

# Acompañamiento de niños expuestos intraútero al virus Zika en la Región 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

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La aparición del virus del Zika (ZIKV), que afectó gravemente al Nordeste de Brasil, reveló la aparición de malformaciones congénitas durante el embarazo. Actualmente, se han registrado alteraciones que implican en anomalías físicas tales como microcefalia, artrogriposis y alteraciones del cerebro detectadas por pruebas de neuroimagen, hasta cambios de comportamiento tales como irritabilidad y excitabilidad. **OBJETIVO:** Desde esta perspectiva, se buscó un abordaje multiprofesional a través del acompañamiento clínico y pruebas de laboratorio y de imagen, con énfasis en la investigación del desarrollo neuropsicomotor, la visión y la audición para obtener información sobre la infección materno-fetal. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Con este fin, se realizó un seguimiento de 92 niños nacidos de mujeres infectadas durante el embarazo por ZIKV desde agosto de 2017 hasta julio de 2018. **RESULTADOS:** Entre los investigados, 55 (59,8%) niños eran varones; 46 (50,0%) infectaron a las madres en el segundo trimestre del embarazo; dos (2,2%) de los niños tenían microcefalia al nacer y uno (1,1%) características clínicas presentadas compatibles con microcefalia postnatal. Además, en el seguimiento, se verificó la existencia de alteraciones conductuales que pueden comprometer el neurodesarrollo del niño, como irritabilidad extrema, con incidencia significativa ( $p < 0,0001$ ), seguida de agresividad e hiperexcitabilidad, a pesar de la normalización de las imágenes. **CONCLUSIÓN:** Debido a estos hallazgos, se manifiesta la necesidad de un acompañamiento multiprofesional sistemático de niños expuestos intraútero, para identificar las alteraciones tempranas y tardías asociadas al ZIKV y para poner en ejecución las actividades psicomotoras que puedan atenuar las secuelas en el neurodesarrollo del niño.

**Palabras clave:** Virus del Zika; Embarazo; Infección; Desarrollo 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.

### Correspondencia / 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

## INTRODUCCIÓN

El surgimiento del virus del zika (ZIKV) en las Américas, que afectó gravemente al Nordeste de Brasil en el primer semestre de 2015, reveló la aparición de malformaciones congénitas durante el embarazo, lo que llevó a la necesidad de un monitoreo integrado con otros patógenos más a menudo relacionados con infecciones intrauterinas<sup>1</sup>. La evidencia acumulada de estudios clínicos, particularmente los realizados en Brasil, apoyaron a investigadores estadounidenses de los *Centers for Disease Control and Prevention* que reconocieron la relación causal entre la ocurrencia de microcefalia y otros daños cerebrales identificados en fetos con el virus del Zika<sup>2,3</sup>.

Actualmente, se han registrado una serie de cambios entre los neonatos: microcefalia, desproporción craneo facial, espasticidad, convulsiones, irritabilidad y anomalías cerebrales detectadas por neuroimagen<sup>4</sup>. Tales cambios atribuibles a la infección por ZIKV durante el embarazo pueden sugerir un síndrome congénito, similar a la rubéola congénita o a la infección por citomegalovirus<sup>5,6</sup>. La evaluación de esos recién nacidos mostró que el ZIKV, además de ser neurotrópico, también presenta tropismo para otros órganos, como el hígado y el corazón, además de importantes alteraciones visuales y auditivas<sup>7</sup>.

Estudios clínicos actuales han encontrado que otras anomalías pueden ser identificadas al nacer, además de la microcefalia, tales como desproporción craneo caudal, artrogriposis (contracturas articulares) y anomalías del sistema nervioso central (calcificaciones cerebrales y atrofia, agrandamiento ventricular e hipoplasia de las estructuras cerebrales)<sup>8,9</sup>. También se observó, en el seguimiento de niños expuestos intraútero al ZIKV, la presencia de anomalías en el desarrollo y crecimiento, como hipertonicidad, clonus, hiperreflexia, movimientos anormales, espasticidad, contracturas y convulsiones, justificando la recomendación actual del Ministerio de Salud de hacer un seguimiento de estos niños hasta los 3 años por un equipo multidisciplinario<sup>6,8,9</sup>.

Debido a estos hallazgos y a la escasez de datos clínicos y epidemiológicos en la Región Norte, el presente estudio tiene como objetivo identificar alteraciones clínicas y de imagen, tempranas y tardías, en niños expuestos a la infección intrauterina por ZIKV. Desde esta perspectiva, se buscará un abordaje multiprofesional a través del seguimiento clínico y de laboratorio, con énfasis en la investigación del desarrollo psicomotor, la visión y la audición, con el fin de obtener más información sobre la infección materno-fetal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación tuvo carácter prospectivo, longitudinal, con acompañamiento de niños expuestos intraútero al ZIKV, en la Región Metropolitana de Belém, en el período de agosto de 2017 a julio de 2018. Las actividades de la investigación (evaluación clínica, colecta de sangre y evaluaciones especializadas) se realizaron en el Instituto Evandro Chagas, campus Belém. Este estudio fue estructurado

y ejecutado siguiendo los preceptos de la Declaración de Helsinki y del Código de Nuremberg, además de respetadas las Normas de Investigación Involucrando a Seres Humanos, según la Resolución N° 466/12 del Consejo Nacional de Salud después de aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Evandro Chagas, con parecer N° 2.288.316, el 19 de agosto de 2017. Todos los responsables de los individuos involucrados en la investigación presentaron el Término de Consentimiento Libre y Esclarecido firmado.

Precediendo a este estudio, se llevó a cabo una investigación en 308 gestantes con exantema y sospecha de infección por ZIKV, que fueron derivadas al Instituto Evandro Chagas desde noviembre de 2015 hasta diciembre de 2017, y se realizó un seguimiento clínico tras la confirmación de laboratorio de la infección por ZIKV en 134 gestantes y, de ellas, 109 fueron seguidas hasta el final del embarazo, sin embargo, los resultados aún están en análisis y deberían contribuir a aclarar las diferencias macrorregionales. Del total de nacidos vivos de este grupo, 92 fueron seleccionados para la investigación actual, con base en los criterios de inclusión y porque residen en el área metropolitana de Belém. Los niños cuyos tutores no consintieron en participar en el estudio o que renunciaron durante su realización fueron excluidos, además de los que no pudieron hacer un seguimiento durante la investigación.

Para la evaluación clínica detallada de cada niño, incluyendo la identificación y descripción de malformaciones de recién nacidos y/o lactantes, se adoptaron las definiciones del Protocolo de Directrices Integradas para la Vigilancia y Atención de la Salud en el contexto de la Emergencia de Salud Pública de Importancia Nacional<sup>6</sup>. El protocolo utilizado en la investigación siguió el cuestionario de investigación para microcefalia del Ministerio de Salud, presente en el Protocolo de Vigilancia y Respuesta a la Ocurrencia de Microcefalia del Ministerio de Salud – Versión 1.3 de 2016<sup>10</sup>.

En este grupo, las evaluaciones clínicas de niños previamente programados fueron realizadas, siguiendo un diagrama de flujo, con un intervalo de dos a tres meses, para los niños hasta 1 año de edad, y un intervalo de seis meses a partir de 2 años de edad. Del total de consultas clínicas pediátricas realizadas durante el período de seguimiento, el promedio fue de 5,7 consultas por cada niño. En la primera consulta, la evaluación clínica se realizó con un examen físico detallado, con registro de mediciones antropométricas (peso, altura, circunferencia de la cabeza, perímetro torácico), investigación de anomalías congénitas, ocurrencia de convulsiones y otras complicaciones del período neonatal, evaluación de funciones neurológicas y desarrollo neurocognitivo, rastreo de las pruebas de cribado neonatal, con énfasis en cribado auditivo neonatal – NHS (prueba de audición) y cribado ocular neonatal – TON (prueba ocular) y evaluación de la tarjeta de vacunación. Cuando necesario, se solicitaron pruebas de laboratorio específicas para el ZIKV y diagnóstico diferencial para los virus del Dengue

(Dengue virus – DENV) y Chikungunya (*Chikungunya virus* – CHIKV), además de agentes TORCHS (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, infección por citomegalovirus, herpes y sífilis).

Para la extracción de ARN total de los 45 (28,9%) sangre/suero y uno (1,1%) de la sangre del cordón umbilical, se utilizó la plataforma de extracción de Maxwell (Promega) siguiendo el protocolo del fabricante. La detección del genoma viral se realizó según el método descrito por Domingo et al.<sup>11</sup>. Esta metodología molecular se recomienda en la investigación en recién nacidos expuestos al ZIKV intraútero para confirmar la infección congénita.

El ensayo inmunoenzimático (ELISA), para la detección de anticuerpos IgM anti-ZIKV, DENV y CHIKV, se realizó en 64 (69,56%) sueros, según Martin et al.<sup>12</sup>, y en 92 sueros para los agentes TORCHS. Para la detección de los antígenos virales en los 15 fragmentos placentarios, se utilizó la prueba de inmunohistoquímica (IHQ)<sup>13</sup>. Además, en un niño con características de microcefalia posnatal se realizó reacción en cadena de la polimerasa vía transcriptasa reversa (RT-PCR), porque presentó exámenes para ZIKV negativos.

Después de esta etapa, es indicada la evaluación neurológica, en caso de alteración en el examen físico y/u observaciones del responsable, para la posterior indicación de imágenes – tomografía computarizada (TC) del cráneo y resonancia magnética (RM) del cráneo, además de ultrasonido transfontanelar (US) y electroencefalograma (EEG). Estas pruebas se distribuyeron de acuerdo con la indicación neuropediátrica y la disponibilidad en los servicios públicos/privados.

Cabe destacar que, si durante las consultas pediátricas se encontró que el niño no realizó ninguna prueba de cribado neonatal (NHS y TON), el presente estudio promovió evaluaciones en grupos (*task forces*), con profesionales y servicios especializados, para realizar mapeo retiniano (RM) y evaluación ENT.

Se utilizó estadística analítica para evaluar los resultados de las variables categóricas de la muestra, utilizando las pruebas de Adhesión a Chi-cuadrado, para tablas univariadas, y la Partición Chi-Cuadrado, para la tabla de hallazgos clínicos por trimestre de gestación. Se realizaron estadísticas descriptivas y analíticas en el software BioEstat® v5.4.

## RESULTADOS

Del total de niños incluidos en el estudio, 55 (59,8%) eran varones y 37 (40,2%) niñas, no encontrando diferencia significativa ( $p = 0,0763$ ) en la proporción entre géneros.

En cuanto a la edad gestacional de exposición al virus, se identificó que la mayoría de las madres fue infectada en el segundo trimestre del embarazo (50,0%;  $n = 46$ ), según la Figura 1A, con una incidencia significativa de exposición al virus en este período ( $p = 0,0028$ ). Sin embargo, en la relación entre la incidencia de alteraciones clínicas identificadas durante el seguimiento y el trimestre gestacional de la infección por este arbovirus, no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,8727$ ).

En cuanto a la prevalencia de malformaciones en el grupo evaluado, dos (2,2%) presentaron microcefalia al nacimiento, con la confirmación del laboratorio de la infección por ZIKV detectando los antígenos virales en la placenta materna por los anticuerpos anti-ZIKV de IHQ e IgM en el líquido cerebroespinal por ELISA. Se destaca que un (1,1%) niño ZIKV negativo, por RT-PCR y ELISA, presentó características clínicas compatibles con microcefalia postnatal, con desaceleración del crecimiento cefálico después del primer año de edad, con alteración de la curva de circunferencia de la cabeza adoptada por el Ministerio de Salud<sup>6</sup>.

En cuanto a las alteraciones neurosensoriales descritas en el Protocolo del Ministerio de Salud<sup>6</sup>, se destacan la irritabilidad, la agresividad y la hiperexcitabilidad y se registraron en este estudio como las más frecuentes, con 33,7% ( $n = 31$ ), 14,1% ( $n = 13$ ) y 13,0% ( $n = 12$ ), respectivamente. También hay, aunque menos frecuentes, casos de hipotonía global en cinco (5,4%) niños. Otros hallazgos importantes (45,7%) incluyen temblor, retraso motor y del habla, telarca precoz, hiperreflexia, convulsión, hiperactividad e implantación de oreja baja (Figura 1B). También se evidenciaron alteraciones genitourinarias, consideradas raras en asociación con ZIKV, como pequeñas sinequias lipídicas, criptorquidia e hipospadias. Todas las alteraciones descritas fueron identificadas durante el acompañamiento clínico de estos niños.

En el análisis de laboratorio de los niños, 80,4% ( $n = 74$ ) fueron sometidos a investigación de la transmisión vertical de la infección por ZIKV después del nacimiento. De las muestras analizadas, sólo tres (3,2%) de los niños (dos microcefálicos y uno sin microcefalia) tuvieron confirmación del laboratorio de la infección intrauterina por ZIKV. Hubo un (1,1%) resultado positivo molecular y serológico por la técnica de ELISA, y otros dos resultaron de los especímenes clínicos obtenidos durante el período neonatal: uno en sangre del cordón umbilical, por RT-PCR, y uno en un fragmento de placenta, por IHQ. Todos habían ampliado la investigación para otros arbovirus, con resultados negativos para DENV, CHIKV y agentes TORCHS.

En cuanto a la imagen, se realizaron 53, sumándose 12 T+C, 11 USG, 14 RM y 16 EEG, correspondientes al 35,9% (33/92) de los niños del estudio tras identificar cualquier alteración en la evaluación clínica, neuropediátrica o a partir de informes de responsables sugestivos de alteración neurológica.

De las 12 TC realizadas, tres (25,0%) alteraciones presentadas: dos en niños con microcefalia al nacer y uno en niños bajo investigación de microcefalia postnatal. Todos ellos tenían calcificaciones en común, pero en regiones distintas, tales como parietal, parénquima, dispersa y materia blanca. Entre las otras alteraciones encontradas, destacan las siguientes: reducción volumétrica del cráneo, dilatación de los ventrículos, cerebelo pequeño, disgenesia del cuerpo calloso, aumento de los espacios subaracnoideos y zonas de encefalomalacia. En los E.E.U.U., un niño no-microcéfalo demostró una reducción en el volumen

del cerebro (área frontal), confirmada más adelante por la RM del cráneo.

Se pudo identificar que, entre la resonancia magnética del cráneo realizada, un niño (7,1%) microcéfalo exhibió anomalías tales como calcificaciones, anomalías del cráneo, hipoplasia del cuerpo calloso, cambios corticales y desproporción del cerebro. Con la realización del EEG, se registró actividad irritativa con diferentes proporciones en la incidencia de descargas y en la cantidad de áreas epileptógenas en ambos (12,5%) niños microcéfalos al nacer (Figura 1C).

Para la identificación precoz de deficiencia auditiva, se realizaron las pruebas de NHS en 60 (65,2%) niños del estudio. De ellos, 12/60 (20,0%) tenía respuesta ausente, especialmente a la izquierda. En la evaluación visual, 58/92 (63,0%) se realizaron pruebas de NHS y MR y no se identificó ninguna anomalía ocular, tal como lesiones pigmentarias, atróficas o hipoplásicas en la mácula o en el nervio óptico. Sin embargo, se produjo la identificación, en la MR, de catarata congénita total bilateral en un niño y, hasta la fecha, no existe reporte en la literatura de asociación con la infección por ZIKV (Figura 1D).

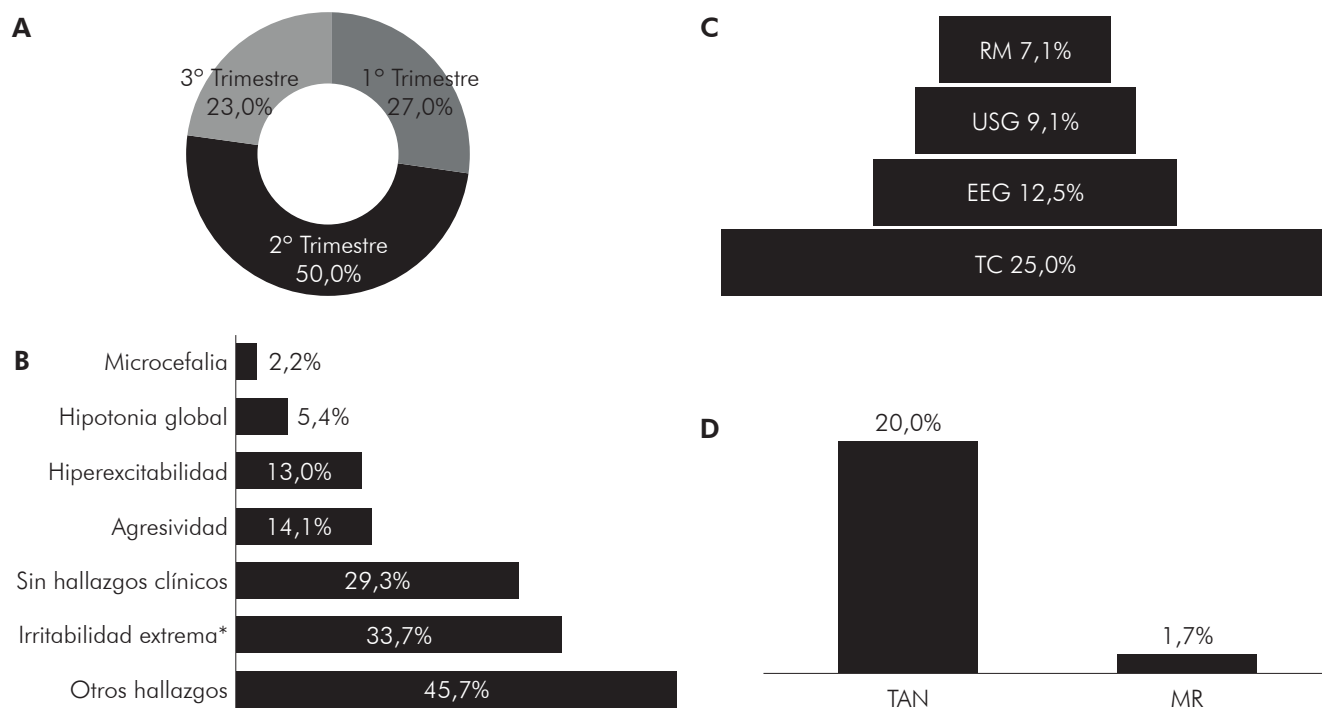
## DISCUSIÓN

La evidencia científica indica que los lactantes con circunferencia normal de la cabeza y sin anomalías

congénitas visibles pueden presentar daño en el desarrollo, a medio y largo plazo, asociado al ZIKV<sup>14</sup>, lo que justifica las actuales recomendaciones de seguimiento de los niños expuestos a ZIKV intrauterino, con el objetivo de identificar precozmente signos de retraso en el desarrollo neuropsicomotor.

Aunque la edad gestacional en el momento de la infección es un factor relevante<sup>15</sup>, los datos encontrados en el presente estudio no muestran que la edad gestacional precoz de exposición al virus induzca a la condición más grave, y puede causar anomalías congénitas independientemente de la edad gestacional en la que la madre se infectó. A pesar de esto, en 2018, Orofino et al.<sup>7</sup> encontraron niños con afectación cardíaca que tenían exposición intrauterina al ZIKV, en su mayoría (53,8%), en el segundo trimestre del embarazo.

Además, uno de los resultados de la infección en el primer trimestre del embarazo, observado en este estudio, está relacionado con la malformación del sistema nervioso central de uno de los niños microcéfalos del estudio, en el período exacto de la 12ª semana. Por otro lado, en el estudio de Faria et al.<sup>16</sup>, el pico de riesgo potencial fue reportado entre la semana 14ª y 17ª de gestación, incluyendo, por lo tanto, el período inicial del segundo trimestre. Este período, en el presente estudio, correspondió al momento de la infección congénita del segundo niño con microcefalia.



**A:** Distribución de los niños de acuerdo a la edad gestacional en la que fueron expuestos al ZIKV. **B:** Hallazgos clínicos identificados durante el acompañamiento de los niños. **C:** Distribución de los exámenes de imagen con resultados alterados en los niños en seguimiento. **D:** Distribución de los resultados alterados encontrados en los exámenes de cribado de los niños en acompañamiento.

TAN: Pruebas de cribado auditivo neonatal; MR: Mapeo de la retina; RM: Resonancia magnética del cráneo; USG: Ultrasonido transfontanelar; EEG: Electroencefalograma; TC: Tomografía computadorizada de cráneo; \*:  $p < 0,0001$ , Prueba de Chi-cuadrado Adherencia.

**Figura 1** – Distribución de hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen de niños expuestos intraútero al ZIKV en la Región Metropolitana de Belém, estado de Pará, Brasil, 2017–2018

Aunque el síndrome congénito asociado al ZIKV reúne alteraciones bien definidas, como la microcefalia, hallazgos específicos de imagen del sistema nervioso central y déficits visuales y auditivos<sup>17,18,19</sup>, se ha observado que existen un grupo de otras alteraciones clínicas que pueden surgir durante el seguimiento de estos niños, como irritabilidad severa, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, espasticidad y convulsiones<sup>20</sup>.

Así, la infección congénita por ZIKV puede resultar en manifestaciones neurológicas atípicas, mucho más allá de la microcefalia aislada, que han sido identificadas durante el seguimiento de estos niños con signos y síntomas como irritabilidad, hiperexcitabilidad e hipotonía, todos ellos considerados factores de riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo<sup>21</sup>.

En el presente estudio se identificaron alteraciones en el sistema genitourinario, como hipospadias, criptorquidia y sinequia de labios menores, lo que corrobora los hallazgos de Costello et al.<sup>22</sup>, sugiriendo que los sistemas digestivo y genitourinario pueden ser incluidos en el síndrome congénito inducido por ZIKV, a pesar de que se consideran cambios clínicos raros en el espectro clínico de los niños expuestos intrauterinamente.

En el análisis de los niños sometidos a investigación de laboratorio después del nacimiento, tres muestras fueron positivas, una confirmada por la técnica ELISA y dos por muestras clínicas obtenidas en el período neonatal. La dificultad para realizar pruebas moleculares y serológicas en el presente estudio se debió principalmente a la falta de recolección en el momento adecuado, al nacer, o pruebas serológicas más específicas para reducir las reacciones cruzadas con otros flavivirus, así como a dificultades logísticas en el transporte y almacenamiento de los materiales al laboratorio de referencia. Esta situación es similar a los obstáculos a los que se enfrentan Castro et al.<sup>23</sup> en 2017.

Los resultados de las pruebas de laboratorio negativas en niños no deben interpretarse como determinantes para la interrupción del acompañamiento clínico longitudinal, y el seguimiento con pruebas de detección y pruebas de neuroimagen asociadas, en niños expuestos a infección intrauterina por ZIKV<sup>24</sup>. En este contexto, también se incluyen los niños clínicamente normocefálicos al nacer, como los encontrados en el presente estudio, pero que deben recibir atención precoz en cuanto a las técnicas complementarias de estudio cerebral, ya que sólo la exposición es un factor de riesgo para posibles retrasos cognitivos en este escenario que es silencioso y desconocido<sup>8</sup>.

En la TC del cráneo, la presencia de calcificaciones groseras se considera un criterio de inclusión presunto para la infección congénita por ZIKV, según lo descrito por Souza et al.<sup>25</sup>, y se asocia con la microcefalia. En cuanto a la RM de cráneo, las principales anomalías ya descritas en la literatura se encontraron en un niño microcefalo<sup>26,27</sup>. La USG en un niño no-microcefalo reveló la reducción del lóbulo frontal, el encontrar no compatible con ése descrito por Aragon y otros<sup>26</sup>, en un estudio realizado en 2016, en el que esta prueba no tuvo alteración en niños expuestos a ZIKV, pero que,

cuando está presente, puede sugerir daño inducido por el virus. En cuanto al EEG, se han encontrado pocos datos sobre la importancia de esta prueba asociada a la microcefalia del Zika; sin embargo, las alteraciones epileptiformes del tipo onda fueron identificadas en niños sin anomalías estructurales, lo que confirma la vigilancia del desarrollo en niños expuestos intraútero en largo plazo.

Hasta la fecha, se sabe que la deficiencia sensorial está presente con dos variables (auditiva y visual), entre las tres principales deficiencias de la exposición al ZIKV durante el embarazo, por lo que las observaciones y el seguimiento periódico de estos órganos son objetivos esenciales para el seguimiento de los niños, ya que sólo el cribado neonatal no excluye la afectación de órganos en etapas posteriores de la vida<sup>26</sup>.

La pérdida auditiva asociada a otras infecciones virales congénitas se describe bien en la literatura; sin embargo, este desorden todavía necesita ser aclarado en niños con la exposición intraútero al ZIKV<sup>28</sup>. En un estudio realizado con 70 niños microcefalos con evidencia de infección congénita por ZIKV, se registró que el 7,1% tenía pérdida auditiva<sup>29</sup>. Este hallazgo corrobora lo encontrado en este estudio, en el que hubo alteraciones en la prueba de emisión otoacústica evocada (EOAE) del 20,0% de los niños con respuesta ausente en la prueba. Esto demuestra la importancia de aclarar el mecanismo exacto que es la base de la pérdida acústica.

Se han reportado alteraciones oculares en niños con infección congénita confirmada, o presunta, por ZIKV, que incluyen: atrofia coriorretiniana o cicatrización, cambios en la pigmentación, hipoplasia del nervio óptico, palidez del disco óptico, aumento del disco óptico, hemorragias retinianas y anomalías de la vasculatura retiniana<sup>19,20</sup>. También se sabe que la asociación de ZIKV con alteraciones oftalmológicas se debe al tropismo del virus por parte del órgano y están mejor documentadas en pacientes con microcefalia, según se informó en el estudio realizado en 2017 por Verçosa et al.<sup>30</sup>, en el que identificó que el 36% de sus pacientes microcefalos presentaban alguna anormalidad, lo que no fue encontrado en el presente estudio, pero que puede ser justificado por la muestra de esta cohorte en la que participaron sólo dos (2,2%) niños microcefalos.

## CONCLUSIÓN

A partir de los resultados obtenidos en esta investigación, fue posible observar que, además del cuadro ya bien definido del síndrome congénito asociado al ZIKV, existe un escenario desafiante de seguimiento de estos niños, ya que los hallazgos clínicos, como irritabilidad extrema, agresividad e hiperexcitabilidad, observados durante el desarrollo infantil, imponen la necesidad de una visión biopsicosocial y multiprofesional, permitiendo así la identificación de cambios tempranos y, por lo tanto, promoviendo medidas de intervención dirigidas a mitigar las complicaciones neuropsicomotoras.

En cuanto al cribado neonatal y las pruebas adicionales, como el mapeo de la retina, el cribado

periódico es esencial, y está claro que pueden surgir cambios en etapas posteriores de la infancia. Esto pone de relieve la importancia de determinar si los niños que han estado expuestos a este arbovirus durante el embarazo tendrán fluctuaciones o progresiones a anomalías.

Por lo tanto, en vista de lo anterior, es necesario realizar más estudios de seguimiento en niños expuestos a intrauterinos a ZIKV, para evaluar las consecuencias a largo plazo en el desarrollo infantil y, por lo tanto, promover el conocimiento y las intervenciones tempranas en el seguimiento de estos niños.

## APOYO FINANCIERO

La presente investigación recibió auxilio a través de becas de iniciación científica del Programa Institucional de Becas de Iniciación Científica de la Universidad del Estado de Pará (PIBIC/UEPA).

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declararon que no hay conflictos de interés.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

La Dr.<sup>a</sup> Consuelo Oliveira realizó atención médica especializada, coordinación del equipo de estudio, participación en la logística del estudio y auxilio en la redacción del manuscrito. Dr. Haroldo Matos prestó auxilio en la coordinación del equipo y en la redacción del manuscrito. Luna Gomes, Emilene Serra, Marcella Fraiha y Deborah Nunes actuaron en el apoyo al equipo médico, durante la atención en ayuda mutua y consultas; participaron de la logística del estudio (banco de datos y reclutamiento de los niños para evaluación clínica); y contribuyeron con la redacción del manuscrito.



## REFERENCIAS

- 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.

Recibido en / Received: 17/3/2019  
Aceptado en / Accepted: 3/12/2019

Se refiere al doi: 10.5123/S2176-6223202000216, publicado originalmente en portugués.

**Traducido por:** Lota Moncada

Cómo citar este artículo / How to cite this article:

Oliveira CS, Matos HJ, Gomes LTS, Sera EMF, Fraiha MC, Nunes DS. Acompañamiento de niños expuestos intraútero al virus Zika en la Región Metropolitana de Belém, Pará, Brasil. *Rev Pan Amaz Saude*. 2020;11:e202000216. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-6223202000216>