicose:

Jejum: < 95,0 mg/dL

2 horas após: < 155 mg/dL

Gestante para 1 hora após 50g de glicose:

< 140,0 mg/dL

Potássio

Método: Inibição Seletiva Indireta (ISE)

Equipamento: AU 680 – Beckman Coulter

Valores Referenciais: Jejum: 3,5 a 5,3 mEq/L

Sódio

Método: Inibição Seletiva Indireta (ISE)

Equipamento: AU 680 – Beckman Coulter

Valores Referenciais: Jejum: 136 a 148 mEq/L

TSH

Método: Quimioluminescência

Equipamento: DXi – Beckman Coulter

Valores Referenciais:

Adultos de ambos os sexos: 0,380 a 5,330 mIU/mL

Crianças 0 a 12 meses: 1,530 a 8,970 mIU/mL

Crianças 1 a 6 anos: 1,020 a 6,670 mIU/mL

Crianças 7 a 12 anos: 0,450 a 4,470 mIU/mL

T4L

Método: Quimioluminescência

Equipamento: DXi – Beckman Coulter

Valores Referenciais:

Crianças 0 a 12 meses.: 0,83 a 1,73 ng/dL

Crianças 1 a 6 anos...: 0,54 a 1,43 ng/dL

Insulina**Método:** Quimioluminescência**Equipamento:** DXi – Beckman Coulter**Valores Referenciais:** Jejum: 1,9 a 23,0mIU/mL**PRL****Método:** Quimioluminescência**Equipamento:** DXi – Beckman Coulter**Valores Referenciais:**

Homens.....: 2,64 a 13,13 ng/mL

Mulheres pré-menopausa : 3,34 a 26,72 ng/mL

Mulheres pós-menopausa : 2,74 a 19,64 ng/mL

Limite de detecção.....: 0,25 a 200 ng/mL

Cortisol**Método:** Quimioluminescência**Equipamento:** DXi – Beckman Coulter**Valores Referenciais:**

08:00 às 10:00 HORAS...: 6,7 a 22,6 mcg/dL

16:00 às 18:00 HORAS...: Queda maior que 35% do valor das 8horas

18:00 às 20:00 HORAS...: Queda maior que 50% do valor das 8horas

HGH**Método:** Quimioluminescência**Equipamento:** LIAISON - DiaSorin**Valores Referenciais:**

Homens...: até 0,97 ng/mL

Mulheres.: até 3,61 ng/mL

IGF-1**Método:** Quimioluminescência**Equipamento:** LIAISON - DiaSorin**Valores Referenciais:**

Faixa Etária Ambos os sexos Faixa Etária - ng/mL

1 a 7 dias < 27,0

8 a 15 dias < 42,0

1 ano 55,0 a 327,0 21 a 25 anos 116,0 a 358,0

2 anos 51,0 a 303,0 26 a 30 anos 117,0 a 329,0

3 anos 49,0 a 289,0 31 a 35 anos 115,0 a 307,0

IGF-BP 3**Método:** Quimioluminescência**Equipamento:** IMMUNLITE - SIEMENS**Valores Referenciais:**

Faixa Etária Ambos os sexos

1 a 7 Dias: < que 0,8 mcg/mL

8 A 15 Dias: 0,5 A 1,4 mcg/mL

01 ANO: 0,7 A 3,6 mcg/mL

02 ANOS: 0,8 A 3,9 mcg/mL

03 ANOS: 0,9 A 4,3 mcg/mL

04 ANOS: 1,0 A 4,7 mcg/mL

VOLUME DE SORO (em MICROLITROS (uL))		Tipo de Tubo
Osmolaridade Plasmática	50	Amarelo (gel)
Na / K	50	Amarelo (gel)
Cortisol	50	Amarelo (gel)
T4 Livre	10	Amarelo (gel)
TSH	75	Amarelo (gel)
Prolactina	25	Amarelo (gel)
IGF1	20	Amarelo (gel)
IGFBP3	50	
Glicemia	50	Amarelo (gel)
Insulina	50	Amarelo (gel)
"Volume morto" necessário no equipamento Immulite Siemens	300	
Total soro necessário	~ 750 uL	
Total soro a ser utilizado	~ 500 uL	
	PLASMA (microlitros)	
ACTH	75	Roxo (EDTA)
Leptina	100	Roxo (EDTA)
TOTAL PLASMA	175 ul	
	URINA	Amarelo (gel)
Osmolaridade Urinária	Coletor Universal (25 uL)	Coletor universal
TOTAL URINA	25 UL	

Anexo D – Tabela das dosagens hormonais dos pacientes

NÚMERO PACIENTE FIOCRUZ	DATA DO NASCIMENTO	IDADE DA COLETA HORMONAL	TIROXINA LIVRE	TSH (mUI/L)	CORTISOL (mcg/dL)	INSULINA (mIU/mL)	ACTH (pg/mL)	IGF-1 (ng/mL)	IGF-BP3 (ng/mL)	GH (ng/mL)	PROLACTINA (ng/mL)
MC001	30/1/16	23	0,89	1,555	8,25	13,64	18,5	145,7	2,36	0,106	8,42
MC002	16/11/15	26	0,78	1,602	2,2	5,54	25,38	312,4	3,6	0,885	15,56
MC003	03/03/2015	34	0,99	0,862	9,31	18,83	5,5	209,8	3,92	0,335	10,54
MC004	10/11/15	26	1,04	1,759	7,1	27,03	3,2	198,8	5,3	3,45	20,25
MC005	1/1/16	24	0,86	1,906	7,7	7,46	13,47	107,6	2,65	0,099	4,24
MC006	21/2/16	23	0,84	1,952	5,1	12,61	12,52	211,9	4,1	2,44	9,06
MC007	17/3/16	22	1,05	2,72	4,6	4,08	6,7	162,8	2,62	0,132	7,59
MC008	29/11/15	25	0,92	1,913	9,1	11,72	19,66	285,3	4,44	0,182	7,17
MC009	11/12/15	23	0,86	2,375	8,7	20,54	26,49	128,7	2,92	0,138	7,78
MC010	31/12/15	25	0,86	2,643	3,3	1,98	12,88	146	1,52	3,65	9,07
MC011	21/12/15	25	1,17	3,025	12,1	8,28	9,6	174,6	3,48		11,67
MC012	16/10/15	27	0,74	5,287	7,1	2,71	17,42	109,2	2,67	0,261	6,32
MC013	23/11/15	26	0,95	3,927	8,74	6,09	22,45	119,9	0,717	0,075	7,87
MC014	4/2/16	23	1,02	3,078	10,61	1,98	23,33	214,3	3,33	2,52	14,28
MC015	5/2/16	24	1	1,974	13,06	11,14	9,32	299,9	4,33	0,065	5,63
MC016	3/1/16	25	1,05	3,444	6,7	16,91	4,2	147	4,21	0,078	12,19
MC017	22/11/15	26	1,06	1,983	14,79	5,48	33,27	162,9	3,12	0,384	18,88
MC018	12/12/15	25	1	2,646	7,56	4,76	7,74	47,22	1,62	1,9	12,16
MC019	27/1/16	24	1,32	2,631	12,03	7,99	19,6	73,49	3,16	2,76	8,25
MC020	25/1/16	25	0,79	3,359	8,47	22,03	7,24	246,2	4,12	0,149	25,33
MC021	7/12/15	27	0,84	2,269	6,7	15,03	8,11	216,6	3,63	0,164	15,51
MC022	12/12/15	26	0,87	2,125	8,3	1,39	11	133,7	3,78	0,327	7,1
MC023	30/9/15	29	0,84	0,681	8,8	6,22	16,9	220,3	4,69	0,1	3,7
MC024	12/12/15	26	0,99	0,904	8,9	6,41	5,7	92,51	3,3	0,235	3,52
MC025	5/3/16	24	0,8	5,02	8,4	1,65	13,18	147,1	3,04	3,63	11,43
MC026	21/12/15	25	1,24	4,534	9,4	8,73	13,76	195,9	3,47	0,257	3,72
MC027	7/1/16	26	1,03	4,11	6,9	5,84	57,1	288,9	4,63	4,49	19,46
MC028	1/1/16	26	0,66	3,184	8,6	2,54	15,22	99,6	1,78	0,846	3,35
MC029	2/12/15	27	1,08	3,462	4,4	3,85	35,76	136,2	3,21	0,325	7,07
MC030	22/11/15	27	0,94	3,37	8,02	1,06	17,72	58,18	3,8	0,518	5,75
MC031	27/1/16	25	1,01	0,962	7,15	22,24	17,99	296,3	4,33	0,161	14,51
MC032	30/11/15	27	0,75	1,01	11,07	2,21	12,99	128,9	2,74	1,41	3,44
MC033	24/6/16	21	0,71	2,813	16,15	5,58	18,18	79,02	2,34	0,122	15,76
MC034	9/8/15	31	1,03	2,445	5,1	6,16	12,08	74,45	1,71	0,082	4,81
MC035	26/9/15	30	0,71	1,845	6,6	20,94	4,7	69,83	1,47	0,17	5,38
MC036	27/3/17	12	0,86	3,009	7,1	10,82	18,54	160,8	4,6	0,472	12,22
MC037	13/11/15	28	0,69	2,328	6,7	12,94	11,46	190,4	3,1	0,409	10,62
MC038	18/12/15	27	0,82	4,56	4,9	1,95	11,19	88,04	1,86	0,817	4,54
MC039	11/1/16	27	0,93	1,121	7,22	6,89	12,87	115,7	2,2	0,135	4
MC040	31/10/15	29	1,01	1,343	7,4	18,03	8,36	230,8	4,26	0,113	11,78
MC041	5/12/15	28	0,96	4,729	5,1	1,65	11,95	101,7	3,42	3,46	15,46
MC042	20/6/15	33	0,98	3,949	6,9	1,88	5,7	190,1	3,66	4,49	30,9
MC044	13/1/16	27	0,93	0,895	3,5	4,48	2,7	204,9	3,74	2,93	7,37
MC045	4/11/15	29	0,86	4,977	11,37	10,55	18,09	96,11	2,56	0,398	8,58
MC046	13/12/16	26	1,01	2,586	7,3	5,36	13,13	172,2	3,54	3,04	8,05
MC047	23/11/15	29	1,22	3,55	4,4	24,02	12,55	169	2,26	0,129	9,45
MC048	23/12/15	28	1,19	1,743	5,5	9,62	13,01	194,1	3,3	0,075	8,96
MC049	10/1/16	27	0,93	2,855	7,76	4,75	19,14	81,26	1,84	0,337	7,4
MC050	9/1/16	27	1,43	0,878	8,31	3,01	15,14	112,6	3,46	4,44	11,67
MC051	24/12/15	25	0,74	3,988	8,49	16,76	12,45	151,8	1,32	0,053	8,93
MC052	9/1/16	23	0,98	1,359	4	8,01	29,8	192,7	4,15	0,359	7,44
MC053	19/10/17	4	0,96	2,8	2,8	39,96	26,86	124,2	2,71	0,766	26
MC054	16/2/16	24	0,6	5,424	3,2	4,41	9,31	168,4	2,66	3,92	23,8
MC055	15/2/15	36	1,11	0,664	7,51	5,92	9,38	111,8	1,7	0,418	3,6
MC056	10/1/16	29	0,99	3,083	8,09	28,75	16,42	159,6	2,62	0,09	11,34
MC057	13/11/15	31	1,01	4,194	10,06	8,34	16,45	194,9	3,55	0,318	3,6
MC058	15/11/15	31	0,92	3,891	7,31	1,35	17,34	90,94	2,26	0,468	3,81
MC059	20/12/15	30	1,09	2,189	6,85	4,76	8,08	113,1	2,23	0,178	11,1
MC060	26/11/15	31	0,88	1,048	16,24	31,49	26,87	271,2	3,83	0,05	9,54
MC061	25/12/15	30	0,9	1,575	6,78	4,75	17,46	150,4	3,34	0,123	3,6
MC062	23/12/15	30	1,2	2,022	9,97	4,42	46,14	145,2	3,67	1,65	19,4
MC063	14/10/15	32	1,09	2,397	5,4	0,59	18,81	78,34	0,619	4,9	16,13
MC065	18/5/16	25	1,06	5,632	6,7	4,76	26,61	97,61	2,76	0,05	3,63
MC066	13/11/15	30	0,92	2,465	23,4	11,82	20,4	109	4,3	0,05	33,6
MC067	7/3/16	28	0,83	2,124	14,54	1,94	30,24	43,01	1,36	2,6	6,88
MC068	27/6/15	30	0,96	1,224	10,8	12,35	19,67	110,4	1,97	0,264	7,22
MC069	24/11/15	24	0,93	3,713	15,23	3,55	26,62	61,75	1,98	0,424	12,65
MC070	22/1/16	30	1,23	3,156	16,01	3,33	70,4	131,8	3,52	1,42	29,2
MC071	4/12/15	31	0,86	2,782	16,9	20,81	21,8	68,1	2,79	0,05	3,0
MC072	8/10/15	32	1,2	4,699	10,9	6,75	19,51	291,7	5,15	0,102	4,47
MC073	21/1/16	30	1,21	2,333	3,9	12,98	7,23	122,1	2,53	0,433	6,78
MC074	20/7/16	24	1,15	3,896	4,9	2,74	53,1	194,3	4,08	0,182	40,2
MC075	29/5/16	26	1,01	3,498	6,7	2,94	10,61	105,4	3,11	4,95	9,31
MC077	6/2/16	28	1,06	1,023	6,9	4,04	5,5	184,2	3,41	0,246	5,26
MC078	29/11/15	26	0,72	1,949	9,83	4,79	8,1	84,84	1,59	0,361	3,3
MC079	3/12/15	26	1,04	2,506	4,1	2,46	2,1	168,8	2,63	0,146	4,62
MC080	12/12/15	30	1,07	3,955	7,3	2,41	8,3	103	3,19	1,53	5,5
MC081	13/12/15	31	0,83	2,685	4,5	3,19	6,8	108,1	2,74	0,05	5,7
MC082	15/3/16	30	0,98	4,552	5,2	3,08	10,1	186,8	3,5	0,055	5,7
MC083	29/11/15	30	0,81	3,108	13,4	2,07	5,1	160	3,41	0,516	3,7

NÚMERO PACIENTE FIOCRUZ	DATA DO NASCIMENTO	IDADE DA COLETA HORMONAL	OSMOLARIDADE PLASMÁTICA (mOsm/mL)	OSMOLARIDADE URINÁRIA (mOsm/mL)	GLICOSE (mg/dL)	SÓDIO (mEq/L)	POTÁSSIO (mEq/L)
MC001	30/1/16	23	293	1068	65	136	5,5
MC002	16/11/15	26	385	736	80	136	5,3
MC003	03/03/2015	34	293	87	83	135	5,6
MC004	10/11/15	26	301	190	126	137	5
MC005	1/1/16	24	304	975	90	136	5,1
MC006	21/2/16	23	301	288	100	136	4,5
MC007	17/3/16	22	304	413	90	137	5,3
MC008	29/11/15	25	305	1166	86	138	4,8
MC009	11/12/15	23	306	925	70	138	4,3
MC010	31/12/15	25	298	166	72	137	4,4
MC011	21/12/15	25		410	81	136	4,5
MC012	16/10/15	27	299	964	85	135	4,4
MC013	23/11/15	26	345	1164	73	136	4,6
MC014	4/2/16	23	296	630	76	141	5,5
MC015	5/2/16	24	301	1026	67,3	136	4,99
MC016	3/1/16	25	293	646	82,3	138	4,3
MC017	22/11/15	26	302	533	92,9	139	4,3
MC018	12/12/15	25	301	369	88,9	141	4,3
MC019	27/1/16	24	311	716	80,4	139	4,8
MC020	25/1/16	25	296	169	72,9	139	4,7
MC021	7/12/15	27	296	1022	110	138	4,3
MC022	12/12/15	26	295	788	81	133	5,3
MC023	30/9/15	29	297	162			
MC024	12/12/15	26			91	134	4,6
MC025	5/3/16	24			77	137	5,4
MC026	21/12/15	25			79	140	4,7
MC027	7/1/16	26			90	139	4,5
MC028	1/1/16	26			74	136	4,7
MC029	2/12/15	27			90	138	5,3
MC030	22/11/15	27			85	138	4,8
MC031	27/1/16	25			85	138	4,8
MC032	30/11/15	27			78	137	4,4
MC033	24/6/16	21			76	133	4,7
MC034	9/8/15	31			78	136	4,6
MC035	26/9/15	30			96	140	4,9
MC036	27/3/17	12			90	138	4,9
MC037	13/11/15	28			98	141	4,1
MC038	18/12/15	27			76	139	5,3
MC039	11/1/16	27			62	138	4,9
MC040	31/10/15	29			62	135	4,6
MC041	5/12/15	28			86	137	4,4
MC042	20/6/15	33			95	137	4,8
MC044	13/1/16	27			88	138	4,7
MC045	4/11/15	29			76	141	4,2
MC046	13/12/16	26			70	139	4,6
MC047	23/11/15	29			87,3	137	4,7
MC048	23/12/15	28			81	141	4,3
MC049	10/1/16	27			68	145	4,6
MC050	9/1/16	27			79	138	5,1
MC051	24/12/15	25			93	136	4,7
MC052	9/1/16	23			86	136	4,4
MC053	19/10/17	4			111	143	4,1
MC054	16/2/16	24			79	135	5,3
MC055	15/2/15	36			91	141	5,1
MC056	10/1/16	29			70	140	4,4
MC057	13/11/15	31			81,5	136	4,5
MC058	15/11/15	31			73	141	4,1
MC059	20/12/15	30			81	140	4,4
MC060	26/11/15	31			82	139	3,9
MC061	25/12/15	30				135	4,9
MC062	23/12/15	30			85	137	4,6
MC063	14/10/15	32			69,9	141	4,8
MC065	18/5/16	25			89,3	136	4,5
MC066	13/11/15	30			111	139	4,6
MC067	7/3/16	28			60	130	4,9
MC068	27/6/15	30			97	138	4,1
MC069	24/11/15	24			86,7	136	4,9
MC070	22/1/16	30			71,8	136	5,5
MC071	4/12/15	31					
MC072	8/10/15	32			81,9	136	5,1
MC073	21/1/16	30			92,9	139	4,5
MC074	20/7/16	24					
MC075	29/5/16	26			82,7	139	4,5
MC077	6/2/16	28			68,7	137	3,9
MC078	29/11/15	26			78,6	146	4,7
MC079	3/12/15	26			67,7	135	4,4
MC080	12/12/15	30					
MC081	13/12/15	31					
MC082	15/3/16	30			71,0	138	4,7
MC083	29/11/15	30					

Anexo E – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações Hipofisárias em crianças portadoras de microcefalia e malformações cerebrais secundária à Síndrome de Zika Congênita.

Pesquisador: LEDA LUCIA MORAES FERREIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 67653817.1.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.260.125

Apresentação do Projeto:

Em novembro de 2015 foi relatado uma epidemia de microcefalia no Brasil e, posteriormente, atribuída à infecção congênita pelo vírus da Zika (ZIKV), um arbovírus recentemente introduzido no país. Evidências na literatura têm demonstrado a

teratogenicidade deste vírus, especialmente em relação ao Sistema Nervoso Central (SNC), quando a infecção é adquirida principalmente no primeiro trimestre gestacional. Pacientes com defeitos congênitos do SNC, apresentam prevalência elevada de deficiência de hormônios hipofisários.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever o perfil hormonal e achados de ressonância magnética nuclear de crânio em crianças com microcefalia e malformações cerebrais secundárias à Síndrome da Zika congênita.

Objetivo Secundário:

- Descrever o perfil-clínico e epidemiológico das crianças com microcefalia e malformações cerebrais secundárias à Síndrome da Zika congênita.
- Comparar o perfil hormonal das crianças com microcefalia e malformações cerebrais secundárias à Síndrome da Zika congênita com os valores de referência nacional.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.260.125

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos associados com a coleta de sangue incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Raramente desmaio ou infecções no local de punção podem ocorrer. Cuidados devem ser tomados para minimizar esses riscos.

O uso do gadolínio é considerado seguro, podendo haver com baixa frequência (1 a 3% dos casos) reações adversas, na maior parte representados por quadros alérgicos leves, náuseas cefaleia ou tontura. Quadros graves como choque anafiláticos são muito raros. Seu uso é contra-indicado em pacientes com insuficiência renal dialítica, devendo ser avaliado o custo-benefício em pacientes com baixo clearance de creatinina.

Benefícios:

O benefício para o participante é de ser acompanhado ambulatorialmente pela pesquisadora no seguimento de puericultura e, se identificado algum problema endocrinológico, será assegurado o seguimento por um endocrinologista pediátrico nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica dos hospitais participantes desta pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este é um estudo misto, onde inicialmente será observacional, transversal, descritivo do tipo estudo de prevalência em pacientes com mal-formações congênitas cerebrais secundárias à infecção materna, e um segundo estudo longitudinal onde esses pacientes serão acompanhados por um período mínimo de 2 a 3 anos. O estudo será realizado nos Ambulatórios de Infecções Congênitas do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES) e de Microcefalia do Hospital Central Roberto Santos, localizados na cidade de Salvador. Essas crianças terão avaliação clínico- laboratorial (Fichário) e o diagnóstico de hipopituitarismo será confirmado por dosagens basais e seis meses após essa coleta com testes laboratoriais clássicos: osmolaridade plasmática, osmolaridade urinária, LH, FSH, testosterona, estradiol, T4 total e T4 livre, TSH, cortisol, ACTH, IGF-1, prolactina . Os pacientes serão acompanhados prospectivamente por equipe multidisciplinar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de rosto devidamente assinado e carimbado;
2. Apresenta carta de anuência do HCRS;
3. Apresenta carta de anuência do HUPES;
4. Cronograma compatível;
5. Orçamento compatível.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.260.125

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sanadas as pendências anteriormente assinaladas no Parecer Consubstanciado datado de 11.08.2017 , o projeto

garante o atendimento aos princípios básicos da bioética para pesquisa com seres humanos preconizados pela Res. 466/12 do CNS: autonomia dos participantes, equidade, beneficência e não maleficência.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	18/08/2017 14:16:12		Aceito
Outros	recursodoc1.docx	18/08/2017 14:15:10	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	projetodetalhado.docx	18/08/2017 14:14:32	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	justificativarecurso.docx	18/08/2017 14:13:24	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	ANUENCIA20170714_17452051.pdf	26/07/2017 17:37:33	Roseny Ferreira	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.260.125

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_904887.pdf	04/07/2017 08:57:18		Aceito
Outros	correcoes_cep_BAHIANA.docx	04/07/2017 08:56:46	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	carta_convite.docx	04/07/2017 08:55:04	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	DOCUMENTO_8.pdf	04/07/2017 08:53:40	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	DOCUMENTO_7.pdf	04/07/2017 08:53:22	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	DOCUMENTO_6.pdf	04/07/2017 08:52:52	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	DOCUMENTO_5.pdf	04/07/2017 08:52:33	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	DOCUMENTO_4.pdf	04/07/2017 08:52:13	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	DOCUMENTO_3.pdf	04/07/2017 08:51:54	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	DOCUMENTO_2.pdf	04/07/2017 08:51:37	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Outros	DOCUMENTO_1.pdf	04/07/2017 08:51:18	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_NOVO.xlsx	04/07/2017 08:48:14	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NOVO.docx	04/07/2017 08:47:20	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_novo.docx	04/07/2017 08:46:17	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHGRS.docx	27/04/2017 08:45:23	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOHA_ROSTO.pdf	27/04/2017 08:43:28	LEDA LUCIA MORAES FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.260.125

SALVADOR, 05 de Setembro de 2017

Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador)

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br