

# Seguimento de crianças expostas intraútero ao vírus Zika na Região Metropolitana de Belém, Pará, Brasil

## Clinical follow-up of children with *in utero* Zika virus exposure in the Metropolitan Region of Belém, Pará State, Brazil

Consuelo Silva de Oliveira<sup>1</sup>, Haroldo José de Matos<sup>1</sup>, Luna Thais Sousa Gomes<sup>1</sup>, Emilene Monteiro Furtado Serra<sup>1</sup>, Marcella Cruz Fraiha<sup>2</sup>, Déborah Silva Nunes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Evandro Chagas, Belém, Pará, Brasil

<sup>2</sup> Universidade do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A emergência do vírus Zika (ZIKV), que afetou gravemente o nordeste do Brasil, revelou a ocorrência de malformações congênitas durante a gestação. Atualmente, têm sido registradas alterações que envolvem desde anormalidades físicas, como microcefalia, artrogripose e anomalias cerebrais detectadas por exames de neuroimagem, até alterações de comportamento, como irritabilidade e excitabilidade. **OBJETIVO:** Sob essa perspectiva, procurou-se, por meio do acompanhamento clínico e de exames laboratoriais e de imagem, uma abordagem multiprofissional com ênfase na investigação do desenvolvimento neuropsicomotor, da visão e da audição para a obtenção de informações sobre a infecção materno-fetal. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Para tal, 92 crianças nascidas de mulheres infectadas durante a gravidez pelo ZIKV foram acompanhadas no período de agosto de 2017 a julho de 2018. **RESULTADOS:** Entre os investigados, 55 (59,8%) crianças eram do gênero masculino; 46 (50,0%) mães foram infectadas no segundo trimestre da gestação; duas (2,2%) crianças apresentaram microcefalia ao nascimento e uma (1,1%) apresentou características clínicas compatíveis com microcefalia pós-natal. Ademais, no acompanhamento, constatou-se a existência de alterações de comportamento que podem comprometer o neurodesenvolvimento infantil, como a irritabilidade extrema, com incidência significativa ( $p < 0,0001$ ), seguida de agressividade e hiperexcitabilidade, apesar de exames de imagens normais. **CONCLUSÃO:** Diante desses achados, reforça-se a necessidade de um acompanhamento multiprofissional sistemático das crianças expostas intraútero, para identificar alterações precoces e tardias associadas ao ZIKV e implementar atividades psicomotoras que possam atenuar as sequelas no neurodesenvolvimento infantil.

**Palavras-chave:** Zika Vírus; Gravidez; Infecção; Desenvolvimento Infantil; Microcefalia.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The emergence of the *Zika virus* (ZIKV), which severely affected Northeastern Brazil, revealed the occurrence of congenital malformations during pregnancy. Currently, changes have been recorded from physical abnormalities, such as microcephaly, arthrogryposis, and brain abnormalities detected by neuroimaging tests, to behavioral changes as irritability and excitability. **OBJECTIVE:** From this perspective, a multidisciplinary approach was conducted by clinical follow up and lab and imaging tests, with emphasis on investigating the neurological and psychomotor development, vision and hearing in order to get information on maternal and fetal infection. **MATERIALS AND METHODS:** For that purpose, 92 children born to women infected by ZIKV during pregnancy were followed up from August 2017 to July 2018. **RESULTS:** Among the patients investigated, 55 (59.8%) children were male; 46 (50.0%) mothers were infected in the second trimester of pregnancy; two (2.2%) children had microcephaly at birth and one (1.1%) presented signs and symptoms associated with postnatal microcephaly. In addition, during clinical follow-up, behavioral changes that could affect child neurodevelopment were found, such as extreme irritability, with significant incidence ( $p < 0.0001$ ), followed by aggressiveness and hyperexcitability, despite normal imaging tests. **CONCLUSION:** According to these results, must be enhanced the need for multi-professional follow up of children with *in utero* ZIKV exposure in order to identify early and late changes associated with ZIKV and to conduct psychomotor activities that can reduce the sequelae in child neurodevelopment.

**Keywords:** Zika Virus; Pregnancy; Infection; Child Development; Microcephaly.

### Correspondência / Correspondence:

Consuelo Silva Oliveira  
Instituto Evandro Chagas

Av. Almirante Barroso, 492. Bairro: Marco. CEP: 66093-020 – Belém, Pará, Brasil – Tel.: +55 (91) 3214-2000

E-mail: oliveiraconsuelo@terra.com.br

## INTRODUÇÃO

A emergência do vírus Zika (*Zika virus* – ZIKV) nas Américas, que afetou gravemente o nordeste do Brasil no primeiro semestre de 2015, revelou a ocorrência de malformações congênitas durante a gestação, levando à necessidade do monitoramento integrado com outros patógenos mais frequentemente relacionados às infecções intrauterinas<sup>1</sup>. As evidências acumuladas dos estudos clínicos, particularmente os conduzidos no Brasil, embasaram os pesquisadores norte-americanos do Centers for Disease Control and Prevention que reconheceram a relação causal entre a ocorrência da microcefalia e outros danos cerebrais identificados em fetos com o vírus Zika<sup>2,3</sup>.

Atualmente, tem sido registrada uma série de alterações entre neonatos: microcefalia, desproporção crânio facial, espasticidade, convulsões, irritabilidade e anomalias cerebrais detectadas por exames de neuroimagem<sup>4</sup>. Tais mudanças atribuíveis à infecção pelo ZIKV, durante a gestação, podem sugerir uma síndrome congênita semelhante à da rubéola congênita ou infecção por citomegalovírus<sup>5,6</sup>. A avaliação desses recém-nascidos evidenciou que o ZIKV, além de ser neurotrópico, apresenta também tropismo para outros órgãos, como fígado e coração, além das alterações visuais e auditivas importantes<sup>7</sup>.

As pesquisas clínicas atuais constataram que outras anormalidades podem ser identificadas ao nascer, além da microcefalia, como a desproporção crânio-caudal, artrogripose (contraturas articulares conjuntas) e anormalidades do sistema nervoso central (calcificações e atrofia cerebrais, alargamento ventricular e hipoplasia de estruturas cerebrais)<sup>8,9</sup>. Observou-se ainda, no seguimento das crianças expostas intraútero ao ZIKV, a presença de anormalidades no desenvolvimento e crescimento, como hipertonicidade, clônus, hiper-reflexia, movimentos anormais, espasticidade, contraturas e convulsões, justificando a recomendação vigente do Ministério da Saúde de seguimento dessas crianças até os 3 anos de idade por equipe multiprofissional<sup>6,8,9</sup>.

Diante desses achados e da escassez de dados clínicos e epidemiológicos na Região Norte, o presente estudo se propõe a identificar as alterações clínicas e de imagens, precoces e tardias, em crianças expostas intraútero à infecção por ZIKV. Sob essa perspectiva, buscar-se-á, por meio do acompanhamento clínico e laboratorial, uma abordagem multiprofissional com ênfase na investigação do desenvolvimento neuropsicomotor, da visão e da audição, para a obtenção de mais informações sobre a infecção materno-fetal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa teve caráter prospectivo, longitudinal, com seguimento de crianças expostas intraútero ao ZIKV, na Região Metropolitana de Belém, no período de agosto de 2017 a julho de 2018. As atividades da pesquisa (avaliação clínica, coleta de sangue e avaliações especializadas) foram realizadas no

Instituto Evandro Chagas, campus Belém. Este estudo foi estruturado e executado seguindo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, além de respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, segundo a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas, com parecer nº 2.288.316, em 19 de agosto de 2017. Todos os responsáveis dos indivíduos envolvidos na pesquisa apresentaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

Precedendo este estudo, realizou-se a investigação de 308 grávidas com exantema e suspeita de infecção pelo ZIKV, as quais foram encaminhadas ao Instituto Evandro Chagas no período de novembro de 2015 a dezembro de 2017, sendo realizado seguimento clínico, após a confirmação laboratorial de infecção pelo ZIKV, em 134 grávidas e, dessas, 109 foram acompanhadas até o final da gravidez, contudo com os resultados ainda sob análise e que deverão contribuir para esclarecer as diferenças macrorregionais. Do total de nascidos vivos desse grupo, 92 foram selecionados para a pesquisa atual, a partir dos critérios de inclusão e por residirem na área metropolitana de Belém. Foram excluídas da pesquisa as crianças cujas responsáveis não consentiram em participar do estudo ou que desistiram durante sua realização, além daquelas as quais não foi possível o seguimento no decorrer da pesquisa.

Para a avaliação clínica detalhada de cada criança, incluindo a identificação e a descrição de malformações dos recém-nascidos e/ou lactentes, foram adotadas as definições do protocolo de Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional<sup>6</sup>. O protocolo utilizado na pesquisa seguiu o questionário de investigação para microcefalia do Ministério da Saúde, presente no Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia do Ministério da Saúde – Versão 1.3 de 2016<sup>10</sup>.

Nesse grupo, foram realizadas avaliações clínicas de crianças previamente agendadas, seguindo um fluxograma, com intervalo de dois a três meses, para crianças de até 1 ano de idade, e intervalo de seis meses a partir de 2 anos de idade. Do total de consultas clínicas pediátricas realizadas no período de acompanhamento, a média foi de 5,7 consultas para cada criança. Na primeira consulta, foi realizada a avaliação clínica com um exame físico detalhado, com registro das medidas antropométricas (peso, altura, perímetro cefálico, perímetro torácico), investigação de anomalias congênitas, de ocorrência de convulsões e de outras complicações do período neonatal, avaliação das funções neurológicas e de desenvolvimento neurocognitivo, rastreamento dos testes de triagem neonatal, com ênfase na triagem auditiva neonatal – TAN (teste da orelhinha) e na triagem ocular neonatal – TON (teste do olhinho) e avaliação da carteira de vacinação. Quando necessário, foram solicitados exames laboratoriais específicos para o ZIKV e diagnóstico diferencial para os vírus Dengue (*Dengue virus* – DENV) e Chikungunya (*Chikungunya virus* –

CHIKV), além dos agentes TORCHS (toxoplasmose, outras infecções, rubéola, infecção por citomegalovírus, herpes e sífilis).

Para a extração do RNA total dos 45 (28,9%) sangues/soros e um (1,1%) sangue de cordão umbilical, foi utilizada a plataforma de extração Maxwell (Promega), seguindo-se o protocolo do fabricante. A detecção do genoma viral foi realizada segundo o método descrito por Domingo et al.<sup>11</sup>. Essa metodologia molecular é recomendada na investigação de recém-nascidos expostos intraútero ao ZIKV, para confirmar infecção congênita.

O ensaio imunoenzimático (ELISA), para a detecção de anticorpos IgM anti-ZIKV, DENV e CHIKV, foi realizado em 64 (69,56%) soros, conforme Martin et al.<sup>12</sup>, e em 92 soros para os agentes TORCHS. Para a detecção dos antígenos virais nos 15 fragmentos placentários, empregou-se o teste de imunohistoquímica (IHQ)<sup>13</sup>. Além disso, uma criança com características de microcefalia pós-natal realizou reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), por ter apresentado exames para ZIKV negativos.

Após essa etapa, a avaliação neurológica era indicada em caso de alteração no exame físico e/ou observações dos responsáveis, para posterior indicação de exames de imagem – tomografia computadorizada (TC) de crânio e ressonância magnética (RM) de crânio, além de ultrassom transfontanela (USG) e eletroencefalograma (EEG). Esses exames foram distribuídos de acordo com a indicação neuropediátrica e disponibilidade nos serviços públicos/privados.

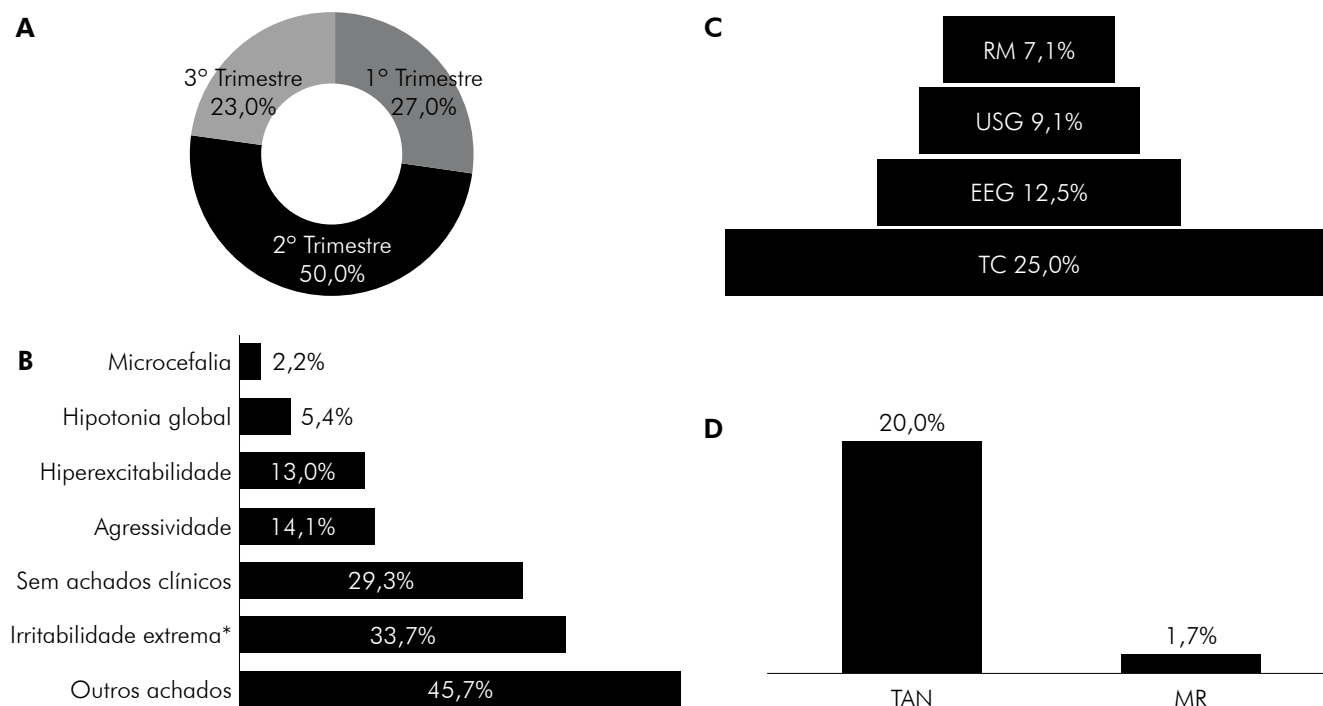
Vale ressaltar que, se durante as consultas pediátricas fosse constatado que a criança não realizou algum teste de triagem neonatal (TAN e TON), o presente estudo promoveu avaliações em grupos (mutirões), com profissionais e serviços especializados, para a realização do mapeamento de retina (MR) e avaliação otorrinolaringológica.

A estatística analítica foi utilizada para avaliar os resultados das variáveis categóricas da amostra, por meio dos testes Qui-Quadrado Aderência, para tabelas univariadas, e Qui-Quadrado Partição, para a tabela dos achados clínicos por trimestre de gestação. As estatísticas descritiva e analítica foram realizadas no software BioEstat® v5.4.

## RESULTADOS

Do total de crianças incluídas na pesquisa, 55 (59,8%) eram meninos e 37 (40,2%) meninas, não encontrando diferença significativa ( $p = 0,0763$ ) na proporção entre os sexos.

Em relação à idade gestacional de exposição ao vírus, identificou-se que a maioria das mães foi infectada no segundo trimestre de gestação (50,0%;  $n = 46$ ), conforme a figura 1A, com incidência significativa de exposição ao vírus nesse período ( $p = 0,0028$ ). Contudo, na relação entre incidência de alterações clínicas identificadas durante o seguimento e o trimestre gestacional de infecção por esse arbovírus, não se observou diferença de significância estatística ( $p = 0,8727$ ).



**A:** Distribuição das crianças de acordo com a idade gestacional em que foram expostas ao ZIKV. **B:** Achados clínicos identificados durante o seguimento das crianças. **C:** Distribuição dos exames de imagem com resultados alterados nas crianças em seguimento. **D:** Distribuição dos resultados alterados encontrados nos exames de triagem das crianças em seguimento.

TAN: Testes de triagem auditiva neonatal; MR: Mapeamento da retina; RM: Ressonância magnética do crânio; USG: Ultrassom transfontanela; EEG: Eletroencefalograma; TC: Tomografia computadorizada de crânio; \*:  $p < 0,0001$ , Teste Qui-Quadrado Aderência.

**Figura 1** – Distribuição de achados clínicos, laboratoriais e de imagem de crianças expostas intraútero ao ZIKV na Região Metropolitana de Belém, estado do Pará, Brasil, 2017–2018

Quanto à prevalência de malformações no grupo avaliado, duas (2,2%) apresentaram microcefalia ao nascimento, com confirmação laboratorial de infecção pelo ZIKV por meio da detecção dos antígenos virais na placenta materna por IHQ e anticorpos IgM anti-ZIKV no líquido cefalorraquidiano por ELISA. Ressalta-se que uma (1,1%) criança ZIKV negativo, por RT-PCR e ELISA, apresentou características clínicas compatíveis com microcefalia pós-natal, devido à desaceleração do crescimento cefálico após o primeiro ano de idade, com alteração da curva do perímetro cefálico adotada pelo Ministério da Saúde<sup>6</sup>.

No tocante às alterações neurossensoriais, descritas no protocolo do Ministério da Saúde<sup>6</sup>, foram registradas, neste estudo, irritabilidade, agressividade e hiperexcitabilidade como as mais frequentes, com 33,7% (n = 31), 14,1% (n = 13) e 13,0% (n = 12), respectivamente. Somam-se ainda, embora menos frequentes, casos de hipotonia global em cinco (5,4%) crianças. Outros achados importantes (45,7%) incluem tremor, atraso motor e na fala, telarca precoce, hiper-reflexia, convulsão, hiperatividade e implantação baixa de orelha (Figura 1B). Também foram evidenciadas alterações geniturinárias, consideradas raras na associação com o ZIKV, como sinequias de pequenos lábios, criptorquidia e hipospádia. Todas as alterações descritas foram identificadas no decorrer do seguimento clínico dessas crianças.

Na análise laboratorial das crianças, 80,4% (n = 74) foram submetidas à investigação da transmissão vertical da infecção pelo ZIKV após o nascimento. Das amostras testadas, apenas três (3,2%) crianças (duas microcefálicas e uma sem microcefalia) tiveram confirmação laboratorial de infecção intraútero pelo ZIKV. Houve um (1,1%) resultado positivo molecular e sorológico pela técnica de ELISA, e outros dois resultaram de espécimes clínicos obtidos durante o período neonatal: um em sangue do cordão umbilical, por RT-PCR, e um em fragmento de placenta, por IHQ. Todos tiveram ampliação da investigação para outros arbovírus, com resultados negativos para DENV, CHIKV e agentes TORCHS.

Em relação aos exames de imagem, 53 foram realizados, somando-se 12 TC, 11 USG, 14 RM e 16 EEG, correspondendo a 35,9% (33/92) das crianças do estudo encaminhadas após identificação de alguma alteração na avaliação clínica, neuropediátrica ou a partir de informes dos responsáveis sugestivos de alteração neurológica.

Das 12 TC realizadas, três (25,0%) apresentaram alterações: duas em crianças com microcefalia ao nascimento e uma em criança sob investigação de microcefalia pós-natal. Todas apresentavam em comum calcificações, mas em regiões distintas, como na parietal, parenquimatosa, dispersas e na substância branca. Dentre as demais alterações encontradas, destacam-se: redução volumétrica do crânio, dilatação dos ventrículos, cerebelo de pequenas dimensões, disgenesia do corpo caloso, aumento dos espaços subaracnóides e áreas de encefalomalácia. Na USG,

uma criança não microcefálica demonstrou redução do volume cerebral (área frontal), confirmada posteriormente pela RM de crânio.

Foi possível identificar que, dentre as RM de crânio realizadas, uma (7,1%) criança microcefálica exibiu anormalidades, como calcificações, anormalidades de giro, hipoplasia do corpo caloso, alterações corticais e desproporção cranioencefálica. Já com a realização do EEG, registrou-se atividade irritativa com proporções diferentes na incidência de descargas e na quantidade de áreas epileptogênicas nas duas (12,5%) crianças microcefálicas ao nascimento (Figura 1C).

Para a identificação precoce da deficiência auditiva, foram realizados testes de TAN em 60 (65,2%) crianças do estudo. Dessas, 12/60 (20,0%) crianças apresentaram resposta ausente, principalmente à esquerda. Na avaliação visual, foram realizados 58/92 (63,0%) testes de TON e MR, não sendo identificada qualquer anormalidade ocular, como lesões pigmentares, atróficas ou hipoplásicas na mácula ou nervo óptico. Entretanto, houve a identificação, no MR, de catarata congênita total bilateral em uma criança e, até o momento, não há relato na literatura de associação com a infecção pelo ZIKV (Figura 1D).

## DISCUSSÃO

Evidências científicas apontam que bebês com perímetro cefálico normal e sem anomalias congênitas visíveis podem apresentar danos no desenvolvimento, a médio e longo prazo, associados ao ZIKV<sup>14</sup>, o que justifica as recomendações atuais de seguimento de crianças expostas intraútero ao ZIKV, com o objetivo de identificar precocemente os sinais de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Apesar da idade gestacional no momento da infecção ser um fator relevante<sup>15</sup>, os dados encontrados, no presente estudo, não demonstram que a idade gestacional mais precoce de exposição ao vírus induza a afecção mais grave, podendo causar anomalias congênitas independentemente da idade gestacional que a mãe se infectou. Apesar disso, em 2018, Orofino et al.<sup>7</sup> encontraram crianças com acometimento do coração que tiveram exposição intraútero ao ZIKV, em sua maioria (53,8%) no segundo trimestre de gestação.

Acresce-se a esse contexto que um dos desfechos da infecção do primeiro trimestre gestacional, observados nesta pesquisa, está relacionado à malformação do sistema nervoso central de uma das crianças microcefálicas do estudo, no período exato da 12ª semana. Em contrapartida, no estudo de Faria et al.<sup>16</sup>, foi relatado o pico de risco potencial entre a 14ª e a 17ª semana de gestação, incluindo, dessa forma, o período inicial do segundo trimestre. Esse período, no presente estudo, correspondeu ao momento da infecção congênita da segunda criança com microcefalia.

Embora a síndrome congênita associada ao ZIKV reúna alterações bem definidas, como microcefalia, achados específicos de imagem do sistema nervoso

central e déficits visuais e auditivos<sup>17,18,19</sup>, tem-se observado que há um grupo de outras alterações clínicas que podem surgir durante o seguimento dessas crianças, como irritabilidade grave, hipotonia, hipertonia, hiper-reflexia, espasticidade e convulsões<sup>20</sup>.

Dessa forma, a infecção congênita por ZIKV pode resultar em manifestações neurológicas atípicas, muito além da microcefalia isolada, que vêm sendo identificadas durante o seguimento dessas crianças com sinais e sintomas como irritabilidade, hiperexcitabilidade e hipotonia, todos considerados fatores de risco para alterações no neurodesenvolvimento<sup>21</sup>.

No presente estudo, identificaram-se alterações no sistema genitourinário, como hipospádia, criptorquidia e sinequia de pequenos lábios, o que corrobora com os achados de Costello et al.<sup>22</sup>, ao sugerirem que os sistemas digestivo e genitourinário podem ser incluídos na síndrome congênita induzida pelo ZIKV, não obstante serem consideradas alterações clínicas raras no espectro clínico das crianças expostas intraútero.

Na análise das crianças submetidas à investigação laboratorial após o nascimento, três amostras foram positivas, sendo uma confirmada pela técnica de ELISA e outras duas por espécimes clínicas obtidas no período neonatal. A dificuldade na realização dos testes moleculares e sorológicos, no presente estudo, deveu-se, principalmente, à falta da coleta no momento oportuno, ao nascimento, ou de teste sorológicos mais específicos para diminuir as reações cruzadas com outros flavivírus, bem como às dificuldades logísticas de transporte e armazenamento dos materiais até o laboratório de referência. Essa situação assemelha-se aos obstáculos enfrentados por Castro et al.<sup>23</sup>, em 2017.

Os resultados dos exames laboratoriais negativos nas crianças não devem ser interpretados como determinantes para a interrupção do acompanhamento clínico longitudinal, sendo imprescindível o seguimento com os testes de triagem e exames de neuroimagem associada nas crianças expostas intraútero à infecção do ZIKV<sup>24</sup>. Nesse contexto, incluem-se, também, crianças clinicamente normocefálicas ao nascimento, como as encontradas na presente pesquisa, mas que devem receber atenção precoce quanto às técnicas complementares de estudo cerebral, uma vez que somente a exposição já é fator de risco para possíveis atrasos cognitivos nesse cenário que é silencioso e desconhecido<sup>8</sup>.

Na TC de crânio, a presença de calcificações grosseiras é considerada um critério de inclusão presumível para a infecção congênita por ZIKV, como descrito por Souza et al.<sup>25</sup>, e está associada à microcefalia. Quanto à RM de crânio, as principais anormalidades já descritas na literatura foram encontradas em uma criança microcefálica<sup>26,27</sup>. A USG em um lactente não microcefálico revelou redução de lobo frontal, achado não compatível ao descrito por Aragão et al.<sup>26</sup>, em estudo realizado em 2016, em que esse exame não possuía alteração em crianças expostas ao ZIKV, mas que, quando presente, pode sugerir

dano induzido pelo vírus. Em relação ao EEG, poucos dados foram encontrados sobre a importância desse exame associado à microcefalia por Zika; porém, foram identificadas alterações do tipo ondas epileptiformes em crianças sem anomalias estruturais, o que ratifica a vigilância do desenvolvimento nas crianças expostas intraútero em longo prazo.

Até o momento, sabe-se que o comprometimento sensorial está presente com duas variáveis (auditiva e visual), dentre os três principais acometimentos da exposição do ZIKV durante a gestação, fazendo das observações e monitoramentos periódicos desses órgãos alvos imprescindíveis para o seguimento das crianças, uma vez que somente a triagem neonatal não exclui o envolvimento dos órgãos em fases posteriores da vida<sup>26</sup>.

A perda auditiva associada a outras infecções virais congênitas é bem descritas na literatura; entretanto, esse distúrbio ainda precisa ser elucidado em crianças com exposição intraútero ao ZIKV<sup>28</sup>. Em um estudo, realizado com 70 crianças microcefálicas com evidências de infecção congênita por ZIKV, foi registrado que 7,1% apresentavam perda auditiva<sup>29</sup>. Esse achado corrobora o encontrado neste estudo, no qual houve alterações ao exame emissão otoacústica evocada (EOAE) de 20,0% das crianças com resposta ausente no teste. Isso demonstra a importância da elucidação do mecanismo exato subjacente à perda auditiva.

Alterações oculares foram relatadas em crianças com infecção congênita por ZIKV confirmada ou presumida, as quais incluem: atrofia corioretiniana ou cicatrizes, mudanças de pigmentação, hipoplasia de nervo óptico, palidez do disco óptico, aumento do disco óptico, hemorragias retinianas e anormalidades da vasculatura da retina<sup>19,20</sup>. Sabe-se ainda que a associação do ZIKV com alterações oftalmológicas deve-se ao tropismo do vírus pelo órgão e estão mais bem documentadas nos portadores de microcefalia, como relatado no estudo realizado, em 2017, por Verçosa et al.<sup>30</sup>, no qual identificou que 36% de seus pacientes microcefálicos possuíam alguma anormalidade, o que não foi encontrado no presente estudo, mas que pode ser justificado pela casuística desta coorte envolver apenas duas (2,2%) crianças microcefálicas.

## CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nesta pesquisa, foi possível observar que, além do quadro já bem definido da síndrome congênita associada ao ZIKV, há um cenário desafiador de seguimento dessas crianças, uma vez que os achados clínicos, como irritabilidade extrema, agressividade e hiperexcitabilidade, observados durante o desenvolvimento infantil, impõem a necessidade de um olhar biopsicossocial e multiprofissional, permitindo, dessa forma, identificar alterações precoces e, assim, promover medidas de intervenção visando atenuar as complicações neuropsicomotoras.



Sobre a triagem neonatal e os exames adicionais, como o mapeamento de retina, é imprescindível o rastreamento periódico, estando claro que alterações podem surgir em fases mais tardias da infância. Com isso, salienta-se a importância de determinar se as crianças que sofreram exposição a esse arbovírus durante a gestação terão flutuações ou progressões para anormalidades.

Portanto, diante do exposto, faz-se necessário que sejam realizados mais estudos de seguimento nas crianças expostas intraútero ao ZIKV, para a avaliação das consequências, em longo prazo, no desenvolvimento infantil e, assim, ocorrer a promoção do conhecimento e intervenções precoces no seguimento dessas crianças.

### APOIO FINANCEIRO

A presente pesquisa recebeu auxílio por meio de bolsas de iniciação científica do Programa Institucional

de Bolsas de Iniciação Científica da Universidade do Estado do Pará (PIBIC/UEPA).

### CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declararam que não há conflitos de interesse.

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Dr.<sup>a</sup> Consuelo Oliveira realizou atendimento médico especializado, coordenação da equipe de estudo, participação na logística do estudo e auxílio na redação do manuscrito. Dr. Haroldo Matos prestou auxílio na coordenação da equipe e na redação do manuscrito. Luna Gomes, Emilene Serra, Marcella Fraiha e Deborah Nunes atuaram no apoio à equipe médica, durante o atendimento em mutirões e consultas; participaram da logística do estudo (banco de dados e recrutamento das crianças para avaliação clínica); e contribuíram na redação do manuscrito.



### REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano Nacional de Enfretamento à Microcefalia no Brasil. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- 2 European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré Syndrome, 21 January 2016.
- 3 European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic, 25 November 2015.
- 4 Martines RB, Bhatnagar J, Ramos AMO, Davi HPF, Iglezias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika Syndrome in Brazil: a case series. *Lancet*. 2016 Aug;388(10047):898-904.
- 5 Calvet GA, Santos FB, Sequeira PC. Zika virus infection: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Oct;29(5):459-66.
- 6 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- 7 Orofino DHG, Passos SRL, Oliveira RVC, Farias CVB, Leite MFMP, Pone SM, et al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus – a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Mar;12(3):e0006362.
- 8 van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, van der Linden Júnior 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 Dez;65(47):1343-8.
- 9 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016 May;374:1981-7.
- 10 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- 11 Domingo C, Patel P, Yillah J, Weidmann M, Méndez JA, Nakouné ER, et al. Advanced yellow fever virus genome detection in point-of-care facilities and reference laboratories. *J Clin Microbiol*. 2012 Dec;50(12):4054-60.
- 12 Martin DA, Muth DA, Brown T, Johnson AJ, Karabatsos N, Roehrig JT. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol*. 2000 May;38(5):1823-6.
- 13 Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*. 1981 Mar;29(4):577-80.

- 14 Faiçal AV, Oliveira JC, Oliveira JVV, Almeida BL, Agra IA, Junior Alcantara LC, et al. Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. *BMJ Paediatr Open*. 2019 Jul;3(1):e000486.
- 15 Wright HT. Congenital anomalies and viral infections in infants. The etiologic role of maternal viral infections. *Calif Med*. 1966 Nov;105(5):345-51.
- 16 Faria NR, Azevedo RSS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016 Apr;352(6283):345-9.
- 17 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 Mar;171(3):288-95.
- 18 Ventura LO, Ventura CV, Lawrence L, van der Linden V, van der Linden A, Gois AL, et al. Visual impairment in children with congenital Zika syndrome. *J AAPOS*. 2017 Aug;21(4):295-299.e2.
- 19 Russel K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, et al. Update: interim guidance for the evaluation and management of infants with possible congenital Zika virus infection – United States, August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Aug;65(33):870-8.
- 20 Miranda-Filho DB, Martelli CMT, Ximenes RAA, Araújo TVB, Rocha MAW, Ramos RCF, et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health*. 2016 Apr;106(4):598-600.
- 21 Zorrilla CD, García García I, García Fragoso L, De La Vega A. Zika virus infection in pregnancy: maternal, fetal, and neonatal considerations. *J Infect Dis*. 2017 Dec;216(Suppl 10):S891-6.
- 22 Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ*. 2016 Jun;94(6):406-406A.
- 23 Castro JDV, Pereira, LP, Dias DA, Aguiar LB, Maia JCN, Costa JIF, et al. Presumed Zika virus-related congenital brain malformations: the spectrum of CT and MRI findings in fetuses and newborns. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2017 Oct;75(10):703-10.
- 24 Mulkey SB, Vezina G, Bulas DI, Khademian Z, Blask A, Kousa Y, et al. Neuroimaging findings in normocephalic newborns with intrauterine Zika virus exposure. *Pediatr Neurol*. 2018 Jan;78:75-8.
- 25 Souza AS, Oliveira-Szjenfeld PS, Melo ASO, Souza LAM, Batista AGM, Tovar-Moll F. Imaging findings in congenital Zika virus infection syndrome: an update. *Childs Nerv Syst*. 2018 Jan;34(1):85-93.
- 26 Aragão MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva PS, 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 Jun;353:i1901.
- 27 Hazin AN, Poretti A, Cruz DDCS, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, et al. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. *N Engl J Med*. 2016 Jun;374(22):2193-5.
- 28 Cunha RV, Geniole LAI, Brito CAA, França NPS, Santos Neto OG, Nascimento DDG, et al. Zika: abordagem clínica na atenção básica. *UFMS*; 2016.
- 29 Leal MC, Muniz LF, Caldas Neto SS, van der Linden V, Ramos RCF. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Braz J Otorhinolaryngol*. In press 2016.
- 30 Verçosa I, Carneiro P, Verçosa R, Girão R, Ribeiro EM, Pessoa A, et al. The visual system in infants with microcephaly related to presumed congenital Zika syndrome. *J AAPOS*. 2017 Aug;21(4):300-4.e1.

Recebido em / Received: 17/3/2019

Aceito em / Accepted: 3/12/2019

Como citar este artigo / How to cite this article:

Oliveira CS, Matos HJ, Gomes LTS, Sera EMF, Fraiha MC, Nunes DS. Seguimento de crianças expostas intraútero ao vírus Zika na Região Metropolitana de Belém, Pará, Brasil. *Rev Pan Amaz Saude*. 2020;11:e202000216. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-6223202000216>