



MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

MESTRADO PROFISSIONAL

AVALIAÇÃO DE CARDIOPATIA EM CRIANÇAS COM INFECÇÃO CONGÊNITA
POR ZIKA VÍRUS PRESUMIDA

MONIQUE BARRETO SANTANA

RIO DE JANEIRO

2018



MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

MESTRADO PROFISSIONAL

AVALIAÇÃO DE CARDIOPATIA EM CRIANÇAS COM INFECÇÃO CONGÊNITA
POR ZIKA VÍRUS PRESUMIDA

MONIQUE BARRETO SANTANA

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Cardiovasculares do Instituto Nacional de
Cardiologia como pré-requisito à obtenção
do título de Mestre em Ciências
Cardiovasculares.

Orientadores:

Andrea Rocha De Lorenzo
Cristiane da Cruz Lamas
José Alfredo de Sousa Moreira

RIO DE JANEIRO

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

S232a Santana, Monique Barreto.

Avaliação de cardiopatia em crianças com infecção
congenita por zika vírus presumida / Monique Barreto Santana.
– Rio de Janeiro, 2018.

62 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências
Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Infecção pelo Zika Virus. 2. Cardiopatias congênitas. 3.
Microcefalia I. Título.

MONIQUE BARRETO SANTANA

AVALIAÇÃO DE CARDIOPATIA EM CRIANÇAS COM INFECÇÃO CONGÊNITA
POR ZIKA VÍRUS PRESUMIDA

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Cardiovasculares do Instituto Nacional de
Cardiologia como pré-requisito à obtenção
do título de Mestre em Ciências
Cardiovasculares.

Aprovado em 05/12/2018

Banca examinadora:

Dr. Eduardo Vera Tibiriçá - INC
Dr. Daniel Arthur Barata Kasal - INC
Dr. José Cerbino Neto - FIOCRUZ
Dr.^a Helena Cramer Veiga Rey - INC
Dr.^a Andrea Gina Varon - FIOCRUZ

RIO DE JANEIRO

2018

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Regina das Graças Barreto Santana e Evandro Santana, que mesmo diante das dificuldades, foram missionários incansáveis da educação de seus filhos e proporcionaram todas as conquistas e perspectivas da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Cristiane da Cruz Lamas, Andrea Rocha De Lorenzo e José Alfredo de Sousa Moreira, agradeço aos conhecimentos, paciência, persistência e dedicação.

Ao Instituto Nacional de Cardiologia, agradeço minhas formações em Cardiologia, Ecocardiografia e a possibilidade de novos passos através do curso do Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares.

Aos funcionários das instituições de saúde envolvidas, Instituto Nacional de Cardiologia, Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer e Associação Saúde Criança, agradeço a cortesia, simpatia e colaboração.

Às mães e crianças participantes do projeto agradeço a disposição, interesse e acima de tudo a oportunidade dos contatos únicos, especiais e valiosos.

RESUMO

Introdução: Entre os anos de 2015 e 2017, Zika vírus (ZIKV) foi responsável por um surto de grandes proporções nas Américas. Diante da natureza ainda recente da epidemia, há muitas incertezas em relação ao espectro fenotípico da infecção por Zika. Este estudo foi realizado com objetivo de investigar aspectos cardiológicos de crianças com infecção congênita por ZIKV e aspectos sociodemográficos das mães afetadas. **Métodos:** Foram avaliadas crianças com microcefalia presumidamente relacionada a Zika vírus em seguimento no ambulatório de epilepsia do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Neymeyer e em suporte pela Associação Saúde Criança, através de exame ecocardiográfico e eletrocardiográfico. Foram aplicados questionários estruturados com informações demográficas e clínicas às mães. **Resultados:** Foram incluídas 18 mães e crianças. Duas crianças (11%) apresentaram alterações ecocardiográficas: drenagem anômala das veias pulmonares, defeito do septo atrioventricular total e persistência do canal arterial em uma, e insuficiência tricúspide associada a sobrecarga de cavidades direitas em outra. Todas as crianças possuíam diagnóstico de microcefalia por mensuração de perímetro cefálico 30 cm a 33 cm (o $(31,6 \pm 0,9 \text{ cm}, n)$). Nos questionários aplicados às mães, a história de exantema na gravidez ocorreu no primeiro trimestre em mais de 56% dos casos e o sintoma mais frequentemente associado foi a conjuntivite (61%). Renda familiar inferior a 1 salário mínimo por pessoa foi notado em 28% dos casos e a forma de prevenção contra mosquitos foi unicamente a refrigeração por ventiladores para 10/18 (55%) durante a vigência da epidemia. Todas as mães avaliadas fizeram pré-natal, com sorologias para TORCHS negativas ou sem significado clínico. **Conclusão:** Nessa pequena série de crianças portadoras de microcefalia presumidamente relacionada à Zika vírus, 2/18 (11,1%) apresentaram alterações ecocardiográficas, uma delas de gravidade expressiva. Em função da morbimortalidade e impacto socioeconômico associados às cardiopatias congênitas, o virtual potencial de envolvimento cardíaco pela exposição intrauterina à ZIKV poderia demandar avaliação clínica cardiológica minuciosa e sistemática dos portadores da síndrome congênita.

Palavras-chave: Síndrome de Zika congênita; Infecção congênita por Zika vírus; Cardiopatia congênita; Microcefalia, Vírus Zika.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- 1 Fluxograma 1 - Distribuição de notificações de casos suspeitos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção por ZIKV ou outras etiologias infecciosas 2015-2018Página 13
- 2 Gráfico 1 - Comportamento temporal de ZIKV e desdobramentos no Nordeste..... Página 14
- 3 Fluxograma 2 - Recrutamento de participantes para realização de procedimentos de estudo Página 22
- 4 Fluxograma 3 - Seleção de local de exames de pacientes recrutados Página 25
- 5 Fluxograma 4 - Resultado de composição de amostra Página 27
- 6 Gráfico 2 - Distribuição da presença de *rash* cutâneo por trimestres em 18 mães de filhos portadores de microcefalia Página 28
- 7 Quadro 1 - Distribuição de sintomas maternos no período gestacionalPágina 28
- 8 Quadro 2 - Dados sobre estilo de vida materno no período da gravidez de 18 mães de filhos portadores de microcefalia Página 30
- 9 Quadro 3 - Formas de proteção contra mosquitos utilizadas no período da gravidez de 18 mães de filhos portadores de microcefalia Página 30
- 10 Quadro 4 - Resultados de sorologias de 18 mães de filhos portadores de microcefalia Página 31

11	Quadro 5 - Descrição das características clínico-laboratoriais de crianças com achados anormais ao ecocardiograma	Página 33
12	Figura 1: Eletrocardiograma de paciente com cardiopatia complexa - plano frontal	Página 34
13	Quadro 6: Sumarização de achados de ECG de 18 portadores de microcefalia presumida do ZIKV	Página 34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC	Associação Saúde Criança
ECG	Eletrocardiograma
ESPIN	Emergência de Saúde Pública de Interesse Nacional
IECPN	Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
OMS	Organização Mundial de Saúde
MERG	Microcephaly Epidemic Research Group
MS	Ministério da Saúde
PAHO	Pan American Health Organization
PCA	Persistência do Canal Arterial
RN	Recém Nascido
SBG	Síndrome de Guillain-Barré
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
SZC	Síndrome de Zika Congênita
ZIKV	Zika Vírus

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	Página 12
2- JUSTIFICATIVA	Página 19
3 - OBJETIVOS	Página 19
4 - METODOLOGIA	Página 20
5 - RESULTADOS	Página 26
6 - DISCUSSÃO	Página 35
7 - REFERÊNCIAS	Página 38
8 - ANEXO	Página 42
9 - APÊNDICE	Página 51

1.INTRODUÇÃO

Zika vírus (ZIKV) é um flavivírus emergente, pertencente à família *Flaviviridae*, responsável por um grande surto de rápida disseminação pelas Américas [1]. Em fevereiro de 2018, 86 países e territórios haviam relatado evidências de transmissão de ZIKV por vetores desde o início do surto em 2015, incluindo, além das Américas, regiões dos continentes africano e asiático [2]. O Brasil - um dos países mais adversamente afetados pela epidemia - reportou, entre o início da documentação do surto em 2015 e janeiro de 2018, 231.725 casos autóctones de ZIKV, sendo 137.288 laboratorialmente confirmados [3]. Dados de análises filogenéticas e moleculares estimam a introdução do vírus nas Américas entre maio e dezembro de 2013 [4].

A doença usualmente apresenta-se como uma síndrome febril autolimitada, embora haja dados que estabeleçam associação entre infecção por ZIKV e desfechos adversos na gestação e nos fetos (conhecidos como infecção congênita por ZIKV), sendo a microcefalia a manifestação mais proeminente, assim como outra síndrome neurológica em adultos, especialmente a síndrome de Guillain-Barré (SGB) [5]. Em função destas estreitas associações, em fevereiro de 2016 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a situação representava uma emergência em saúde pública de interesse internacional, tendo como um de seus principais pontos para uma resposta estratégica a realização de pesquisas em saúde com foco na infecção por ZIKV e seus desdobramentos [6]. O Brasil contribuiu de modo significativo para o disparo dessa providência através da declaração de Emergência de Saúde Pública de Interesse Nacional (ESPIN) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) previamente, em novembro de 2015. A declaração foi fruto da mobilização da comunidade científica brasileira que notoriamente investigou associações temporais de teratogenicidade por ZIKV a partir do aumento do número de notificações de casos de malformações congênitas em recém-nascidos em algumas regiões do Nordeste do país [7].

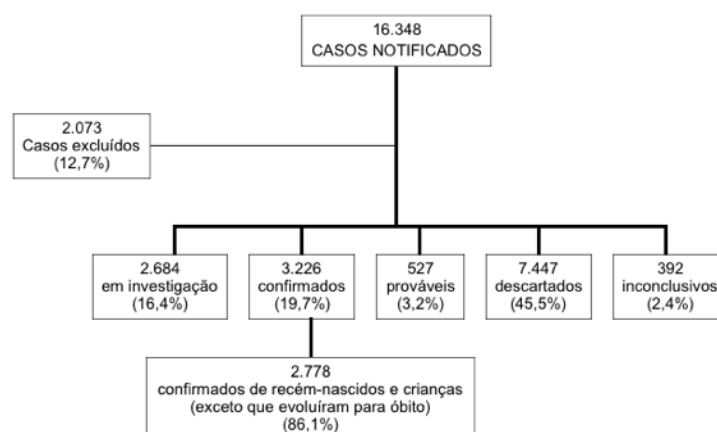
O espectro fenotípico da infecção congênita por ZIKV permanece predominantemente limitado a anormalidades do sistema nervoso central (ex: microcefalia, atrofia cerebral, ventriculomegalia, microftalmia) e manifestações consistentes com imobilidade fetal (ex: artrogripose) [8]. A ocorrência de outras complicações referentes a exposição intrauterina à ZIKV persiste incerta.

Adicionalmente, outras anormalidades que podem se desenvolver durante os primeiros meses de vida são desconhecidas. Com base no exemplo de outras infecções maternas que são conhecidos por comprometer o feto intraútero no período gestacional, tais como rubéola e citomegalovírus, é possível que um amplo espectro de disfunção de órgãos possa vir a ser descrito em crianças que pareçam saudáveis ao nascer.

1.1 Microcefalia no Brasil

O surto de ZIKV em 2015 no Brasil resultou em significativo aumento no número de notificações de casos de microcefalia em nascidos mortos e neonatos, e esta observação foi fundamental para o levantamento da suspeita de uma associação causal entre ZIKV e microcefalia [9]. A incidência de microcefalia atingiu seu pico no final de novembro de 2015 (semana epidemiológica 47), uma média de 23 semanas após o início da epidemia de infecção por ZIKV e aumento dos casos da síndrome de Guillain-Barré [10]. Entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 30/2018 (08/11/2015 a 28/07/2018), o Ministério da Saúde (MS) recebeu 16.348 notificações de casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção por Zika vírus. Nesse espaço de tempo, 3226 casos de microcefalia haviam sido confirmados como associados à ZIKV (fluxograma 1) [11].

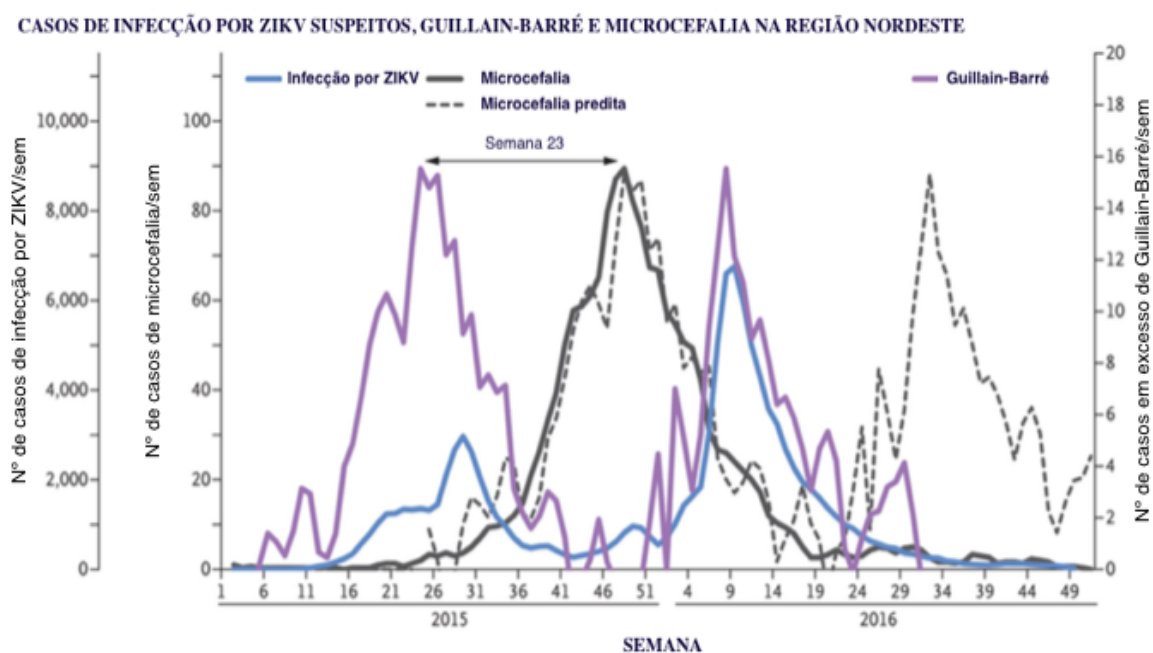
Fluxograma 1: Distribuição de notificações de casos suspeitos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção por ZIKV ou outras etiologias infecciosas entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 30/2018



Adaptado de: Boletim Epidemiológico 39. Ministério da Saúde 2018.[11].

O comportamento da incidência de casos de microcefalia no Brasil apresentou perfil de elevação e queda entre os períodos anterior e posterior a julho de 2016, de 41,3/10.000 para 17,0/10.000 nascidos vivos, respectivamente. A região Nordeste contribuiu de modo mais importante para ascensão e declínio, enquanto a incidência nas demais regiões apresentou menores variações (Gráfico 1) [10].

Gráfico 1: Comportamento temporal de ZIKV e desdobramentos no Nordeste



Adaptado de Wanderson K. 2017 [10]. Casos de Guillain-Barré reportados como excesso de casos. Microcefalia predita reportada como o número esperado baseado no primeiro pico, sendo o número definitivo (microcefalia) representativo de queda dos casos.

De modo concomitante, houve uma declinação acentuada na incidência de provável infecção por ZIKV em todas as regiões no segundo semestre de 2016. A queda no número de casos relatados de infecção por ZIKV poderia ser atribuído, em certa medida, aos fenômenos de imunidade adquirida contra essa infecção após a sua disseminação em 2015 [10].

A microcefalia resulta de qualquer insulto que afeta o desenvolvimento cerebral inicial, e pode ser causada por variações genéticas, agentes teratogênicos ou outras

infecções congênitas [12]. Devido à sobreposição temporal e geográfica com um surto contínuo de ZIKV, ocorreu a formulação da hipótese de que a epidemia de microcefalia foi causada pela infecção por ZIKV durante a gravidez. Análises de informações extraídas do surto na Bahia estimaram em aproximadamente 1% o risco de desenvolvimento de microcefalia em crianças nascidas de mães com infecção por ZIKV durante o período gestacional [13].

1.2 Síndrome de Zika congênita (SZC)

Embora a microcefalia represente o principal achado inicial para o reconhecimento da SZC, outras manifestações neurológicas podem acompanhar esse sinal clínico, tornando-se evidentes após o nascimento. Atributos tais como desproporção craniofacial, convulsões, espasticidade, irritabilidade, além de sintomas de disfunção do tronco encefálico, como dificuldade para deglutição e contraturas de membros são relatadas entre neonatos expostos a ZIKV durante a gestação [14]. Anormalidades do olho anterior e posterior são reportadas, incluindo microftalmia, hipoplasia ou atrofia de nervo óptico, calcificações intra-oculares e hiperpigmentação macular [15]. Ademais, perda auditiva neurossensorial e anomalias ortopédicas também já foram descritas [16]. Adicionalmente à apresentação clínica, achados de neuroimagem são correlacionados a SZC e incluem calcificações corticais e subcorticais, malformações corticais, padrão simplificado de giro, alterações migratórias, hipoplasia do tronco cerebral, cerebelo e ventriculomegalia [17].

Definições segundo o Ministério da Saúde:

Considerando-se critérios correntes caracteriza-se como portador da síndrome congênita presumida como associada à infecção por ZIKV o caso clinicamente suspeito através da presença de dois ou mais sinais e sintomas OU alterações sugestivas em exames de imagem SEM a associação de positividade laboratorial etiológica. São considerados sinais clínicos alterações físicas, funcionais ou neurossensoriais, tais como microcefalia, desproporção craniofacial e epilepsia.

Calcificações cerebrais, polimicrogiria e simplificação do padrão de giração ou sulcação cerebral representam achados de imagem frequentes.

Caracteriza-se como portador da síndrome congênita confirmada como associada à infecção por ZIKV o caso clinicamente suspeito através da presença de dois ou mais sinais e sintomas OU alterações sugestivas em exames de imagem E a associação de positividade laboratorial etiológica. A forma de diagnóstico depende do momento da avaliação [18]:

- Diagnóstico para o recém-Nascido (RN): Resultado positivo ou reagente para o vírus Zika no teste com melhor desempenho em amostra do RN E resultado negativo ou inconclusivo em para TORCHS em amostra do RN ou da mãe (durante a gestação).
- Diagnóstico fetal: Gestante com resultado reagente/positivo para o vírus Zika no teste com melhor desempenho E resultado negativo ou inconclusivo para TORCHS em amostra da gestante E exame de imagem apresentando duas ou mais alterações de neurodesenvolvimento fetal.

1.3 Cardiopatias congênicas no Brasil

Cardiopatias congênicas são definidas como anormalidades da estrutura ou função cardiocirculatória presentes ao nascimento, que resultam de desenvolvimento embriogênico ou fetal anormal [19]. As doenças estruturais cardíacas figuram entre as alterações congênicas mais comumente diagnosticadas em recém-nascidos [20]. Enquanto cerca de 30% dos defeitos cardíacos congênitos podem ser atribuídos a causas genéticas ou conhecidas, em 70% das vezes a etiologia permanece não estabelecida [21]. As bases genética e ambiental precisas implicadas no desenvolvimento destas alterações estruturais ainda não encontram-se plenamente estabelecidas [22]. No Brasil, estima-se que a frequência de cardiopatias congênicas varie entre 1 a 5% de todos os nascimentos na população geral [23]. Limitado ao

escopo das malformações congênitas, as anormalidades cardíacas representam a principal causa de mortalidade infantil [24]. Aliado ao impacto de mortalidade, os distúrbios cardiovasculares pretermo e na primeira infância combinam danos de morbidade, como atrasos no neurodesenvolvimento [25].

A malformação cardíaca é definida como grave ou complexa quando exige a realização de procedimentos intervencionistas para manutenção da vida ou remissão de sintomas [20]. As alterações estruturais mais diagnosticadas em nosso meio são as relacionadas a defeitos do septo atrioventricular [23]. Outras classificações descrevem as cardiopatias congênitas, sendo uma das mais utilizadas a que se refere a ausência ou presença de cianose, sendo a existência dessa um marcador de gravidade [19]. As cardiopatias acianóticas representam mais de 2/3 do total de defeitos cardíacos congênitos e entre estas, a comunicação interventricular constitui a mais frequente [26]. A Tetralogia de Fallot corresponde ao tipo mais comum de cardiopatia congênita cianótica, e, pelo potencial de danos ao desenvolvimento infantil, a existência desse sinal clínico no período neonatal constitui emergência cardiológica [27].

1.4 Complicações cardiovasculares da infecção por ZIKV

O conceito da possibilidade de consequências cardiovasculares na infecção por ZIKV poderia ser proposto com base na observação de outras arboviroses, especialmente a dengue [28]. No entanto, comparada a dengue, a infecção por ZIKV possui menos sintomas clínicos. O espectro de manifestações cardiovasculares na dengue é amplo, variando de comprometimento miocárdico e arritmias à disfunção endotelial, causando extravasamento plasmático e comprometimento hemodinâmico [29].

Em 2017, Carta e colaboradores relataram uma série de casos de 9 pacientes adultos com ZIKV confirmados na Venezuela que exibiram manifestações cardiovasculares durante o curso da doença [30]. Arritmias foram detectadas em 8 pacientes, incluindo fibrilação atrial aguda em 3 casos, taquicardia atrial não sustentada em 2 pacientes e taquicardia ventricular em 2 pacientes. Seis casos se apresentaram com insuficiência cardíaca, sendo 5 com fração de ejeção reduzida e

1 com fração de ejeção preservada. Este relato descreveu as primeiras evidências sobre manifestações cardiovasculares na infecção por ZIKV. No mesmo ano, Aletti e colaboradores descreveram um relato de caso de miocardite reversível, diagnosticada por critérios clínicos, ecocardiográficos e bioquímicos (dosagem de troponina e peptídeo natrurético atrial), no contexto de infecção aguda por Zika vírus, laboratorialmente confirmada por sorologia e PCR, na ausência de outras infecções concorrentes, também corroborando a suposição de tropismo viral por cardiomiócitos durante a fase febril da doença [31]. Ainda neste ano, Resiere et al reportou 14 casos de miocardite aguda com manifestação eletrocardiográficas e ecocardiográficas entre 22 pacientes com SGB com relação documentada a ZIKV por PCR e sorologia nas Ilhas Martinique, região do Caribe [32]. Estes dados podem sugerir potencial tropismo de ZIKV por cardiomiócitos em fase aguda da doença.

De forma a investigar a possível associação de acometimento cardiovascular de modo semelhante em crianças expostas a infecção transplacentária durante o período gestacional, Cavalcante e colaboradores (2017) descreveram uma coorte retrospectiva no Recife de 103 crianças com SZC presumida, entre as quais 23 apresentavam positividade para anticorpo IgM para ZIKV na análise do líquido cefalorraquidiano. Neste estudo foi encontrada prevalência aumentada de cardiopatias congênitas sem repercussão hemodinâmica. Em 14 das 103 crianças avaliadas (13,5%) foram observados: 5 defeitos do septo atrial tipo ostium secundum, 8 defeitos do septo ventricular muscular apical pequeno e 1 defeito do septo ventricular membranoso [33]. Orofino e colaboradores (2018) procederam a um estudo transversal no Rio de Janeiro em crianças com história de exposição intrauterina ao ZIKV, não necessariamente portadores da síndrome da Zika congênita, em que a ecocardiografia demonstrou aumento da prevalência de defeitos cardíacos não complexos e não hemodinamicamente significativos em relação a população geral com a mesma faixa etária. De 120 crianças com síndrome de Zika congênita, das quais 97 (80,8%) possuíam exposição gestacional provável por PCR materno positivo para ZIKV, foram observados 13 crianças (10,8%) com defeitos cardíacos, a saber: defeito do septo atrial, defeito do septo ventricular e patência do ducto arterioso, todos assintomáticos. A frequência de alterações foi maior em filhos de mães com história de *rash* cutâneo no segundo trimestre da gestação ou com alterações neuroradiológicas [34]. Consoante as possibilidades e incertezas quanto

ao tropismo de ZIKV pelo coração, Angelidou e colaboradores (2018) relataram o caso de um recém-nascido a termo, com a síndrome da Zika congênita e achados ecocardiográficos de hipoplasia do ventrículo esquerdo, associada a atresia valvar mitroaórtica e de aorta ascendente, refluxo tricúspide moderado e disfunção ventricular direita, gerando a hipótese de associação entre a exposição fetal à ZIKV e a ocorrência de defeitos cardíacos complexos e hemodinamicamente significativos [35].

Outros estudos são necessários para determinar se há alterações cardíacas relacionadas a síndrome congênita por ZIKV e melhorar a nossa capacidade de prever quais pacientes possuem maior probabilidade de desenvolver disfunção cardíaca clinicamente relevante durante a doença.

2.JUSTIFICATIVA

Diante do comportamento epidemiológico de ZIKV e da complexidade da síndrome congênita neurológica relacionada à exposição fetal ao vírus, foi levantada a hipótese de outros potenciais distúrbios no período gestacional que poderiam culminar em má-formações fetais, notadamente cardiovasculares.

Deste modo é importante estudar crianças com diagnóstico de infecção congênita por ZIKV para avaliação da frequência e gravidade de alterações cardiológicas. De modo complementar, a descrição do perfil sociodemográfico é pertinente para caracterização dos padrões de risco ao desenvolvimento de má-formações fetais em mães de filhos com síndrome congênita presumida por ZIKV.

3.OBJETIVOS

Relatar a frequência de cardiopatias congênitas em uma série de casos de crianças com microcefalia presumidamente relacionada à infecção congênita por ZIKV

atendidas em um serviço neuropediátrico especializado em microcefalia e em uma instituição assistencial no Rio de Janeiro.

Descrever o perfil (tipo e gravidade) das doenças cardíacas congênitas em uma série de casos de crianças com microcefalia presumidamente relacionada a infecção congênita por ZIKV.

Descrever o perfil sociodemográfico de mães de crianças com microcefalia presumidamente relacionada a infecção congênita por ZIKV em uma série de casos.

4.METODOLOGIA

4.1 Visão geral

Este projeto é resultado da colaboração entre dois centros de referência em saúde no Rio de Janeiro, Brasil - Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN). Este projeto também teve a colaboração com a organização não-governamental Associação Saúde Criança (ver mais em www.saudecrianca.org.br).

4.2 Desenho de estudo

Estudo transversal realizado em centros de referência para população em estudo.

4.3 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INC e do IECPN, sob o número 69892517.3.0000.5272. O projeto transcorreu empenhado a conduzir a investigação seguindo os princípios expressos na Declaração de Helsínqui e a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

4.4 Seleção de participantes

Entre 2016 e 2017, casos de microcefalia associados a suspeita de infecção materna por ZIKV durante a gestação foram encaminhados para o serviço neuropediátrico do IECPN. O IECPN é um centro público de referência para lactentes nascidos com microcefalia no estado do Rio de Janeiro, criado com o objetivo de garantir cuidados de saúde completos para estes lactentes. Entre fevereiro de 2016 até fevereiro de 2017, mais de 300 recém-nascidos e lactentes com microcefalia haviam passado por triagem com uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde, incluindo pediatras, neuropediatras, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e assistentes sociais. Durante a triagem, cada uma das crianças foi submetida a exame físico completo (incluindo exame neurológico detalhado), tomografia computadorizada de crânio em aparelho de 16 canais multislice (Siemens Healthcare), ressonância magnética cerebral (Espree 1.5 T), exame de fundo olho, teste auditivo de resposta do tronco encefálico, teste de emissão otoacústica e vídeoencefalograma. Os dados de base (incluindo a circunferência cefálica 24 horas após o nascimento) foram coletados da carteira de vacinação. O exame clínico inicial incluiu a avaliação de sinais vitais, medida de circunferência cefálica atual, reflexos neurológicos, tônus, espasticidade e evidência de convulsões. Foram incluídos para seguimento pacientes com epilepsia e com achados radiológicos compatíveis com infecção congênita por ZIKV, os quais são acompanhados regularmente por neuropediatras no IECPN. Cerca de 80 crianças permanecem em seguimento. Em cada visita, as análises do neurodesenvolvimento incluem avaliações de epilepsia, audição, visão, deglutição e espasticidade/ movimento na criança.

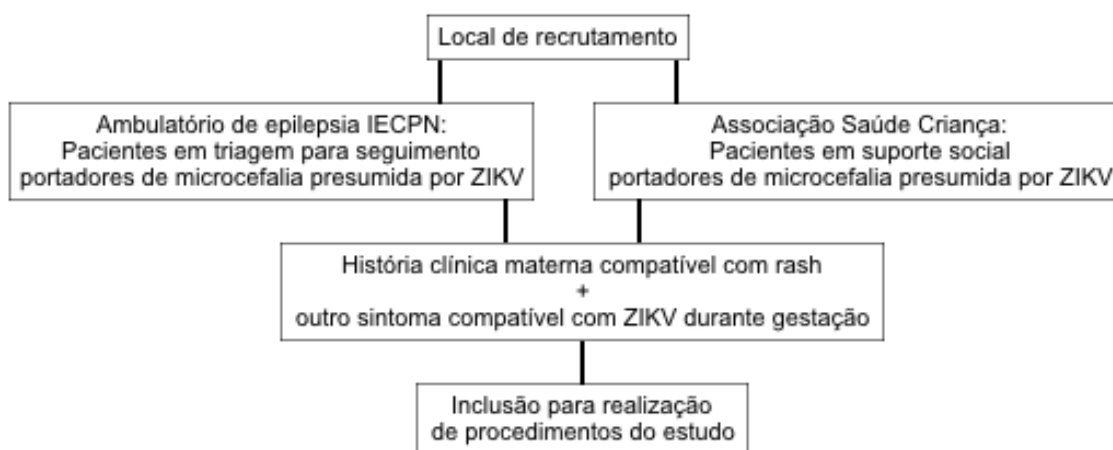
A Associação Saúde Criança (ASC) é um empreendimento social, sem fins lucrativos e sem filiação política ou religiosa, que visa dar apoio às famílias de crianças com doenças crônicas e vítimas da desigualdade social, incluindo a promoção de seu autossustento. A ASC trabalha de forma multidisciplinar e integrada em cinco áreas: saúde, moradia, cidadania, renda e educação. No que concerne ao programa de saúde, a ASC conta atualmente com um projeto social que consiste em apoiar as famílias com crianças sofrendo de microcefalia e afecções congênitas relacionadas morando no Rio de Janeiro. O objetivo do projeto é apoiar essas famílias, educar os

cuidadores das crianças, estimular a integração destas famílias na sociedade, e apoiar o desenvolvimento psicossocial destas crianças.

4.5 Recrutamento de participantes

Foram recrutados pacientes no ambulatório de epilepsia do IECPN, onde realiza-se triagem de crianças com microcefalia presumidamente relacionada a ZIKV, entre o período de fevereiro de 2018 a agosto de 2018, com busca a história de doença exantemática materna durante a gestação e alterações clínicas ou radiológicas compatíveis com síndrome de Zika congênita nos recém nascidos. Paralelamente, de modo a aumentar o nosso tamanho amostral, convidamos, as famílias com crianças com microcefalia assistidas na ASC, para participarem do nosso projeto. A presença de *rash* cutâneo materno no período gestacional foi considerado critério obrigatório para inferência de SZC presumida. A ocorrência de sintomas associados ao *rash*, especialmente prurido ou hiperemia conjuntival, foi julgada um marcador de maior sensibilidade para o quadro exantemático materno ser atribuído a Zika vírus, considerando o Escore derivado de modelo preditor, uma ferramenta de elevada sensibilidade e especificidade para definição de casos de Zika durante epidemias [36]. Para as crianças, a microcefalia foi o principal parâmetro para definição de SZC.

Fluxograma 2 - Recrutamento de participantes para realização de procedimentos de estudo



4.6 Definições de casos:

A microcefalia é um sinal clínico, não uma doença. É definida pela redução do perímetro cefálico de uma criança medido 24 horas após o parto em comparação da crianças de mesmo sexo e faixa etária. O diagnóstico antropométrico é realizado utilizando uma fita métrica inelástica sobre as sobrancelhas e região occipital, sendo documentado na presença de medida inferior a dois desvios-padrões para idade gestacional e sexo, utilizando-se tabelas padronizadas da OMS [37].

Dentro das definições de casos é fundamental considerar as variações temporais que ocorreram ao longo da epidemia para a notificação de microcefalia. Entre os anos de 2015 e 2016, diferentes medidas foram adotadas com finalidade de aumentar a sensibilidade na captação de recém-nascidos para investigação da SZC [9].

Foram considerados portadores de microcefalia presumida por ZIKV as crianças com diagnóstico de microcefalia ao nascimento documentado em cartão vacinal por medida de perímetro cefálico E mães com história compatível com infecção por ZIKV durante o período gestacional, caracterizada especialmente pela presença de *rash* cutâneo.

4.7 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: recém-nascidos, lactentes e pré-escolares da área de estudo (ou seja, Estado do Rio de Janeiro) em acompanhamento no IECPN ou ASC com microcefalia E Mães com história de *rash* durante a gestação.

Critérios de exclusão: qualquer recém-nascido, lactente ou pré-escolar portador de microcefalia para o qual o responsável não pôde fornecer consentimento para realização dos procedimentos de estudo.

4.8 Procedimentos de Estudo

O estudo transcorreu com proposta de realização de três intervenções, que consistiram em aplicação de questionário de informações sociodemográficas, e realização de eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiograma transtorácico.

4.8.1 Descrição dos procedimentos

a) Questionário de coleta de dados (Apêndice A):

Foi utilizado formulário para coleta de dados adaptado de protocolo da Organização Mundial de Saúde baseado em estudo de coorte produzido pelo Microcephaly Epidemic Research Group (MERG) [38].

O questionário elaborados em seis partes foi aplicado a todas as responsáveis incluídas, sendo estes pontos listados:

- Dados sobre parto e nascimento
- Informações demográficas maternas
- Dados sobre estilo de vida durante o período gestacional
- Informações sobre exposições durante o período gestacional
- História médica materna
- Testes laboratoriais maternos relatados durante o período gestacional

b) Procedimentos cardíacos

b1) Eletrocardiografia

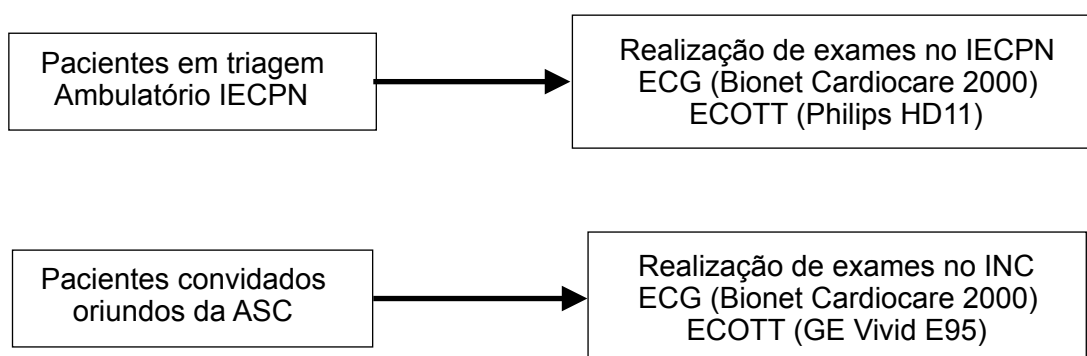
Eletrocardiograma convencional de 12 derivações foi realizado nas crianças incluídas com um aparelho de eletrocardiografia comercialmente disponível (Bionet Cardiocare 2000) e posicionamento padronizado de eletrodos para a faixa pediátrica [39]. Os estudos foram registrados para análise posterior por um segundo observador muito experiente, gistrados para análise posterior por um segundo observador muito experiente, Dr José Athayde.

b2) Ecocardiografia

Ecocardiografia convencional foi realizada nas crianças incluídas utilizando janelas padronizadas, com o paciente em decúbito lateral esquerdo, com um aparelho de ultrassom comercialmente disponível (Philips HD11 XE ou GE Vivid E95). As análises foram feitas usando os critérios das diretrizes de EAE/ASE/EACI com janelas padronizadas para a faixa pediátrica [40]. Os estudos foram registrados para análise posterior por um segundo observador com mais de dez anos de experiência em ecocardiografia pediátrica, JA.

As crianças incluídas realizaram ecocardiograma e eletrocardiograma conduzidos pela pesquisadora principal. Os exames foram realizados no INC ou IECPN (fluxograma 3).

Fluxograma 3 - Seleção de local de exames de pacientes recrutados



Os exames foram parcialmente realizados durante as visitas de triagem e seguimento no IECPN, utilizando aparelho de ecocardiograma disponível no IECPN (Philips HD 11) e aparelho de eletrocardiograma cedido pelo INC para as finalidades deste estudo. Não houve custos para a realização destes exames e o aparelho de eletrocardiograma (Bionet Cardiocare 2000) foi transportado, sob responsabilidade da pesquisadora principal. De modo adicional, os exames realizados nas crianças convidadas da ASC foram realizados no ambulatório de cardiopediatria do INC, utilizando o aparelho disponível no local (GE Vivid E95).

4.8.2 Consentimento

Durante a entrevista com a mãe/tutor, o objetivo do estudo foi explicado, e o consentimento foi obtido da mãe/responsável pela inscrição da criança no estudo pela pesquisadora principal. A cada participante do estudo foi informado de que a participação no estudo era voluntária e que estavam livres, sem justificativa, para retirar o seu filho do estudo a qualquer momento sem consequências e sem que isto afetasse a assistência clínica ao recém-nascido/lactente.

O consentimento informado buscou a aprovação para realização de testes cardíacos e aplicação de questionários socio-demográficos. Uma vez assinado o termo de consentimento informado, uma cópia foi feita e entregue ao participante do estudo. A versão original do formulário de consentimento para cada participante será mantida pela equipe de investigação por 5 anos após o término do estudo de pesquisa.

4.9 Análise estatística:

A estudo ocorreu com amostra por conveniência, sendo a frequência de cardiopatias calculada pela divisão entre o número de crianças com alterações cardiológicas nos procedimentos cardíacos e o número de crianças submetidas a estes.

As informações obtidas a partir da coleta de questionário de dados foram apresentadas de modo descritivo, como frequências. Os dados foram apresentados como médias e desvio padrão, quando de distribuição normal, ou como medianas e percentil 25-75 quando não normal.

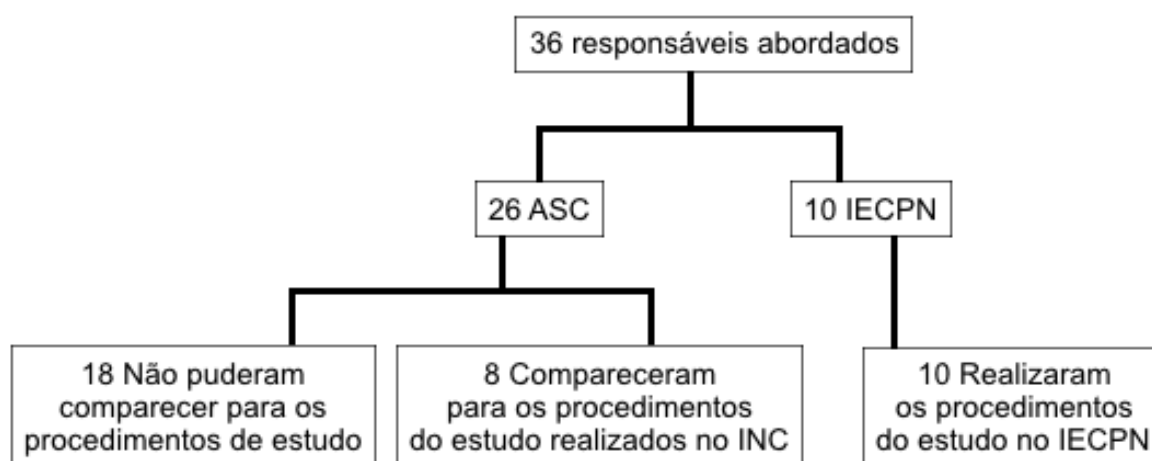
5.RESULTADOS

Trinta e seis responsáveis e crianças foram convidadas a participar do estudo. Dessas, 26 foram abordadas na ASC e convidadas para realização de procedimentos de estudo no INC. Dezoito não puderam comparecer para a realização dos exames cardiológicos de estudo. Dez foram abordadas no IECPN e

concordaram em participar do estudo, com realização de questionário e exames no mesmo dia no próprio local.

Foram aplicados todos os procedimentos de estudo (questionário de coleta de dados, eletrocardiograma e ecocardiograma) para 18 mães e crianças.

Fluxograma 4 - Resultado de composição de amostra

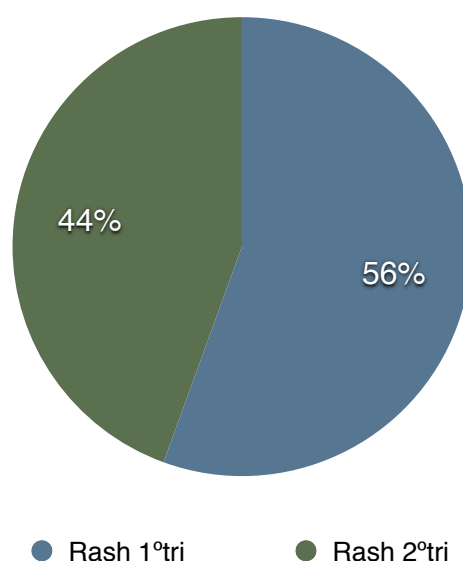


Todas crianças apresentavam sintomas relacionados a atraso de neurodesenvolvimento. A epilepsia ocorreu em todas as crianças recrutadas no IECPN, enquanto 5 crianças da ASC possuíam esse diagnóstico. Nenhuma criança possuía avaliação genética.

5.1 Da análise sociodemográfica

Em todos os 18 questionários coletados, em todos o responsável pelas informações foi a mãe. Destas 18 mães, 3 possuíam história de confirmação sorológica de infecção por ZIKV no período gestacional relatada. A história de *rash* durante a gravidez ocorreu em todas as mães (100%), sendo destes 10 no primeiro trimestre (56%), 8 no segundo trimestre (44%) e nenhum no terceiro trimestre (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição da presença de *rash* cutâneo por trimestres em 18 mães de filhos portadores de microcefalia



Adicionalmente ao *rash*, todas as mães relataram a ocorrência de pelo menos mais um sintoma compatível com a infecção aguda por ZIKV, entre os quais: prurido, conjuntivite, febre ou artralgia. A combinação de um desses sintomas ao *rash* ocorreu em 4/18 das mães (22%), dois desses em 7/18 (39%), três desses em 6/18 (33,4%) e todos os sintomas em 1/18 (5,6%). Após o *rash*, os sintomas mais comumente apresentados foram prurido e hiperemia conjuntival (quadro 1).

Quadro 1: Distribuição de sintomas maternos no período gestacional

<i>Rash</i>	18 (100%)
Hiperemia conjuntival	11 (61.1%)
Artralgia	10 (55.6%)
Prurido	10 (55.6%)
Febre	8 (44.4%)

A idade das crianças no momento da avaliação variou entre 2 meses e 3 anos e 1 meses, com média em 2 anos, 5 meses e 10 dias (DP +/-10 meses e 24 dias). Os

nascimentos ocorreram entre dezembro de 2015 e junho de 2017, tendo todas as gestações ocorrido no período da epidemia.

5.1.1 Dados sobre parto e nascimento

Entre as 18 mães avaliadas, o parto ocorreu pré-termo em 33%, de acordo com as documentações nos cartões vacinais das crianças. A média de idade gestacional ao nascimento na população foi de 37 semanas (DP +/- 1,96). A idade materna variou entre 19 e 38 anos (média em 29,3 - DP +/- 5,8 anos). Oito das dezoito mães (44%) eram primigestas. O tipo de parto foi cesáreo em 12 destas (66,7%). O perímetro cefálico das crianças variou entre 30 cm e 33 cm, com média 31,61 cm (DP +/- 0.91 cm).

5.1.2 Informações demográficas maternas

O local de residência materno estava localizado em ambiente urbanos em 17 casos (95%). Todas residiam na abrangência do Estado do Rio de Janeiro no curso da gravidez. Destas, 9/18 (50%) viviam na cidade do RJ, sendo 2/18 no Centro (11%) e 7/18 na Zona Norte (39%). Nas residentes na cidade do RJ avaliadas, nenhuma vivia na Zona Sul ou Zona Oeste. Entre as residentes de fora da cidade do RJ, 7/18 residiam na Região Metropolitana (50%), 1/18 Região Serrana (5%) e 1/18 em Região Rural. Nenhuma das mães avaliadas possuía ensino superior completo e 2 estavam desempregadas (11%), 7 eram do lar (39%) e o restante estava estudando ou empregada. Vinte e oito por cento das famílias possuía renda inferior a um salário mínimo por morador, estando a maioria das famílias (50%) enquadradas na faixa de renda de 1-2 salários mínimos por pessoa. Em uma das residências (5%) não havia saneamento básico durante a gestação.

5.1.3 Dados sobre estilo de vida durante o período gestacional

Duas mães referiram o uso de álcool durante a gravidez (11%), tendo apenas 1 mantido o hábito durante a gestação. Uma mãe relatou tabagismo diário, com carga tabágica > 1 maço/dia durante o curso da gravidez (5,6%). Nenhuma das mães relatou uso de drogas ilícitas (Quadro 2).

Quadro 2 - Dados sobre estilo de vida materno no período da gravidez de 18 mães de filhos portadores de microcefalia

Fator de risco	Sim
Etilismo	2 (11%)
Tabagismo	1 (5,6%)
Drogas ilícitas	0 (0%)
Viagens dentro do país	1 (11%)
Viagens ao exterior	0 (0%)

5.1.4 Informações sobre exposições durante o período gestacional

O tipo de moradia referido durante a gestação foi casa para 14 famílias (78%) e apartamento para 4 (22%). Duas dessas residências não possuíam qualquer tipo de refrigeração (11%). Conhecidos com infecção por Zika vírus foram relatados por 9 das mães (50%). Forma de proteção contra mosquito (tabela) que não relacionadas a refrigeração foram relatadas por 8 mães (22%). Nenhuma forma de proteção contra mosquitos, considerando-se também refrigeração, ocorreu no curso de 2 gestações (11%).

Quadro 3- Formas de proteção contra mosquitos utilizadas no período da gravidez de 18 mães de filhos portadores de microcefalia

Ventilador	11 (61%)
Ar condicionado	4 (22%)
Repelentes	3 (17%)
Tela mosquiteiro	2 (11%)
Vestimentas	1 (5%)
Nenhuma	2 (11%)
Mais de uma forma de proteção concomitante	6 (33%)

5.1.5 História médica materna

Entre as 18 mães, 3 (17%) relataram diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica previamente a gestação. A hipertensão gestacional com eclâmpsia ocorreu em uma mãe (5%). Nenhuma delas era portadora de diabetes mellitus, embora o diabetes gestacional tenha ocorrido em 2 casos (11%). Nenhuma delas era portadora de anemia falciforme ou possuía história anterior de transfusão sanguínea. Entre elas, 8 eram primigestas (44%). Uma mãe relatou abortamento prévio (5%) e 1 relatou uma história de gemelar natimorto. Anormalidades genéticas na família foi referida uma vez (5%), em familiar de segundo grau. Nenhuma das mães tinha outros filhos com anormalidades genéticas ou congênitas.

5.1.6 Testes laboratoriais maternos durante o período gestacional

Entre as 18 mães, 3 relataram ter sido testadas para ZIKV por meio de sorologia (17%). Destas, as três tiveram sorologias positivas. As sorologias foram negativas para infecção por HIV em todas as mães. Entre aquelas testadas para toxoplasmose e rubéola, todas relataram resultados negativos. Uma mãe apresentou VDRL positivo em título 1:2, sendo considerada cicatriz sorológica após avaliação adicional.

Quadro 4 - Resultados de sorologias de 18 mães de filhos portadores de microcefalia

Sorologia	Positivo	Negativo	Desconhece/Não testado
Zika	3 (17%)	0 (0%)	15 (85%)
Dengue	0 (0%)	5 (28%)	13 (72%)
Chikungunya:	0 (0%)	2 (11%)	16 (89%)
Febre amarela	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)
HIV	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)
Toxoplasmose	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)
Rubéola	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)
Citomegalovírus	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)
Sífilis	1 (5%)*	18 (95%)	0 (0%)

*Título de VDRL positivo 1:2, tendo sido considerado cicatriz sorológica

5.2 Dos procedimentos cardiológicos

Entre os 18 pacientes submetidos à ecocardiografia transtorácica, foram observados dois exames alterados. Uma das crianças apresentava cardiopatia congênita complexa consistente com drenagem anômala das veias pulmonares, defeito do septo atrioventricular total e persistência do canal arterial (PCA). No momento da avaliação inicial o lactente, que possuía perímetro cefálico de 30 cm ao nascimento, apresentava 2 meses de idade e sintomas de dispneia, irritabilidade e cianose central. O parto ocorreu em 28/08/2016, sem complicações e com 38 semanas de idade gestacional. A mãe, que tinha 20 anos e residia na cidade de Três Rios no Estado do Rio de Janeiro na concepção, relatava história de febre e *rash* no segundo semestre de gestação, e não realizou testagem para ZIKV. Ela referia o uso de ventilador como única forma de proteção contras mosquitos, negava uso de álcool, cigarro ou drogas ilícitas durante a gravidez e entre as sorologias para TORCHS somente o VDRL era positivo com título 1:2, tendo sido considerado cicatriz sorológica e portanto não tratada. O lactente possuía tomografia computadorizada com evidencia de focos cálcicos parenquimatosos corticais e subcorticais, subcentimétricos e alguns confluentes, aumentando a possibilidade de associação de sua microcefalia à exposição intrauterina ao vírus Zika. Essa criança foi submetida a procedimento cirúrgico para correção de drenagem anômala das veias pulmonares e PCA, além de atriosseptoplastia, sendo sua inclusão no estudo pós-operatória. Com o procedimento cirúrgico houve completa remissão dos sintomas, além de normalização sobrecargas cavitárias cardíacas e fechamento de shunts ao ecocardiograma.

A outra criança com alteração cardiológica no estudo compareceu para o exame com 2 anos e 4 meses, tendo história de perímetro cefálico de 33 cm ao nascimento; não apresentava sintomas cardiovasculares. A data de seu parto era 25/02/2016, com 37 semanas de idade gestacional. Neste parto houve referência a complicações maternas constituídas por eclâmpsia e sangramento uterino anormal. A ecocardiografia mostrava insuficiência tricúspide, sem alteração estrutural valvar, a qual poderia ser considerada funcional para idade, relacionada a sinais de sobrecarga das cavidades direitas. A mãe da criança, que tinha 36 anos no momento da concepção, referia *rash* cutâneo e conjuntivite durante o segundo semestre da

gestação. Ela residia no Centro da cidade do Rio de Janeiro, referia o uso de ventilador como única forma de proteção contra mosquitos, negava uso de álcool, cigarro ou drogas ilícitas durante a gravidez e dispunha de sorologias para TORCHS negativas. A mesma negava a realização de sorologia para ZIKV, no entanto a criança seguia acompanhamento no IECPN e também demonstrava achados tomográficos de calcificação cerebral sugestivos de síndrome de Zika congênita.

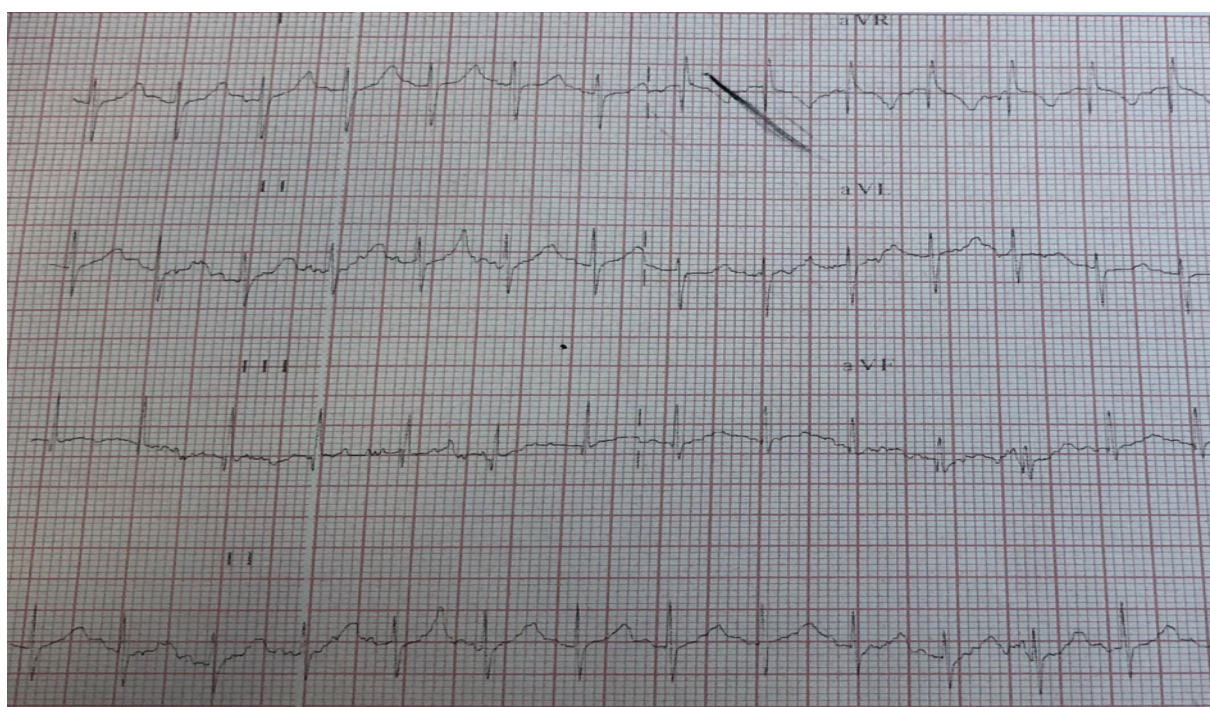
Quadro 5 - Descrição das características clínico-laboratoriais de crianças com achados anormais ao ecocardiograma

Ecocardiograma	Alteração cardíaca complexa	Alteração cardíaca não complexa
Idade da criança no momento do exame	2 meses	2 anos e 4 meses
Perímetro cefálico ao nascimento	30 cm	33 cm
Modo de parto	Cesáreo induzido	Cesáreo induzido
Complicações intra-parto	Nenhuma	Eclampsia e sangramento uterino
Complicações em outros partos	Não se aplica	Gemelar natimorto
Local de residência materna durante gestação	Região Serrana do Estado do Rio de Janeiro	Zona Norte da cidade do Rio de Janeiro
Sintomas cardiológicos na criança	Presentes	Ausentes
Sintomas neurológicos na criança	Epilepsia	Epilepsia
Sorologia materna para ZIKV	Não testada	Não testada
Sintomas maternos de síndrome exantemática febril durante gestação	Sim - Segundo trimestre	Sim - segundo trimestre
Renda familiar	< 1 salário mínimo por pessoa	1-2 salários mínimos por pessoa
Forma de proteção materna contra mosquitos	Ventilador isoladamente	Ventilador isoladamente
Achados adicionais sugestivos de síndrome de Zika congênita	Calcificações cerebrais em padrão sugestivo de infecção congênita por ZIKV	Calcificações cerebrais em padrão sugestivo de infecção congênita por ZIKV

Entre os 18 pacientes submetidos aos procedimentos cardíacos, 16 apresentaram ecocardiograma dentro dos limites da normalidade. Duas crianças avaliadas possuíam relato de forame oval patente no momento da avaliação, o qual apresentava-se fechado na ocasião do exame, e não foram considerados.

O eletrocardiograma foi alterado em apenas 1 criança, sendo esta a mesma que exibía alteração complexa cardíaca. O achado era de desvio de eixo cardíaco para direita e sinais de sobrecarga do ventrículo direito. A criança apresentava, ainda, arritmias supraventriculares.

Figura 1: Eletrocardiograma de paciente com cardiopatia complexa - plano frontal



Entre os demais eletrocardiogramas os achados foram compatíveis com a normalidade. As especificações são descritas no quadro 2:

Quadro 6: Sumarização de achados de ECG de 18 portadores de microcefalia presumida do ZIKV

Ritmo de base (n%)	Sinusal (100%)
--------------------	----------------

Intervalo PR (ms)	11-20 (média 13,1 / DP $\pm$ 2,37)
QRS (ms)	8-10 (média 8,28 / DP $\pm$ 0,69cm)
Intervalo QT (ms)	38-44 (média 40,3 / DP $\pm$ 1,52)
Presença de arritmias supraventriculares (n%)	1/18 (5,5%)

5.3 Do produto técnico do Mestrado Profissional

Os resultados obtidos neste estudo resultaram em um produto técnico realizado na forma de artigo submetido à publicação. (Anexo 1).

6. DISCUSSÃO

Nesta série de casos, 18 crianças com SZC presumida foram avaliadas por questionário de coleta de dados, eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico. A amostra foi triada por presença de *rash* em todas as mães e pelo menos um sintoma adicional compatível com infecção por ZIKV durante a gestação, sendo a hiperemia conjuntival o sinal mais correlato. Todas as mães realizaram pré-natal e foi encontrada baixa frequência de doenças maternas prévias à gravidez ou de uso de drogas ilícitas, cigarro ou álcool, sendo o status sorológico para TORCHS negativo. A testagem sorológica para ZIKV foi positiva em três delas e a testagem para outras arboviroses prevalentes foi realizada em menos de 2/3 dos casos, sendo negativa nestes. A microcefalia foi diagnosticada em todas as crianças, tendo sido utilizados diferentes pontos de corte para o diagnóstico antropométrico, em função das variações temporais para diagnóstico durante a epidemia.

Foram demonstradas alterações ecocardiográficas em duas crianças (11%). As anormalidades ecocardiográficas mostraram diferentes espectros de gravidade. Enquanto a criança mais gravemente afetada apresentou sintomas e precisou de reparo cirúrgico dos defeitos cardíacos congênitos, a outra criança não expressou qualquer manifestação de doença. Os dados podem sugerir a hipótese de manifestações cardíacas que variam de subclínicas até potencialmente fatais relacionadas à infecção congênita por ZIKV. Embora nossa série de casos seja pequena, nossos achados estão de acordo com os outros dois estudos que

abordaram a avaliação ecocardiográfica de crianças com exposição intra-uterina ao ZIKV no Brasil [33,34]. Ressalta-se que nenhuma das mães realizou ecocardiografia fetal, possivelmente pelo método não ser parte dos exames básicos listados pela assistência pré-natal realizada pelo Sistema Único de Saúde, onde foram assistidas [41].

Complementarmente ao ecocardiograma transtorácico, o estudo contou com a realização de eletrocardiograma de 12 derivações. O exame foi alterado somente na criança gravemente acometida, a qual, além de alterações no ECG de base, manifestava episódios de taquicardia supraventricular. Os outros eletrocardiogramas apresentaram padrões de morfologia de ondas e intervalos dentro da normalidade para a faixa pediátrica.

Esse estudo possui limitações. A amostra apresenta tamanho restrito por dificuldades reportadas pelos responsáveis para comparecimento ao local de exames cardiológicos. Além disso, não é possível afirmar de forma inequívoca que a síndrome congênita apresentada seja atribuída a ZIKV, pois não houve confirmação laboratorial para a maioria das mães, embora tenham sido aplicados critérios diagnósticos de SZC presumida em filhos de mães sintomáticas durante a vigência do surto. As responsáveis negaram anormalidades genéticas conhecidas em familiares de primeiro grau e as crianças não realizaram pesquisa de anormalidades cromossômicas.

Esses dados reforçam a exigência de mais estudos para elucidar o envolvimento cardíaco relacionado ao espectro da infecção por Zika vírus. Além disso, novas pesquisas precisariam elucidar a contribuição relativa da invasão viral direta dos miócitos ou de lesão imunomediada para determinar o mecanismo subjacente à virtual cardiotoxicidade relacionada ao ZIKV durante a exposição ocorrida no curso da embriogênese. Devido à morbimortalidade e ao impacto socioeconômico relacionado às cardiopatias congênitas, o potencial para o envolvimento cardíaco devido à exposição intra-uterina ao ZIKV desperta a importância do entendimento da necessidade de avaliação cardiológica sistemática para defeitos cardíacos congênitos. Para população geral, o rastreamento ecocardiográfico rotineiro quanto a presença de defeitos cardíacos congênitos de recém-nascidos melhora os desfechos clínicos de casos diagnosticados, no entanto, carece de dados de custo-efetividade, mesmo em países desenvolvidos [42]. A evidência de relação entre SZC

e cardiopatias poderia vir a justificar esta indicação nesse grupo específico de pacientes. A realização rotineira de oximetria de pulso em recém nascidos após o parto e em consultas de puericultura representa método simples e custo-efetivo para detecção de defeitos cardíacos hemodinamicamente significativos [43] e poderia ser primariamente indicada nesta população.

7.REFERÊNCIAS

- 1 Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med*. 2016; 375:294-5.
- 2 World Health Organization (WHO). Zika virus classification table. Geneva: WHO. 2018. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260419/zika-classification-15Feb18-eng.pdf?sequence=1> (Data de acesso: 18/11/2018)
- 3 Pan American Health Organization (PAHO). Zika cases and congenital syndrome associated with Zika virus reported by countries and territories in the Americas, 2015 - 2018 Cumulative cases. PAHO/WHO. 2018 (Data de acesso: 18/11/2018)
- 4 Faria NF, Azevedo RSS, Kraemer MUG, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016 April 15; 352(6283): 345–349. doi:10.1126/science.aaf5036.
- 5 Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martinez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barre syndrome: systematic review. *PLoS Med*. 2017; 14(1): e1002203.
- 6 World Health Organization (WHO). Zika strategic response plan. Geneva: WHO. 2016. (Data de acesso: 18/11/2018)
- 7 Ministério da Saúde (MS), Vírus Zika no Brasil. A resposta do SUS. Brasília: MS. 2017. (Data de acesso: 18/11/2018)
- 8 Del Campo M, Feitosa IM, Ribeiro EM, Horvitz DD, Pessoa AL, Franca GV, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(4):841- 857.
- 9 França G, Pedi V, Garcia M, et al. Congenital syndrome associated with Zika virus infection among live births in Brazil: a description of the distribution of reported and confirmed cases in 2015-2016. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*, 27(2):e2017473, 2018.
- 10 de Oliveira, Wanderson K, Carmo Eduardo H, Henriques, Claudio M. et al. Zika virus infection and associated neurologic disorders in Brazil. *N Engl J Med*. 2017.
- 11 Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (SVS/MS). Boletim epidemiológico 39. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 30 de 2018. Brasília: SVS/MS.2018. (Data de acesso: 18/11/2018)
- 12 Santos GRB, Aragão FBA, Lobão WJM, et al. Relationship between microcephaly and Zika virus during pregnancy: a review. *REV ASSOC MED BRAS* 2018; 64(7): 635-642.

- 13 Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, et al. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 375:1-4 DOI: 10.1056/NEJMp1605367
- 14 Faluyi U, Obadare O, Sangem A, et al. Complications Associated with Zika Virus Infection: A Systematic Review Study. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)* (2016) Volume 24, No 1, pp 151-161.
- 15 Freitas PB, Dias JRO, Prazeres J, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:529–35. 10.1001/jamaophthalmol.2016.0267
- 16 Leal MC, Muniz FL, Ferreira TSA, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016. *Weekly / September 2, 2016 / 65(34)*;917–919
- 17 Peixoto Filho A, Freitas S, Ciosaki M, Oliveira L, Santos Júnior O. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings in infants with microcephaly potentially related to congenital Zika virus infection. *Radiol Bras.* 2018 Mar-Apr; 51(2): 119–122.
- 18 Ministério da Saúde (MS). Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília: MS. 2017.
- 19 Zipes D, Libby P, PhD, Bonow R, Mann D. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Ninth Ed. Vol 1. Boston: Elsevier Saunders: 2012.
- 20 Stout K, Broberg C, Book W, Cecchin F, Chen J, Dimopoulos K, et al. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease - A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:770-801.
- 21 Jenkins K.J., Correa A., Feinstein J.A., Botto L., Britt A.E., Daniels S.R., Elixson M., Warnes C.A., Webb C.L., American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge: A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007;115:2995–3014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216.
- 22 Sun R, Lin M, Lu L, et al. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys.* DOI 10.1007/s12013-015-0551-6
- 23 Pinto Júnior VC, Branco KM, Cavalcante RC, et al. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015; 30(2):219-24.

- 24 Caneco LF, Jatene MB, Yatsuda N, Gomes WJ. Uma reflexão sobre o desempenho da cirurgia cardíaca pediátrica no Estado de São Paulo. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(3):457–462.
- 25 Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr*. 2000;137(5):638–645.
- 26 Abgari S, Gupta A, Shahab T, et al. Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital. *Ann Pediatr Cardiol*. 2016 Sep-Dec; 9(3): 216–221.doi: 10.4103/0974-2069.189119.
- 27 Rohit M, Shrivastava S. Acyanotic and Cyanotic Congenital Heart Diseases. *Indian J Pediatr* 2017. DOI 10.1007/s12098-017-2454-6.
28. Krittanawong C, Zhang H, Sun T. Cardiovascular complications after Zika virus infection. *Int J Cardiol*. 2016; 221:859.
- 29 Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, Screaton G, Wills B. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014; 11:335-45.
- 30 Carta KAG, Mendonza I, Morr I, et al. Myocarditis, heart failure and arrhythmias in patients with Zika. 66th Annual Scientific Session, American College of Cardiology, Washington, DC, USA, March 17-19 2017.
- 31 Aletti M, Lecoules S, Kanczuga V, Soler C, Maquart M, Simon F et al. Transient Myocarditis Associated With Acute Zika Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 March 1; (64): 678–679.
- 32 Resiere D, Fergé JL, Fabré J, et al. Cardiovascular complications in patients with Zika virus-induced Guillain-Barré syndrome. *J Clin Virol*. 2018 Jan;98:8-9. doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.002. Epub 2017 Nov 10.
- 33 Cavalcanti DD, Alves LV, Furtado GJ, Santos CC, Feitosa FG, Ribeiro MC, Menge P, Lira IM, Alves JG. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLoS One*. 2017 Apr 20;12(4):e0175065.
- 34 Orofino DHG, Passos SRL, de 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 26;12(3):e0006362.
- 35 Angelidou A, Michael Z, Hotz A, Friedman K, Emani S, LaRovere K, Christou H. Is There More to Zika? Complex Cardiac Disease in a Case of Congenital Zika Syndrome. *Neonatology*. 2018;113(2):177-182.
- 36 Braga JU, Bressan C, Dalvi APR, et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0179725.

37 Ministério da Saúde (MS). Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília (MS). 2017.

38 World Health Organization (WHO). Standardized Protocol: Prospective longitudinal cohort study of newborns and infants born to mothers exposed to Zika virus during pregnancy. WHO/Institut Pasteur/ISARIC/CONSISE Draft v1.14

39 Kligfield P, Gettes L, Bailey J, et al. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram - Part I: The Electrocardiogram and Its Technology: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2007;115:1306–1324.

40 Lopez L, Colan S, Frommelt P, et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95.

41 Ministério da Saúde (MS). Cadernos de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília (MS). 2012.

42 Knowles R, Griebisch I, Dezateux C, et al. Newborn screening for congenital heart defects: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* Volume: 9, Issue: 44, 2005.

43 Ewer AK, Middleton LJ, Furmston AT, et al. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study. *Lancet* 378:785-794, 2011.

8. ANEXO

PRODUTO TÉCNICO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

Category: Brief report

Title: Congenital Zika Syndrome: can the heart be part of its spectrum?

Authors:

Monique B. Santana, MD 1,2

Cristiane C. Lamas, MD, MRCP, PhD^{3,4,5}

José G Athayde MD 6

Guilherme Calvet, MD PhD 5

José Moreira, MD, MSc^{3,5}

Andrea De Lorenzo, MD, PhD³

1 - Department of Internal Medicine, University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ - Brazil

2 - Cardio-intensive Care Unit, Americas Medical City – Rio de Janeiro/RJ - Brazil

3 - Cardiovascular Research Unit, National Institute of Cardiology – Rio de Janeiro/RJ – Brazil

4 - Medical School, Unigranrio University - Rio de Janeiro/RJ – Brazil

5 - Department of Infectious Disease, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ – Brazil

6 - Echocardiography Department, National Institute of Cardiology – Rio de Janeiro/RJ – Brazil

Corresponding author: Monique Barreto Santana

E-mail address: moniquebarreto@ymail.com

Mobile number/whatsapp: +55 21 99520 2012

Correspondence address: Rua Visconde de Silva, 44/Botafogo Rio de Janeiro/RJ, Brasil. ZIP CODE 22271-092

ABSTRACT

Congenital Zika syndrome is recognized by neurological abnormalities. Given the need to know damage to embryogenesis caused by intrauterine exposure to Zika virus, echocardiographic evaluation of children with presumed congenital Zika syndrome was done at a cardiology center, with description of two cases of echocardiographic alterations with different clinical impacts.

Keywords: congenital Zika syndrome; congenital heart disease; microcephaly; Brazil; Zika

INTRODUCTION

Zika virus (ZIKV) is an emerging flavivirus, belonging to the Flaviviridae family, responsible for a major outbreak in the Americas [1]. The disease usually presents as a self-limiting febrile syndrome, although there are data establishing an association between ZIKV infection and adverse pregnancy and conception outcomes (known as the congenital Zika syndrome, CZS). The phenotypic spectrum of this syndrome remains predominantly limited to abnormalities of the central nervous system (e.g. microcephaly, cerebral atrophy, ventriculomegaly, microphthalmia) and manifestations consistent with fetal immobility (e.g. arthrogryposis) [2]. The occurrence of other complications related to intrauterine exposure to ZIKV remains uncertain. The concept of the possibility of cardiovascular consequences in ZIKV infection can be proposed based on the observation of other arboviruses, especially dengue [3]. In view of the emerging nature of the disease, Angelidou et al reported a case of complex congenital heart disease in one infant with CZS, generating the hypothesis of a component of heart disease among the possible elements of intrauterine exposure to ZIKV

[4]. Consistent with this report, the retrospective evaluation of 103 presumptive CZS patients by Cavalcante and colleagues found a high prevalence (13.5%) of cardiac defects [5]. A study published by Orofino et al investigated 120 patients with confirmed antenatal exposure to ZIKV, with or without microcephaly, also reporting an increased proportion of congenital heart disease (10,8%) in comparison with the population of the same age group [6]. A large epidemiological study done in Brazil described the prevalence of congenital heart disease in the country as 0.5 per 1000 live births, although underreporting can occur [7]. Herein, we evaluated a series of children with presumed CZS for the presence of congenital heart diseases.

METHODS

Transthoracic echocardiographic evaluation with standard pediatric echocardiographic views [8] was performed between February 2018 and August 2018 in 18 children with presumed congenital Zika syndrome by MB, a qualified echocardiographer, and all exams were reviewed by a second, very experienced, echocardiographer, JGA. A commercially available ultrasound apparatus (Philips HD11 XE or GE Vivid E95) was used and examinations were done at Instituto Nacional de Cardiologia (INC) and Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN), two reference centers for cardiac and neurologic diseases respectively, located in Rio de Janeiro, Brazil. Also conventional 12-lead electrocardiogram was performed using a commercially available electrocardiogram device (Bionet Cardiocare 2000) and standardized electrode positioning [9]. The definition of cases considered the presence of maternal *rash* and at least one or more symptoms compatible with acute infection by Zika virus [10] and negative serological syphilis, toxoplasmosis, rubella, CMV and herpesvirus tests which were done in the antenatal period or soon after birth. All children had clinical

symptoms of neurologic impairment, such as epilepsy or neurodevelopmental delay, and also criteria compatible with microcephaly considering the definitions used during the outbreak [11]. All were born between December 2015 and June 2017. The first cases of microcephaly related to the ZIKV outbreak in Brazil were recognized in September 2015 [12]. Institutional review board approval was obtained for the study at both INC and IECPN, and all mothers gave their informed consent. Data collection was done according to the WHO standardized clinical epidemiological questionnaire [13].

RESULTS

All 18 mothers had a *rash* during pregnancy, accompanied by one or more of the following: pruritus or conjunctival hyperemia. In order of frequency they reported: *rash* (100%), conjunctivitis (61%), pruritus (55%), arthralgia (55%) and fever (44%). Two thirds of the mothers were ill in the 1st trimester of pregnancy, and 1/3 in the second. The children were evaluated between 2 months and 3 years and 1 month of age. Of these, 61% were male and 33% were preterm. The mean cephalic perimeter at birth was 31.6 cm (SD +/- 0.9). We found two cases of echocardiographic abnormalities. One of the children had complex congenital heart disease consistent with anomalous drainage of the pulmonary veins, total atrioventricular septal defect and a persistent ductus arteriosus. This same child had the only electrocardiographic abnormality among all the 18 electrocardiograms. This was a cardiac axis shift to the right and paroxysmal supraventricular tachycardia episodes. At the time of the initial evaluation, the infant, a 2- month old female, who had a head circumference of 30 cm at birth, presented with dyspnea, irritability and central cyanosis. Delivery had occurred without complications at 38 weeks of gestational age. The mother reported a history of fever and *rash* in the second trimester of pregnancy. The infant had a brain computed tomography

scan with evidence of cortical and subcortical calcium, subcentimetric and some confluent parenchymal calcium foci, highly suggestive of microcephaly related to intrauterine exposure to Zika virus. Cardiac surgery was necessary to correct the abnormalities in this child, with complete remission of cardiovascular symptoms after the procedure. The other child was a boy aged 2 years and 4 months at first echocardiographic examination; he had a head circumference of 33 cm at birth and no significant signs or symptoms of heart disease. The delivery occurred at 37 weeks of pregnancy. Echocardiography signs of increased right atrium and ventricle diameter, denoting overload of the right cavities, without other structural defects were observed. The child's mother reported skin *rash* and conjunctivitis during the second trimester of pregnancy. The child also had brain tomographic findings of cerebral calcification suggestive of congenital Zika syndrome. Both mothers denied smoking or the use of alcohol or illicit drugs during or before pregnancy. Characteristics of the 18 children and their mothers are summarized in table 1.

DISCUSSION

In this report, we describe a series of 18 children with presumed CZS evaluated by echocardiogram and electrocardiogram for congenital heart disease. We found 2 (11%) infants with heart defects, one of them severe enough to need cardiac surgery. This is the fourth report linking CZS with cardiovascular involvement suggesting different ZIKV's tissue tropism besides the central nervous system.

Our study has strengths and limitations. Strengths are that we prospectively evaluated infants and children with probable CZS for heart defects through clinical and imaging assessments. Furthermore, a standardized clinical-epidemiological questionnaire endorsed by WHO to explore maternal-infant outcomes in women exposed to ZIKV during pregnancy was applied.

Concerning the study's limitations, we included a bias and restricted sample size. Second, only three out of the 18 evaluated infants with CZS had laboratory confirmation of intrauterine exposure to ZIKV. However, considering the outbreak of microcephaly associated with ZIKV during pregnancy in Rio de Janeiro in the study period, the absence of international travel history, the presence of neurological abnormalities by clinical parameters and imaging brain studies, negative antenatal STORCH serostatus, and the *rash* reported by the mothers during pregnancy, it is most probable that those infants with unconfirmed laboratory diagnosis of ZIKV infection had CZS. Finally, the full clinical cardiac manifestations in those with CZS might be underestimated as we only recruited symptomatic mothers.

These data reinforce the need for further studies to elucidate the cardiac involvement related to the spectrum of ZIKV infection. Clinicians should be aware of this association, especially during ZIKV outbreaks. Further follow-up of affected infants with a subsequent echocardiogram to determine spontaneous regression of cardiac defects might be warranted.

Due to the morbimortality and socioeconomic impact related to congenital heart diseases, the potential for cardiac involvement due to intrauterine exposure to ZIKV may require careful and systematic cardiologic evaluation for congenital heart defects.

Table1. Characteristics of the 18 children with laboratory confirmed or probable congenital Zika virus infection evaluated for congenital heart disease in Rio de Janeiro, Brazil (2015-2017).

Characteristic	n= 18
Labor and delivery	
Gestational age at birth (weeks), mean $\pm$ SD	37.28 $\pm$ 1.96
Age at ECHO (months), mean $\pm$ SD	21.56 $\pm$ 8.27
Male - n (%)	11 (61)
Onset of labor - n (%)	
Induced	12 (66.7)
Spontaneous	5 (27.8)
Unknown	1 (5.6)
Head circumference ^s (cm), mean $\pm$ SD	31.61 $\pm$ 0.91
Premature rupture of membranes - n (%)	6 (33.3)

Mode of delivery - n (%)	
Caesarian section	12 (66.7)
Vaginal (including spontaneous & assisted)	6 (33.3)

Intrapartum complications - n (%)	5 (27.8)
-----------------------------------	----------

Postpartum complications - n (%)	1 (5.6)
----------------------------------	---------

Maternal demographics

Age (years) at interview, mean $\pm$ SD	29.33 $\pm$ 5.83
---	------------------

Social-professional category - n (%)

Housewife	7 (38.9)
Other	4 (22.2)
Student	3 (16.7)
Unemployed	2 (11.1)
Vendor	1 (5.6)
Janitress	1 (5.6)

Household income - n (%)

Less than 1 minimum wage	5 (27.8)
1-2 minimum wages	9 (50)
> 2 minimum wages	4 (22.2)

Socioeconomic status proxies n (%)

Housing with:	
• Sanitation facilities	16 (88.9)
• Electricity	18 (100)
• Radio	12 (66.7)
• Television	14 (77.8)
• Refrigerator	17 (94.4)
• Mobile telephone	17 (94.4)
Bank account holder	17 (94.4)

Lifestyle information during pregnancy - n (%)

Alcohol use	2 (11.1)
Smoking	1 (5.6)
Recreational drugs	0
Travel aboard	0

Exposure information during pregnancy

Type of residence during pregnancy - n (%)

House	14 (77.8)
Apartment	4 (22.2)

Location of residence - n (%)

Urban/city	17 (94.4)
Rural	1 (5.6)

Air conditioning in residence - n (%)

Fans	11 (61.1)
Air conditioning in at least 1 room	4 (22.2)
None	2 (11.1)
Air conditioning and fans	1 (5.6)

Presence of neighbors with ZIKV infection during the time of pregnancy - n (%)	9 (50)
--	--------

Medical history of mother

Hypertension - n (%)	4 (22.2)
----------------------	----------

Diabetes - n (%)	2 (11.1)
------------------	----------

Sickle cell disease - n (%)	0
-----------------------------	---

Blood transfusion - n (%)	0
---------------------------	---

Other medical history - n (%)	2 (11.1)
-------------------------------	----------

Parity, median (IQR)	2 (1-2)
----------------------	---------

Living, median (IQR)	2 (1-2)
----------------------	---------

Abortion, median (IQR)	0
------------------------	---

Known familial genetic abnormalities - n (%)	1 (5.6)
--	---------

Other infants with congenital abnormalities - n (%)	0
---	---

Signs and symptoms of ZIKV infection during pregnancy - n (%)	
Rash	18 (100)
Fever	8 (44.4)
Conjunctivitis	11 (61.1)
Arthralgia	10 (55.6)
Pruritus	10 (55.6)

ECHO stands for cardiac echocardiography, IQR interquartile range, SD standard deviation, ZIKV zika virus
§Occipito-frontal measurement after 24h following birth

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments

We thank Fernanda Fialho, pediatrician at INPN, who kindly assisted us with the identification of patients for inclusion in the study.

We thank all mothers for their generous consent for us to study their children.

References:

1. Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med*. 2016; 375:294-5.
2. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martinez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barre syndrome: systematic review. *PLoS Med*. 2017; 14(1): e1002203.
3. Krittanawong C, Zhang H, Sun T. Cardiovascular complications after Zika virus infection. *Int J Cardiol*. 2016; 221:859.
4. Angelidou A, Michael Z, Hotz A, et al. Neonatology. 2018;113(2): 177-182. Is There More to Zika? Complex Cardiac Disease in a Case of Congenital Zika Syndrome. doi: 10.1159/000484656.
5. Cavalcanti DD, Alves LV, Furtado GJ, et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study.. *PLoS One*. 2017 Apr 20;12(4):e0175065. doi: 10.1371/journal.pone.0175065. eCollection 2017.
6. Orofino DHG, Passos SRL, de Oliveira RVC, et al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus-a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Mar 26;12(3):e0006362. doi: 10.1371/journal.pntd.0006362.
7. Lopez L, Colan S, Frommelt P, et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric

- Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95.
8. Ministério da Saúde (MS). Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Brasília: MS. 2017.
 9. Pinto Junior VC, Branco KMPC, Cavalcante RC, et al. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 30(2), 219–224. pmid: 26107454
 10. Kligfield P, Gettes L, Bailey J, et al. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram - Part I: The Electrocardiogram and Its Technology: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2007;115:1306–1324
 11. Braga JU, Bressan C, Dalvi APR, et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. *PLoS ONE* 12(6): e0179725.
 12. Ministério da Saúde (MS). Vírus Zika no Brasil. A resposta do SUS. Brasília (MS). 2017.
 13. World Health Organization (WHO). Standardized Protocol: Prospective longitudinal cohort study of newborns and infants born to mothers exposed to Zika virus during pregnancy. WHO/Institut Pasteur/ISARIC/CONSISE Draft v1.14

9. APÊNDICE

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

**QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS**

Estudo: AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIAS EM CRIANÇAS COM
INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS

Pesquisador responsável: Monique Barreto Santana

Data da entrevista: __/__/____

Responsável pela coleta de
dados: _____

Identificação do participante:

Código da criança	Iniciais da criança	Código da mãe	Iniciais da mãe

Critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão		
	Sim	Não
Lactente com microcefalia		
	Sim	Não
Lactente nascido de mãe com ZIKV+ confirmado		
Lactente nascido de mãe com ZIKV+ suspeito		
Lactente nascido de mãe com ZIKV-		
Critérios de exclusão		
	Sim	Não

Mãe/responsável incapaz de dar consentimento informado		
--	--	--

Pacientes com critérios de elegibilidade confirmados:

Este questionário é parte do estudo AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIAS EM CRIANÇAS COM INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS. O seu objetivo é coletar dados relacionados a gestação e parto e informações sociodemográficas e clínicas dos lactentes admitidos neste estudo. O pesquisador deste estudo se responsabiliza pela confidencialidade e armazenamento dos dados coletados.

1.0 Dados sobre parto e nascimento:

Data de nascimento (DD/MM/AAAA):	
Perímetro cefálico da criança ao nascimento:	
Em caso de múltiplas gestações, ordem de nascimento da criança:	
Tempo gestacional ao nascimento:	
Forma de trabalho de parto:	Espontâneo ☐ Induzido ☐ Sem trabalho de parto ☐ Desconhe ☐
Ruptura prematura de membranas:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Modo de nascimento	Vaginal espontâneo ☐ Vaginal assistido (fórceps) ☐ Cesárea ☐
Em caso de parto cesáreo	
Complicações intra-parto:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Complicações pós-parto:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐

Complicações em outros partos:	Sim ☐ Sangramentos ☐ Infecção ☐ Outros ☐ Não ☐ Desconhece ☐
--------------------------------	--

2.0 Informações demográficas maternas:

Data de nascimento (DD/MM/AAA):	
Área de residência durante a gestação:	
Profissão:	
Renda familiar:	
Status socioeconômico	
Tipo de residência:	_____
Número de quartos de dormir na residência:	_____
Número de moradores na residência:	_____
Saneamento básico (água potável, coleta de lixo):	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Possui eletricidade:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Possui televisão:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Possui rádio:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Possui geladeira:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Possui telefone fixo:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Possui telefone celular:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Possui conta em banco:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐

3.0 Dados sobre estilo de vida durante o período gestacional:

A mãe ingeriu álcool durante a gravidez:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
--	---

Em caso positivo, com qual frequência:	Diariamente ☐ Menos que diariamente, mas semanalmente ☐ Menos que semanalmente, mas mensalmente ☐ Raramente ☐
A mãe fumou cigarros durante a gravidez:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
A mãe já foi tabagista diária previamente a gravidez:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Em caso positivo, com qual frequência:	Diariamente ☐ Menos que diariamente, mas semanalmente ☐ Menos que semanalmente, mas mensalmente ☐ Raramente ☐
A mãe já fez uso de drogas ilícitas:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Em caso positivo, qual substância:	Crack/Cocaína ☐ Maconha ☐ Outras ☐
Em caso positivo, com qual frequência:	Diariamente ☐ Menos que diariamente, mas semanalmente ☐ Menos que semanalmente, mas mensalmente ☐ Raramente ☐
A mãe realizou viagens para dentro do seu país durante a gestação:	Sim ☐ Local: _____ Data: _____ Não ☐
A mãe realizou viagens para fora do seu país durante a gestação:	Sim ☐ Local: _____ Data: _____ Não ☐

4.0 Informações sobre exposições durante o período gestacional:

Tipo de residência durante a gestação:	Casa ☐ Apartamento ☐ Outros ☐ especificar: _____
Tipo de localização durante a gestação:	Área urbana ☐ Área rural ☐

Tipo de refrigeração da residência durante a gestação:	Ar condicionado ☐ Ventilador ☐ Outros ☐ especificar: _____
Proteção contra mosquitos durante a gestação:	Uso de calças ou blusas com mangas: Nunca ☐ Algumas vezes ☐ Sempre ☐ Uso de mosquiteiro no período noturno: Nunca ☐ Algumas vezes ☐ Sempre ☐ Uso de repelentes: Nunca ☐ Algumas vezes ☐ Sempre ☐ Uso de inseticidas: Nunca ☐ Algumas vezes ☐ Sempre ☐ Uso de outros métodos para evitar mosquitos: Nunca ☐ Algumas vezes ☐ Sempre ☐ Se sim, especificar: _____
Conhecidos com infecção por Zika durante a gestação: Em caso positivo, especificar:	Sim ☐ Não ☐ _____
Mãe com história de <i>rash</i> durante a gestação	Sim ☐ Não ☐ _____ Em caso positivo: Trimestre: ☐ 1º ☐ 2º ☐ 3º Duração em dias: Reversão completa: ☐ Sim ☐ Não
Mãe com história de febre durante a gestação	Sim ☐ Não ☐ _____ Em caso positivo: Trimestre: ☐ 1º ☐ 2º ☐ 3º Duração em dias:

5.0 História médica materna:

A mãe da criança já teve algum destes diagnósticos?	
Hipertensão arterial sistêmica:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Diabetes mellitus:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐
Anemia falciforme:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐

Transfusão sanguínea: Em caso positivo, especificar data:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐ __/__/__
Outra história médica: Em caso positivo, especificar:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐ _____
História cirúrgica: Em caso positivo, especificar:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐ _____
História obstétrica:	Nº gestações: Nº nascidos vivos: Nº abortos:
Anormalidades genéticas conhecidas na família: Em caso positivo, especificar:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐ _____
Filhos nascidos com anormalidades congênitas: Em caso positivo, especificar:	Sim ☐ Não ☐ Desconhece ☐ _____

6.0 Testes laboratoriais maternos durante o período gestacional:

Zika Vírus: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____
Dengue: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____
Chikungunya: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____
Febre amarela: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____
HIV: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____

Toxoplasmose: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____
Rubéola: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____
Citomegalovírus: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____
Herpes simples vírus: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____
Sífilis: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____
Outros: Em caso positivo, especificar o teste:	Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhece ☐ Não testado ☐ _____

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Nome do projeto: AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIAS EM CRIANÇAS COM INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS

Pesquisadora principal: Dra. Monique Barreto Santana

Telefone: (21) 995202012

Endereço eletrônico: moniquebarreto@ymail.com

Endereço institucional: Rua das Laranjeiras, 374 - 5º andar. Laranjeiras - Rio de Janeiro.

Endereço eletrônico Comitê de Ética em Pesquisa: cepinclaranjeiras@gmail.com

Endereço Comitê de Ética em Pesquisa: Rua das Laranjeiras, 374 - 5º andar. Laranjeiras - Rio de Janeiro.

Endereço eletrônico Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição Coparticipante: cep@iecpnprosaude.org.br

Prezado(a) Senhor(a),

Gostaríamos de convidar você e a criança sob sua responsabilidade a participar da pesquisa “AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIAS EM CRIANÇAS COM INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS” a ser realizada através da colaboração entre Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN).

Este documento é um termo de consentimento livre e esclarecido, que foi escrito para lhe dar informações sobre o estudo. A equipe da pesquisa irá conversar com você sobre essas informações. Você pode perguntar o que quiser sobre o estudo a qualquer momento. Caso você concorde que a criança sob sua responsabilidade

participe do estudo, você será solicitado(a) a assinar esse termo de consentimento livre e esclarecido.

Antes de tudo, por favor, observe que:

- A sua participação e da criança sob sua responsabilidade neste estudo é voluntária.
- Você poderá desistir da participação da criança no estudo a qualquer momento, sem perda de acesso ao atendimento médico e dos outros profissionais de rotina.

O objetivo deste estudo é avaliar se há problemas de coração presentes ao nascimento em crianças com microcefalia relacionada a infecção congênita por Zika acompanhadas no Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer.

Isso vai ser avaliado por exames simples, que duram cerca de meia hora para serem feitos, chamados ecocardiograma ("ultrassom do coração") e eletrocardiograma ("eletro do coração"). Também haverá uma lista de perguntas sobre informações da vida da mãe, gravidez e parto.

Esclarecemos que a sua participação e da criança é totalmente voluntária, podendo o(a) senhor(a) não aceitar ou desistir de participar a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer prejuízo ao senhor(a) ou criança. Esclarecemos também que as informações da mãe e da criança sob sua responsabilidade serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e seus desdobramentos, e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a identidade dos participantes.

Os benefícios esperados são a geração de dados para a melhor compreensão das possíveis complicações da infecção materna por Zika durante a gravidez. O conhecimento destes dados permitirá a possibilidade de formulação de planos de cuidados específicos em doenças do coração presentes ao nascimento para o grupo estudado e de políticas de saúde que visem o bem estar e qualidade de vida de portadores de Zika congênita.

Há risco de desconforto com perguntas pessoais feitas durante a lista de perguntas. Os exames feitos nas crianças não causam invasão e duram, ao todo, cerca de 30 minutos.

Não haverá custos para participar desta pesquisa. Você não receberá nenhuma remuneração para participar desta pesquisa, conforme a resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Em caso de dúvidas relacionadas a este estudo você poderá entrar em contato com a Dra. Monique Barreto, através do telefone (21) 995202012.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao(à) senhor(a) .

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo e aceito participar voluntariamente junto a criança sob minha responsabilidade.

Ainda, declaro que recebi todos os esclarecimentos necessários para compreender o estudo e tive tempo suficiente para decidir minha participação no estudo.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

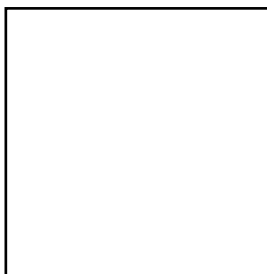
Nome do Paciente:

-

Nome do do responsável pelo participante na pesquisa:

-

X



Assinatura ou impressão dactiloscópica do responsável pelo participante na pesquisa

Investigador:

-

X

Assinatura do Investigador

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____