Encontro Regional: Fortalecimento da Atenção Básica na articulação das Redes de Atenção à Saúde no contexto da Síndrome Congênita Associada à Infecção pelo Vírus Zika

Avanços no conhecimento sobre o vírus Zika e suas consequências: a contribuição dos pesquisadores brasileiros

Demócrito de Barros Miranda Filho

Universidade de Pernambuco
Microcephaly Epidemic Research Group

MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

Financiadores de nossas Pesquisas

FACEPE
Fundação de Amparo à Ciência
e Tecnologia do Estado de Pernambuco

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico

CAPES

wellcome trust

SVS
Secretaria de
Vigilância em Saúde

DECIT
Departamento de Ciência
e Tecnologia

MRC
Medical
Research
Council

Preparedness
Latin American Network
ZikaPLAN

ZikaPLAN has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 734584.

NIH National Institutes of Health

Tópicos:

- Microcefalia por Zika congenital – peculiaridades e complicações
- O que sabemos sobre o resto do espectro até agora?
- O que estamos fazendo em Recife para compreender melhor a SZC

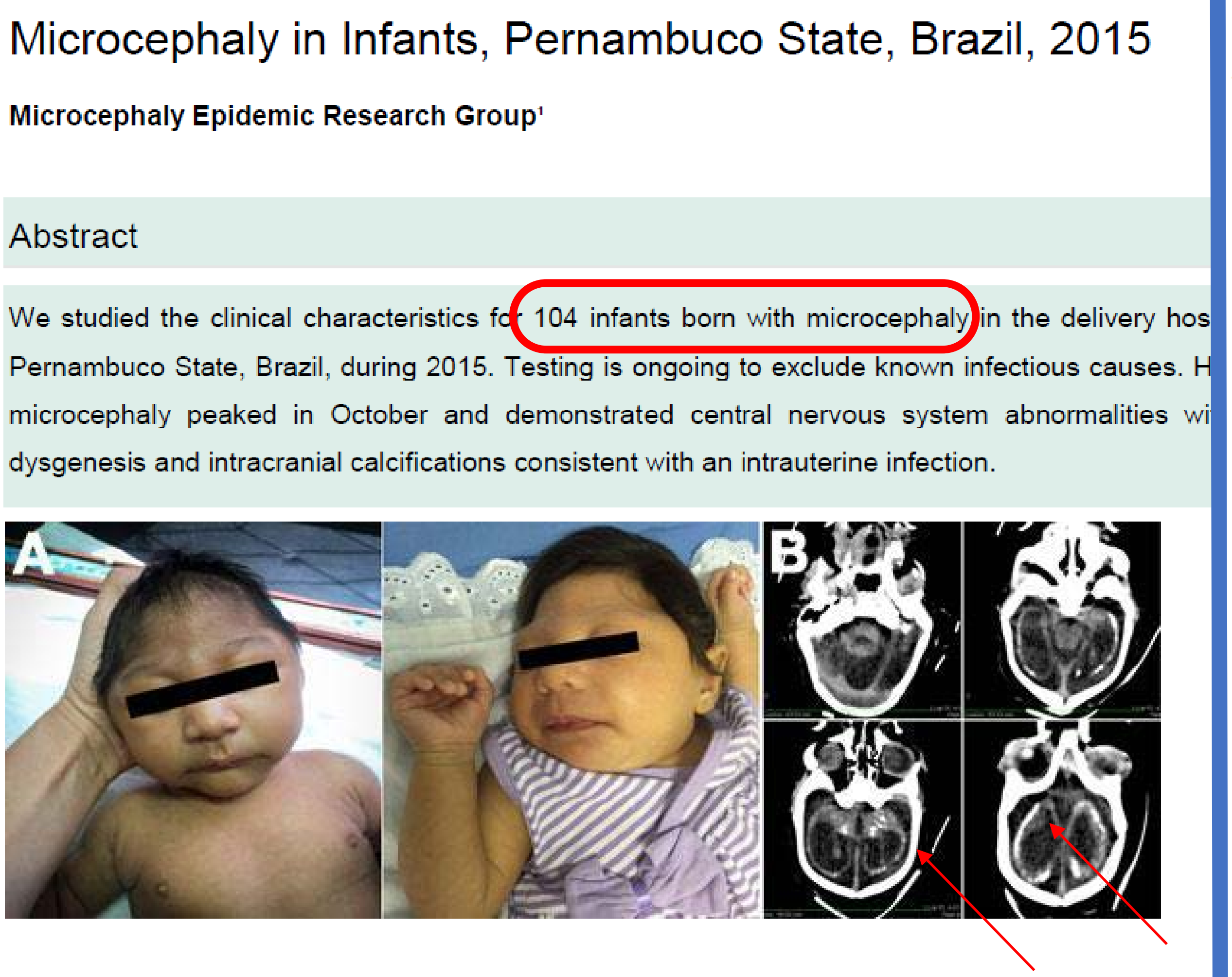
Tópicos:

- Microcefalia por Zika congenital – peculiaridades e complicações
- O que sabemos sobre o resto do espectro até agora?
- O que estamos fazendo em Recife para compreender melhor a SZC

MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

Microcephaly – first descriptions

Emerging Infectious Diseases • Vol. 22, Number 6, Jun 2016



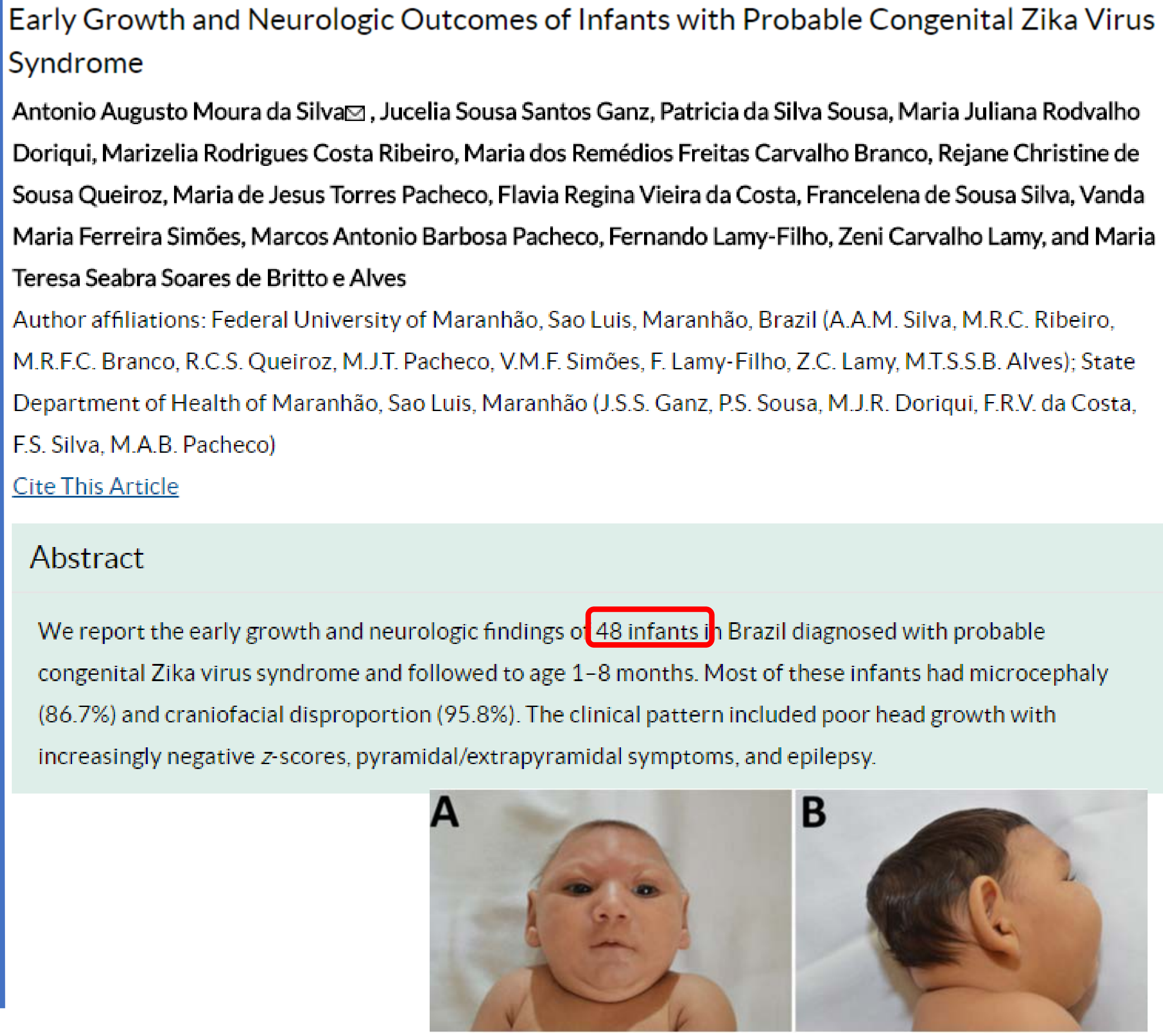
Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015

Microcephaly Epidemic Research Group[1]

Abstract

We studied the clinical characteristics for 104 infants born with microcephaly in the delivery hos Pernambuco State, Brazil, during 2015. Testing is ongoing to exclude known infectious causes. H microcephaly peaked in October and demonstrated central nervous system abnormalities wi dysgenesis and intracranial calcifications consistent with an intrauterine infection.

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 22, No.11, Nov 2016



Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome

Antonio Augusto Moura da Silva, Jucelia Sousa Santos Ganz, Patricia da Silva Sousa, Maria Juliana Rodvalho Doriqui, Marizelia Rodrigues Costa Ribeiro, Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco, Rejane Christine de Sousa Queiroz, Maria de Jesus Torres Pacheco, Flavia Regina Vieira da Costa, Francelena de Sousa Silva, Vanda Maria Ferreira Simões, Marcos Antonio Barbosa Pacheco, Fernando Lamy-Filho, Zeni Carvalho Lamy, and Maria Teresa Seabra Soares de Britto e Alves

Author affiliations: Federal University of Maranhão, Sao Luis, Maranhão, Brazil (A.A.M. Silva, M.R.C. Ribeiro, M.R.F.C. Branco, R.C.S. Queiroz, M.J.T. Pacheco, V.M.F. Simões, F. Lamy-Filho, Z.C. Lamy, M.T.S.S.B. Alves); State Department of Health of Maranhão, Sao Luis, Maranhão (J.S.S. Ganz, P.S. Sousa, M.J.R. Doriqui, F.R.V. da Costa, F.S. Silva, M.A.B. Pacheco)

Cite This Article

Abstract

We report the early growth and neurologic findings of 48 infants in Brazil diagnosed with probable congenital Zika virus syndrome and followed to age 1–8 months. Most of these infants had microcephaly (86.7%) and craniofacial disproportion (95.8%). The clinical pattern included poor head growth with increasingly negative *z*-scores, pyramidal/extrapyramidal symptoms, and epilepsy.

MERG. Emerg Infect Dis. 2016 Jun
http://dx.doi.org/10.32032/eid2206.160062

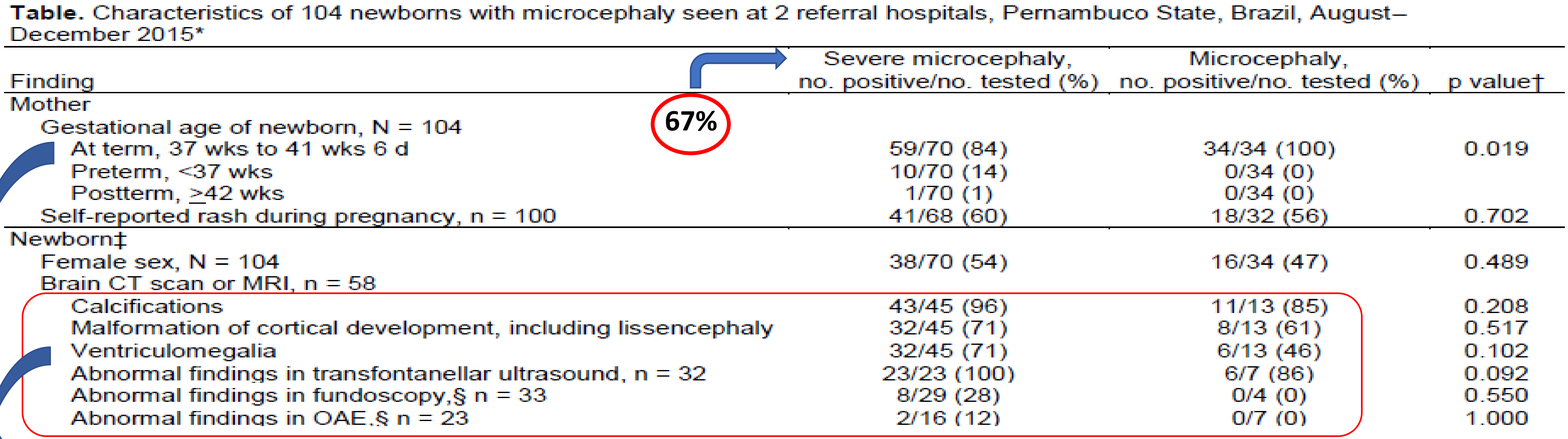


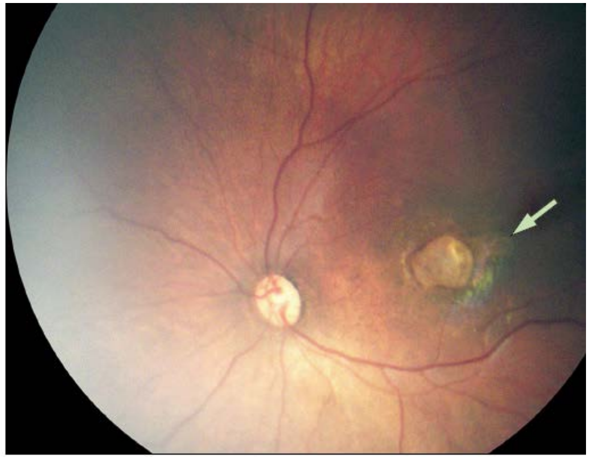
Table. Characteristics of 104 newborns with microcephaly seen at 2 referral hospitals, Pernambuco State, Brazil, August–December 2015*

Finding	Severe microcephaly, no. positive/no. tested (%)	Microcephaly, no. positive/no. tested (%)	p value†
Mother			
Gestational age of newborn, N = 104			
At term, 37 wks to 41 wks 6 d	59/70 (84)	34/34 (100)	0.019
Preterm, <37 wks	10/70 (14)	0/34 (0)	
Postterm, ≥42 wks	1/70 (1)	0/34 (0)	
Self-reported rash during pregnancy, n = 100	41/68 (60)	18/32 (56)	0.702
Newborn‡			
Female sex, N = 104	38/70 (54)	16/34 (47)	0.489
Brain CT scan or MRI, n = 58			
Calcifications	43/45 (96)	11/13 (85)	0.208
Malformation of cortical development, including lissencephaly	32/45 (71)	8/13 (61)	0.517
Ventriculomegalia	32/45 (71)	6/13 (46)	0.102
Abnormal findings in transfontanellar ultrasound, n = 32	23/23 (100)	6/7 (86)	0.092
Abnormal findings in fundoscopy,§ n = 33	8/29 (28)	0/4 (0)	0.550
Abnormal findings in OAE,§ n = 23	2/16 (12)	0/7 (0)	1.000

67%

- 85% RN a termo
- Calcificações, ventriculomegalia
- Desordens da migração neuronal (lisencephaly)
- Anormalidades visuais e auditivas

www.thelancet.com Vol 387 January 16, 2016



Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly

*Camila V Ventura, Mauricio Maia, Vasco Bravo-Filho, Adriana L Góis, *Rubens Belfort Jr*

Severe macular neuroretinal atrophy in an infant with microcephaly

Emerging Infectious Diseases •www.cdc.gov/eid• Vol. 22, No.11, Nov 2016

Dispatch

Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome

Moura da Silva et al.

Microcefalia

Clinical characteristics of probable congenital Zika virus syndrome in infants from birth to 1–8 months of age, Sao Luis, Brazil, 2015–2016

Gestational age at birth, n = 47	
Preterm	4 (8.5)
Term	41 (87.2)
Postterm	2 (4.3)
Head circumference *z*-score at birth,* n = 45	
≥ –2	6 (13.3)
Microcephaly, < –2	10 (22.2)
Severe microcephaly, < –3	29 (64.5)

Signs and symptoms, n = 48	
Irritability	41 (85.4)
Pyramidal/extrapyramidal syndrome	27 (56.3)
Epileptic seizures	24 (50.0)
Dysphagia	7 (14.6)
Congenital clubfoot	5 (10.4)
Arthrogryposis	5 (10.4)
Cleft lip/cleft palate	1 (2.1)
Cranial computed tomography imaging findings, n = 48	
Calcifications in the brain parenchyma	44 (91.7)
Malformation of cortical development	42 (87.5)
Ventriculomegaly	37 (77.1)
White matter attenuation	15 (31.3)
Brain stem and cerebellum hypoplasia	6 (12.5)

Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus ZikV infection

Ventura CV et al.

Arq Bras Oftalmol. 2016;79(1):1-3http

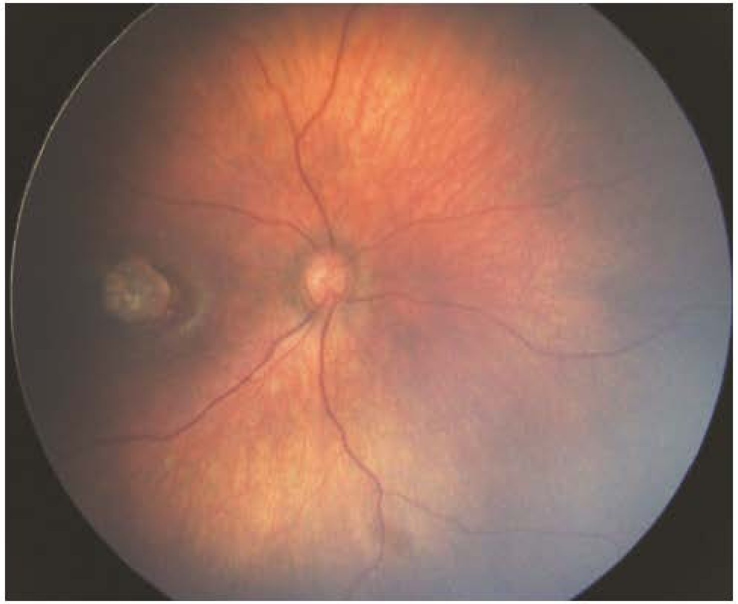


Figure 1. Wide-angle fundus image (Retcam®) of the right eye of infant number 8 showing an optic disc hypoplasia with double-ring sign associated with one sharply demarcated chorioretinal atrophy on the macula.

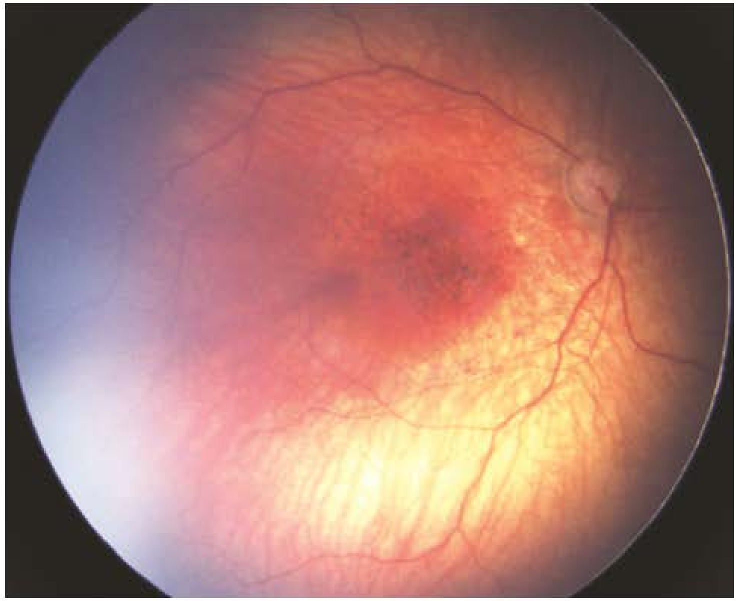


Figure 2. Wide-angle fundus image (Retcam®) of the right eye of infant number 10 with microcephaly showing an optic disc hypoplasia associated with gross macular pigment mottling.

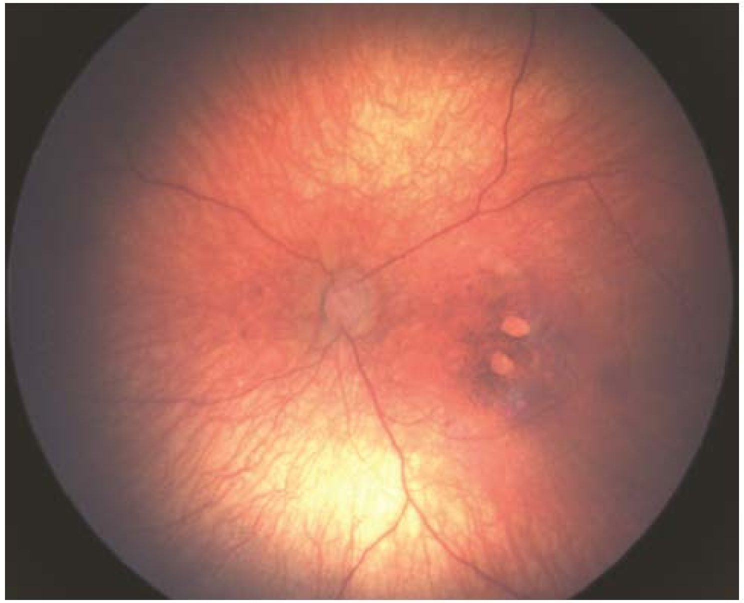


Figure 3. Wide-angle fundus image (Retcam®) of the left eye of infant number 10 with microcephaly showing an optic disc hypoplasia associated with gross macular pigment mottling and two juxtafoveal chorioretinal atrophic lesions.

Anormalidades do segment posterior – envolvimento da retina e nervo optico:

- hipoplasia com sinal do duplo-anel
- palidez
- áreas circulares de atrofia coriorretiniana
- perda de reflexo foveal
- Pigmentação leve a grosseira

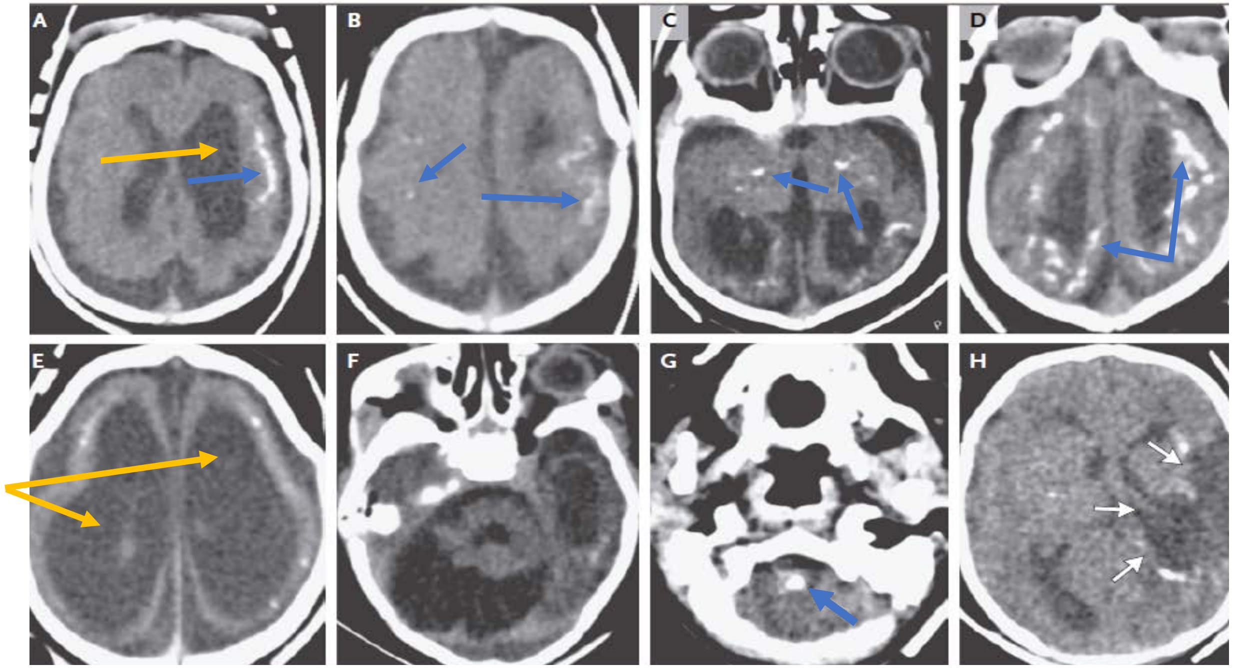
MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE

Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus

Adriano N. Hazin, M.D. Andrea Poretti, M.D. Danielle Di Cavalcanti Souza Cruz, M.D. Marli Tenorio, Ph.D. Ana van der Linden, M.D. Lindomar Jose Pena, M.D.
Carlos Brito, M.D., Ph.D. Laura H. Vega Gil, Ph.D. Demócrito de Barros Miranda-Filho, Ph.D. Ernesto Torres de Azevedo Marques, M.D., Ph.D.
Celina M. Turchi Martelli, M.D., Ph.D. João G. Bezerra Alves, M.D., Ph.D. Thierry A. Huisman, M.D. for the Microcephaly Epidemic Research Group



Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016

Mariana C Leal; Lilian F Muniz; Tamires SA Ferreira; Cristiane M Santos; Luciana C Almeida; Vanessa Van der Linden; Regina CF Ramos; Laura C Rodrigues; Silvio S Caldas Neto

MMWR / August 30, 2016 / Vol. 65

16/70 crianças (22.8%) falharam no primeiro BERA de triagem em pelo menos uma orelha e **8** falharam no segundo teste

7 (10%) tiveram diagnóstico confirmado de comprometimento auditivo com o BERA de frequência específica

- 2 tinham perda auditiva condutiva (não foram considerados como perda associada à a infecção pelo ZikV)
- **5/70** (6%)* com perda **sensorioneural** (bilateral em 3 e unilateral em 2)

*Uma criança com perda bilateral profunda havia sido tratada com amicacina (ototoxicidade) para sepsis, antes do primeiro teste de triagem

Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015

Mariana C. Leal, Vanessa van der Linden, Thiago P. Bezerra, Luciana de Valois, Adriana C.G. Borges,
Margarida M.C. Antunes, Kátia G. Brandt, Catharina X. Moura, Laura C. Rodrigues, Coeli R. Ximenes

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 23, No. 8, August 2017

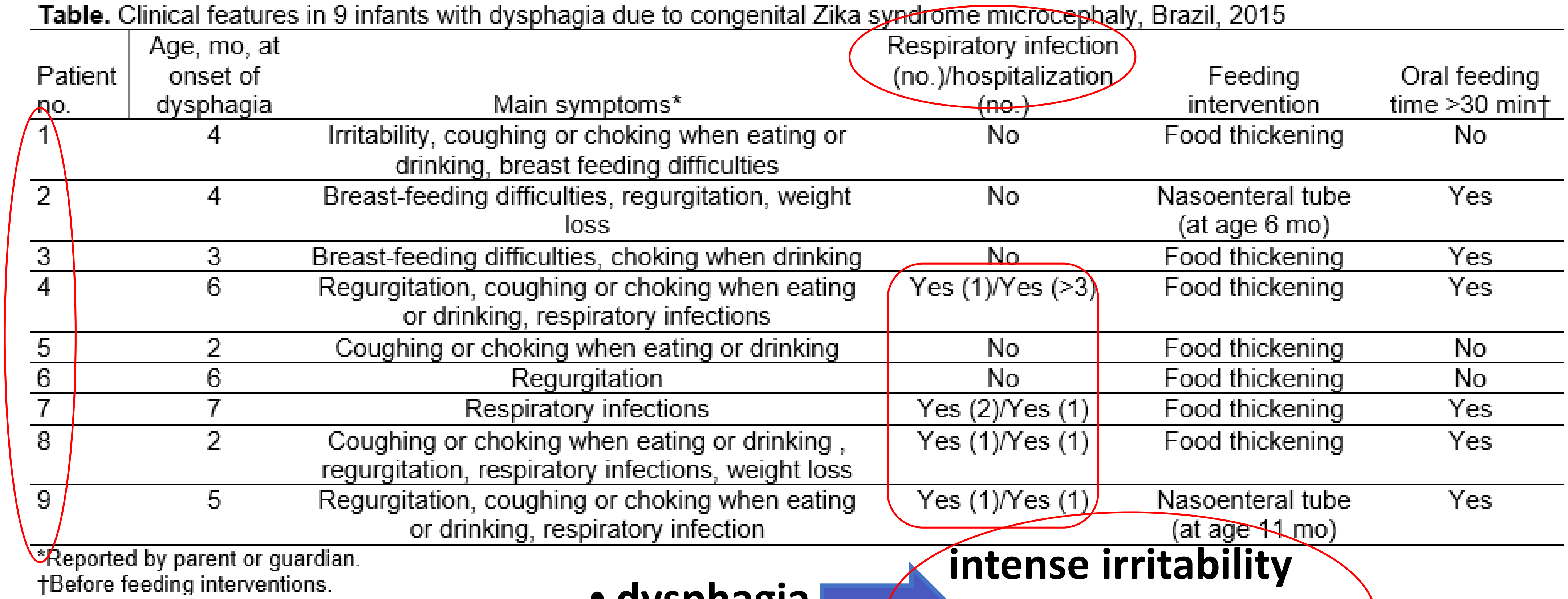


Table. Clinical features in 9 infants with dysphagia due to congenital Zika syndrome microcephaly, Brazil, 2015

Patient no.	Age, mo, at onset of dysphagia	Main symptoms*	Respiratory infection (no.)/hospitalization (no.)	Feeding intervention	Oral feeding time >30 min†
1	4	Irritability, coughing or choking when eating or drinking, breast feeding difficulties	No	Food thickening	No
2	4	Breast-feeding difficulties, regurgitation, weight loss	No	Nasoenteral tube (at age 6 mo)	Yes
3	3	Breast-feeding difficulties, choking when drinking	No	Food thickening	Yes
4	6	Regurgitation, coughing or choking when eating or drinking, respiratory infections	Yes (1)/Yes (>3)	Food thickening	Yes
5	2	Coughing or choking when eating or drinking	No	Food thickening	No
6	6	Regurgitation	No	Food thickening	No
7	7	Respiratory infections	Yes (2)/Yes (1)	Food thickening	Yes
8	2	Coughing or choking when eating or drinking , regurgitation, respiratory infections, weight loss	Yes (1)/Yes (1)	Food thickening	Yes
9	5	Regurgitation, coughing or choking when eating or drinking, respiratory infection	Yes (1)/Yes (1)	Nasoenteral tube (at age 11 mo)	Yes

*Reported by parent or guardian.
†Before feeding interventions.

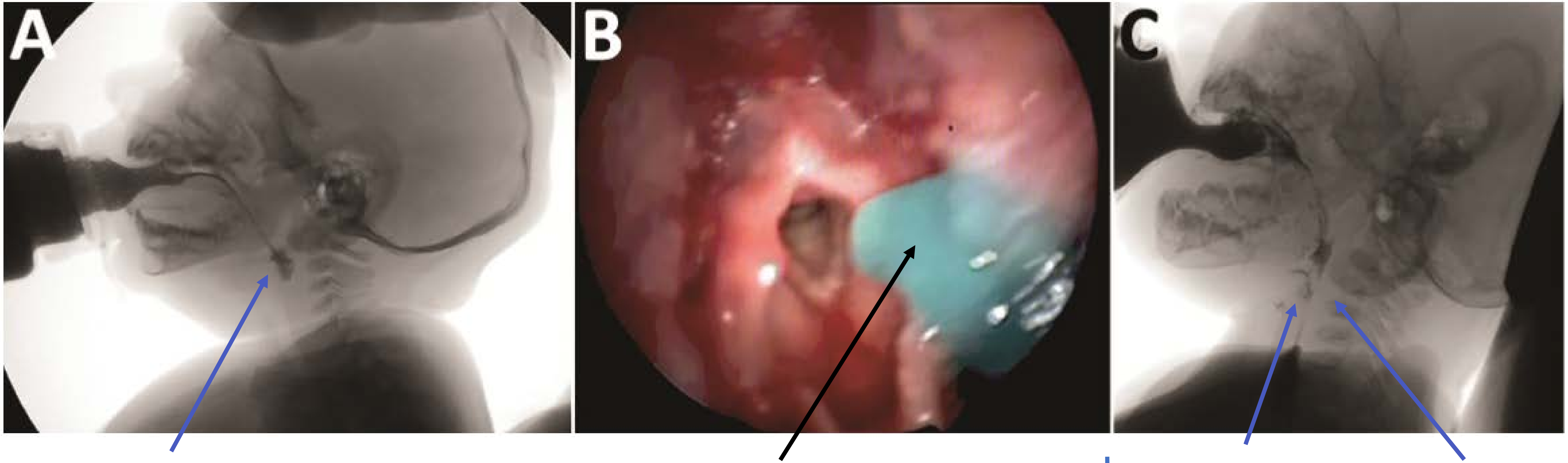
- dysphagia

intense irritability

respiratory infection

Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015

Mariana C. Leal, Vanessa van der Linden, Thiago P. Bezerra, Luciana de Valois, Adriana C.G. Borges, Margarida M.C. Antunes, Kátia G. Brandt, Catharina X. Moura, Laura C. Rodrigues, Coeli R. Ximenes



A) Imagem de **deglutição videofluoroscópica** que mostra uma visão lateral da criança com derramamento prematuro de alimento líquido (com contraste) na faringe antes do desencadeamento do reflexo de deglutição.

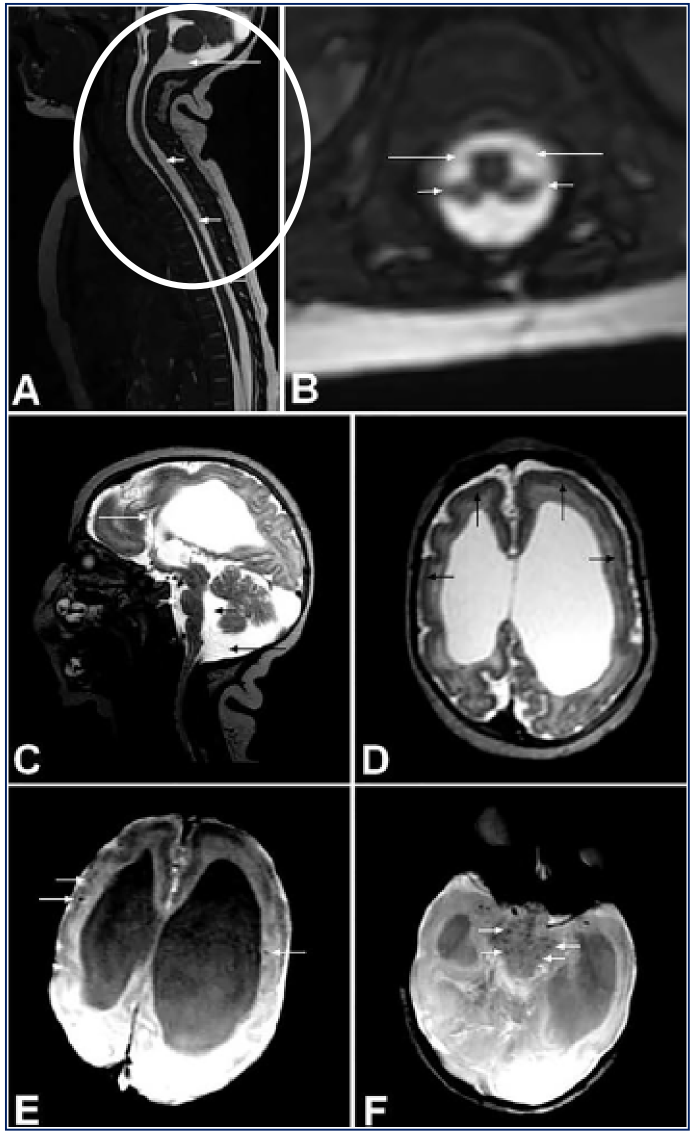
B) Imagem da **avaliação endoscópica de fibra óptica** com um atraso no início da deglutição; o líquido tingido espessado é visível na supraglote.

C) Aspiração silenciosa, conforme indicado por um score de Rosenbek de 8 (mais grave).

Spine and brain MRI of baby with arthrogryposis

the bmj | *BMJ* 2016;354:i3899 | doi: 10.1136/bmj.i3899

Vanessa Van der Linden et al.



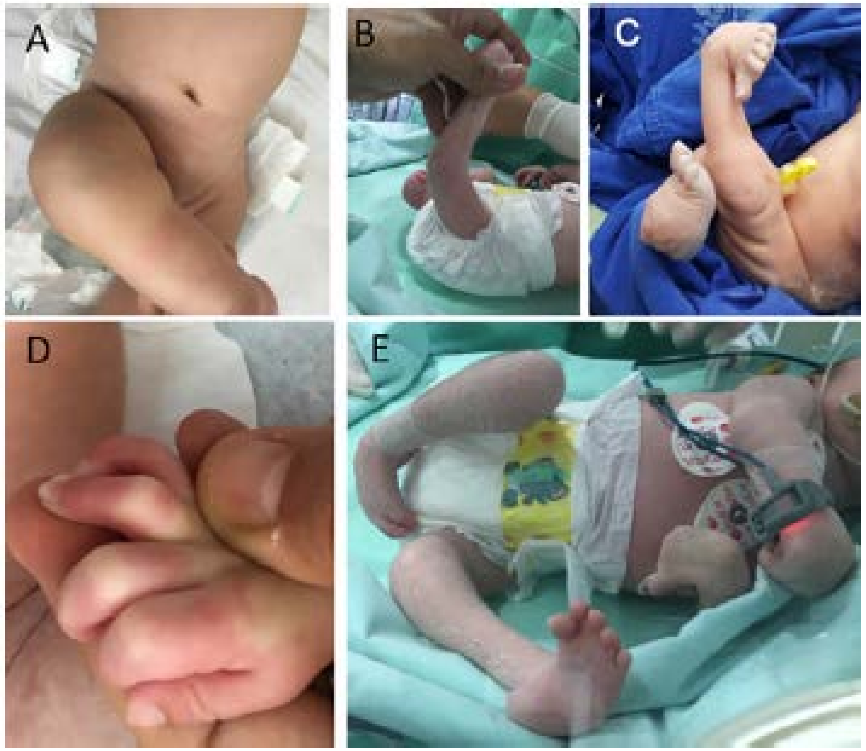
A) notável **redução da espessura da medula espinhal** (setas curtas) e mega cisterna magna (seta longa).

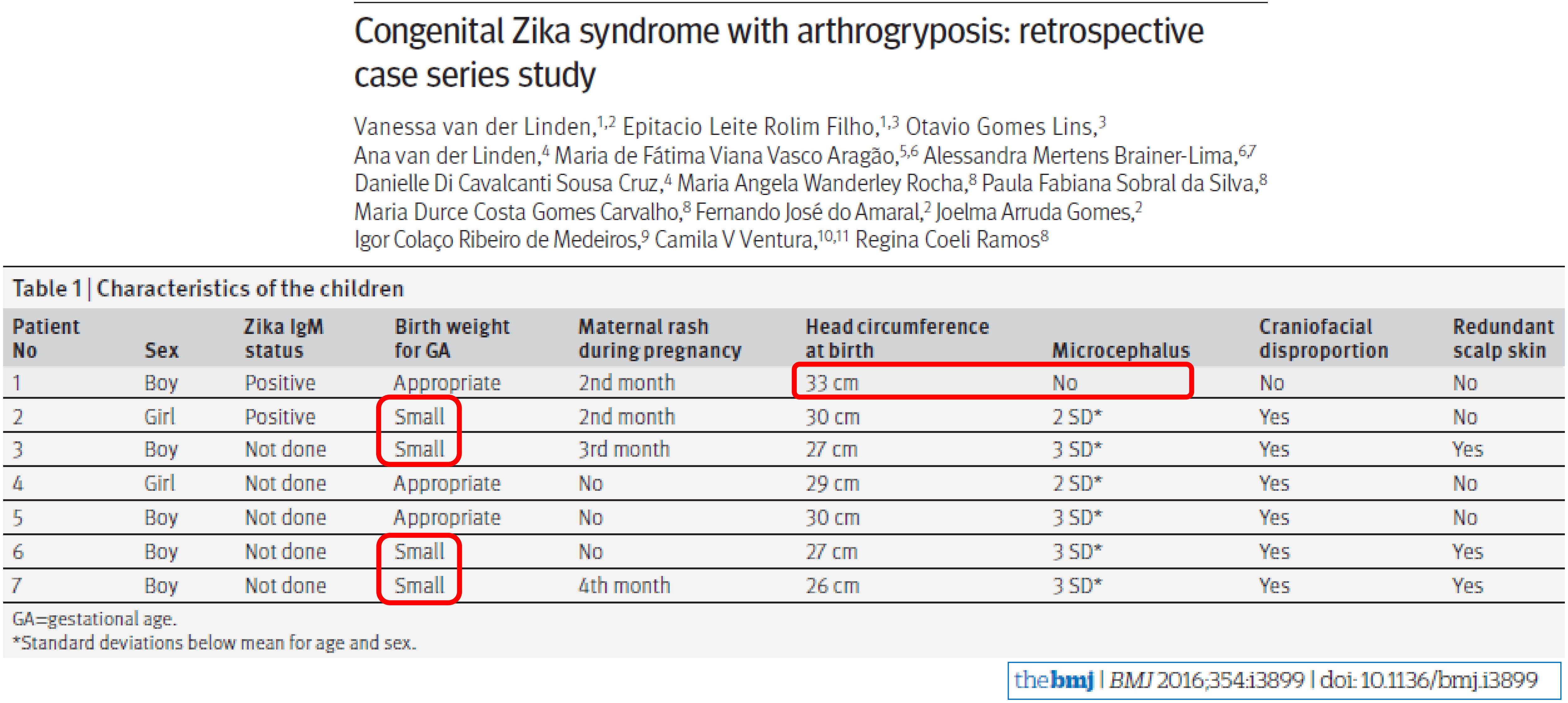
B) **redução das raízes ventrais do cone medular** (setas longas) em comparação com raízes dorsais (setas curtas).

C) hipotrofia do corpo caloso (seta branca longa), cisterna magna aumentada (seta preta longa), quarto ventrículo alargado (seta preta curta) e hipoplasia da ponte (seta branca curta).

D) paquigiria em lobos frontais (setas pretas) e grande ventriculomegalia, principalmente na parte posterior dos ventrículos laterais.

E e F), algumas pequenas calcificações distróficas hipointensas (setas brancas) na junção entre a substância branca cortical e subcortical (E) e no mesencéfalo (F).





Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study

Vanessa van der Linden,[1,2] Epitacio Leite Rolim Filho,[1,3] Otavio Gomes Lins,[3]
Ana van der Linden,[4] Maria de Fátima Viana Vasco Aragão,[5,6] Alessandra Mertens Brainer-Lima,[6,7]
Danielle Di Cavalcanti Sousa Cruz,[4] Maria Angela Wanderley Rocha,[8] Paula Fabiana Sobral da Silva,[8]
Maria Durce Costa Gomes Carvalho,[8] Fernando José do Amaral,[2] Joelma Arruda Gomes,[2]
Igor Colaço Ribeiro de Medeiros,[9] Camila V Ventura,[10,11] Regina Coeli Ramos[8]

Table 1 | Characteristics of the children

Patient No	Sex	Zika IgM status	Birth weight for GA	Maternal rash during pregnancy	Head circumference at birth	Microcephalus	Craniofacial disproportion	Redundant scalp skin
1	Boy	Positive	Appropriate	2nd month	33 cm	No	No	No
2	Girl	Positive	Small	2nd month	30 cm	2 SD*	Yes	No
3	Boy	Not done	Small	3rd month	27 cm	3 SD*	Yes	Yes
4	Girl	Not done	Appropriate	No	29 cm	2 SD*	Yes	No
5	Boy	Not done	Appropriate	No	30 cm	3 SD*	Yes	No
6	Boy	Not done	Small	No	27 cm	3 SD*	Yes	Yes
7	Boy	Not done	Small	4th month	26 cm	3 SD*	Yes	Yes

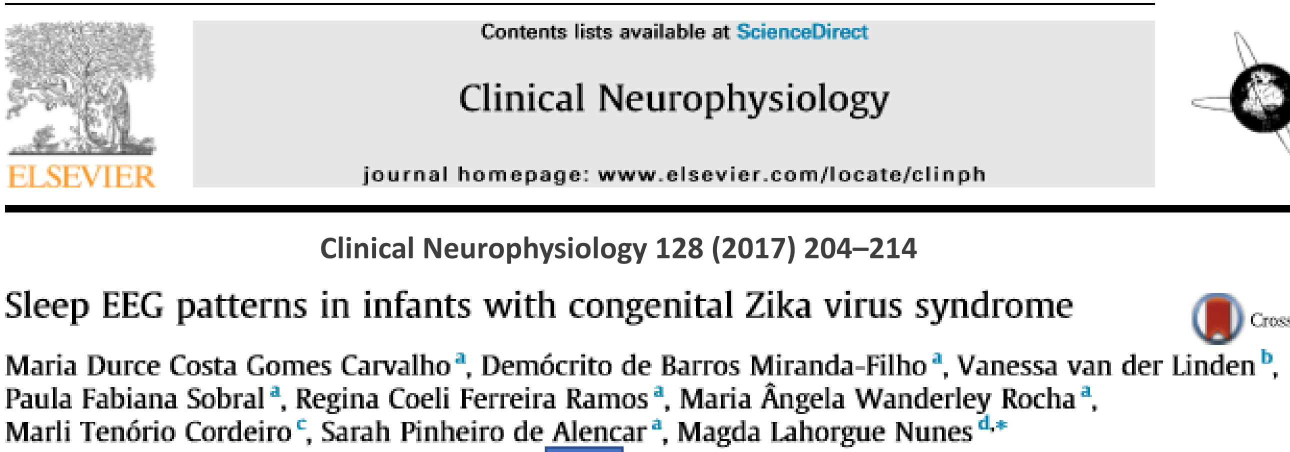
GA=gestational age.
*Standard deviations below mean for age and sex.

the bmj | BMJ 2016;354:i3899 | doi: 10.1136/bmj.i3899

MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

Microcefalia - Seguimento

- **epilepsia** ⇨ **intensa irritabilidade** ➡
- **grave retardo do desenvolvimento**



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph

ELSEVIER

Clinical Neurophysiology 128 (2017) 204–214

Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome

Maria Durce Costa Gomes Carvalho[a], Demócrito de Barros Miranda-Filho[a], Vanessa van der Linden[b], Paula Fabiana Sobral[a], Regina Coeli Ferreira Ramos[a], Maria Ângela Wanderley Rocha[a], Marli Tenório Cordeiro[c], Sarah Pinheiro de Alencar[a], Magda Lahorgue Nunes[d,*]

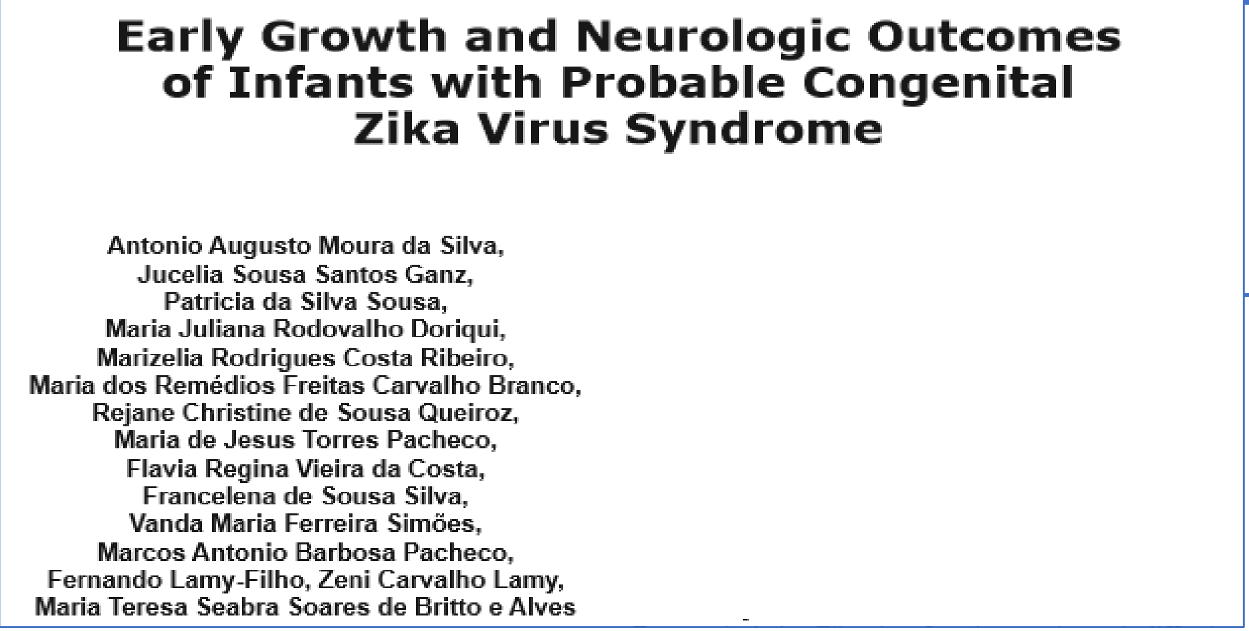
Emerging Infectious Diseases •ww.cdc.gov/eid• Vol. 22, No.11, Nov 2016

Dispatch Moura da Silva et al.

Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome

Achados no EEG, n = 27	
Atividade anormal sem descargas epileptiformes	13 (48.1)
Descargas epileptiformes focais	8 (29.6)
Descargas epileptiformes multifocais	6 (22.2)

EEG (n = 37)
Idade: 1 a 5 meses (média = 2.6)
Principais anormalidades de base:
Baixa voltagem difusa: 7
Assimetrias: 6
Modified hypsarrhythmia with/without burst–suppression: 11
Anormalidades interictais em 23 (62%)
Frontal focal: 8 ou Occipital: 2
Ondas tipo “Spikes/sharp” ou “spikes sharp” multifocais: 13
Convulsões eletroencefalográficas sem manifestação clínica: 4 (padrão pseudo-rítmico focal)
Outros achados: ondas lentas focais de alta amplitude em regiões frontal (n = 3) ou occipital (n = 1).



Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome

Antonio Augusto Moura da Silva,
Jucelia Sousa Santos Ganz,
Patricia da Silva Sousa,
Maria Juliana Rodovalho Doriqui,
Marizelia Rodrigues Costa Ribeiro,
Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco,
Rejane Christine de Sousa Queiroz,
Maria de Jesus Torres Pacheco,
Flavia Regina Vieira da Costa,
Francelena de Sousa Silva,
Vanda Maria Ferreira Simões,
Marcos Antonio Barbosa Pacheco,
Fernando Lamy-Filho, Zeni Carvalho Lamy,
Maria Teresa Seabra Soares de Britto e Alves

Emerging Infectious Diseases

• www.cdc.gov/eid • Vol. 22, No.11, Nov 2016

- **Z-score do PC −5.45 aos 4 meses de idade**
- Z-score de peso dentro da normalidade (−1.44)
- Z-score de altura alterado (−2.21) mas não tanto

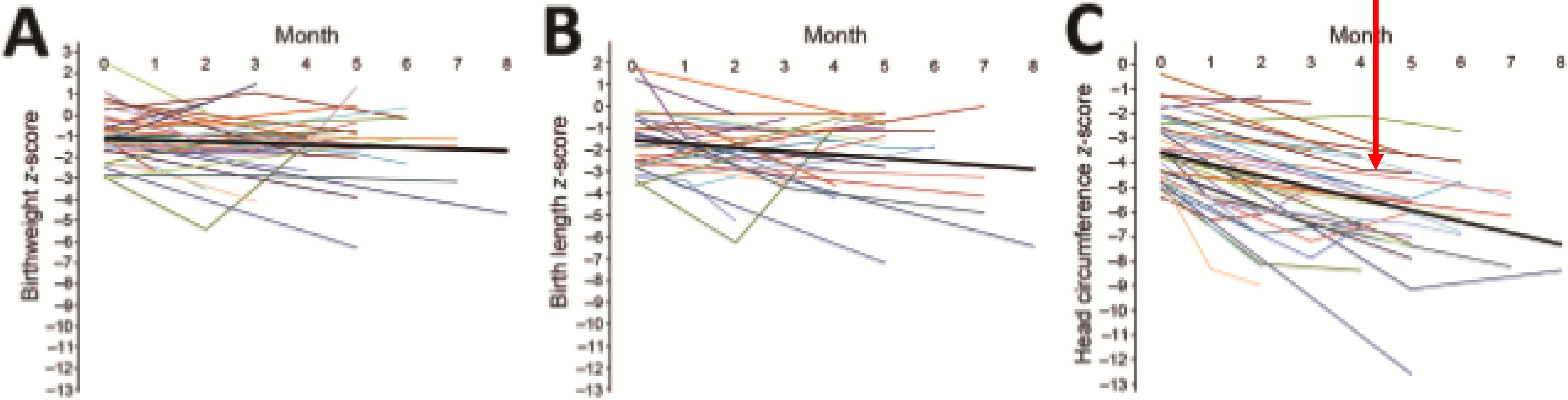


Figure 2. Weight (A), length (B), and head circumference (C) z-scores from birth to 1–8 months of age among infants with probable congenital Zika virus syndrome, Sao Luís, Brazil, 2015–2016. The thick black line depicts the mean z-score at birth and the mean rate of change in the z-score over time, estimated in a random-intercept multilevel linear regression model.

109 crianças reavaliadas ao menos uma vez após o nascimento*

*Van der Linden et al. 2017 ainda não publicado

MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

- 73 microcefalia grave (-3SD)
- 23 microcefalia moderada (-2SD)
- 13 PC normal ano nascer

disfagia: 103 (*94.5%*)*, pico em torno dos 2-6 m*

desproporção craniofacial : 99 (91%)

Achados		n (%)
Irritabilidae:	No	52 (47.7)
	Yes	**57 (52.3)**
Hiperexcitabilidade:	No	43 (39.8)
	Yes	**65 (60.2)**
Epilepsia:	No	37 (33.9)
	Yes	**72 (66.1)**
Deficit auditivo:	No	92 (92.9)
	Yes	**6 (6.1)**
Ao menos 1 achado ocular:	No	53 (57)
	Yes	**40 (43)**
Interacção com o olhar (>6 meses):	No	**60 (57.1)**
	Yes	45 (42.9)
Controle cervical (>6 meses):	No	**85 (81.7)**
	Yes	19 (18.3)
Sorriso social (>6 meses):	No	**71 (68.9)**
	Yes	32 (31.1)

109 crianças reavaliadas ao menos uma vez após o nascimento*

MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

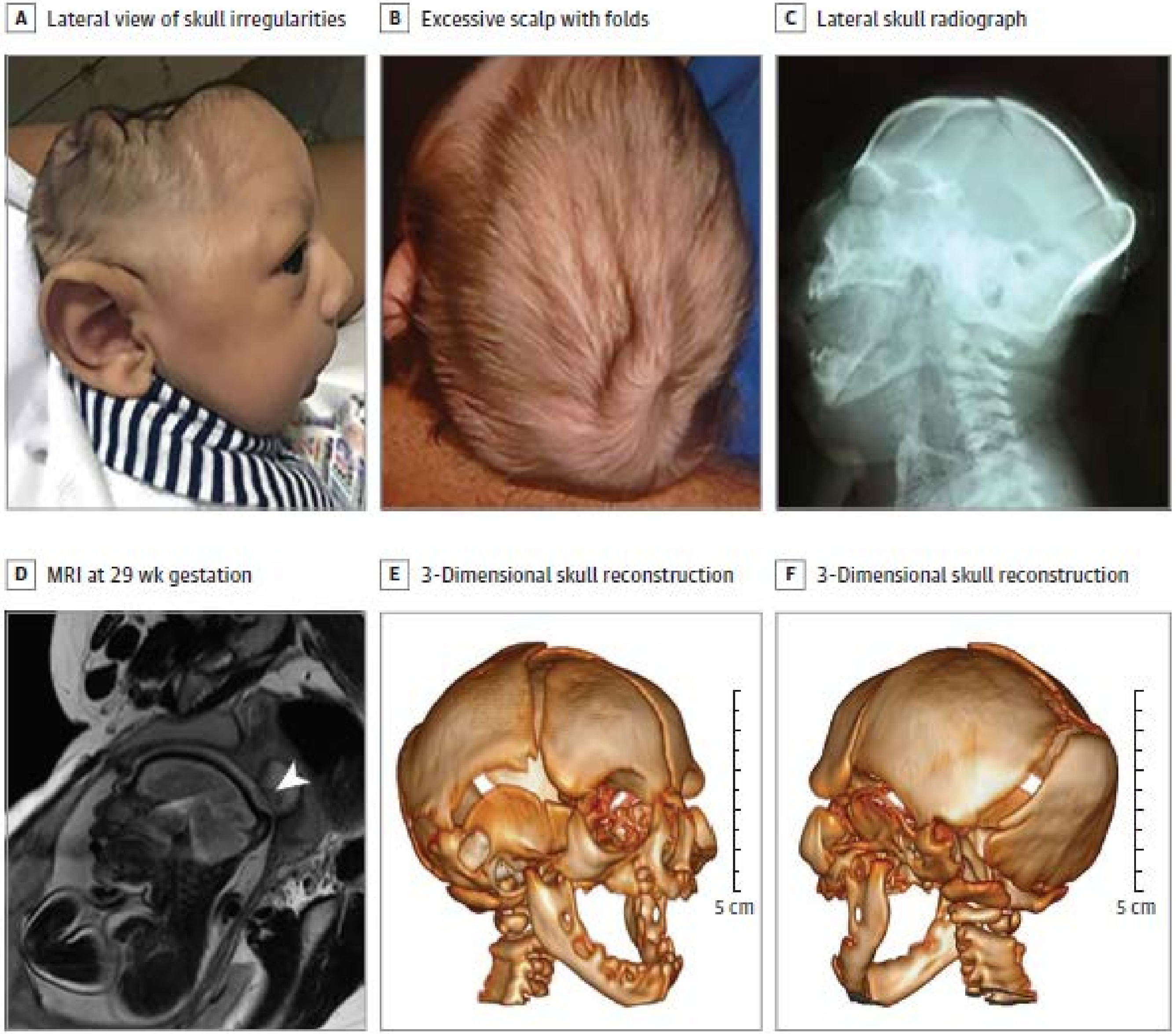
*Van der Linden et al. 2017 ainda não publicado

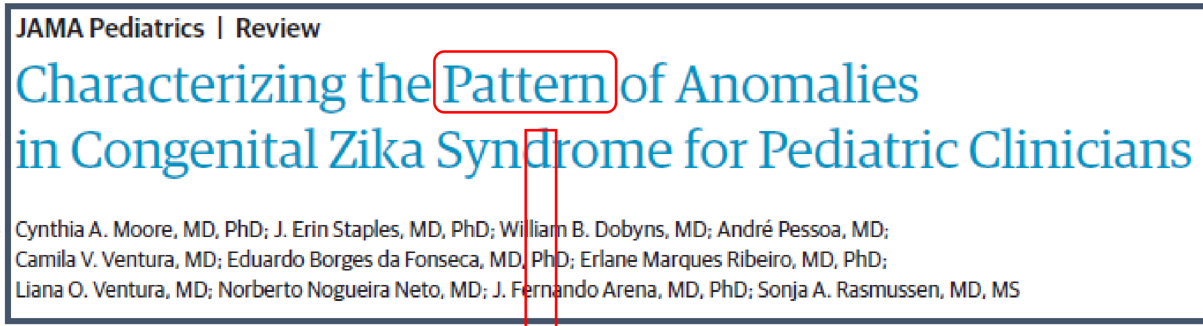
105 com exames de imagem do SNC:

- 42% com hypoplasia do tronco/cerebelo
- 29 crianças investigadas com novo exame de imagem: 10 (34.5%) tinham hidrocefalia

MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

Figure 1. Cranial Morphology Supporting Fetal Brain Disruption Sequence Phenotype in Congenital Zika Syndrome


A
Lateral view of skull irregularities
B
Excessive scalp with folds
C
Lateral skull radiograph
D
MRI at 29 wk gestation
E
3-Dimensional skull reconstruction
F
3-Dimensional skull reconstruction
5 cm
5 cm

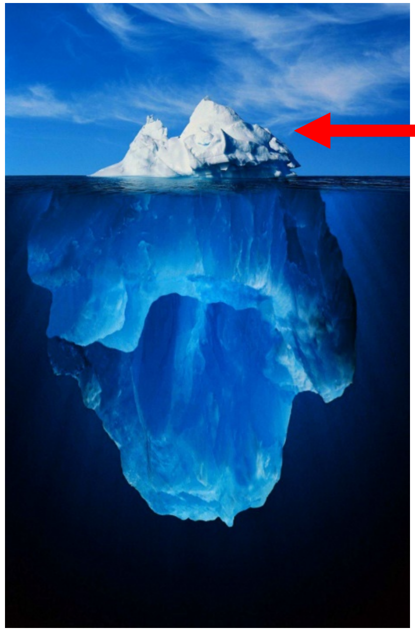


JAMA Pediatrics | Review

Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians

Cynthia A. Moore, MD, PhD; J. Erin Staples, MD, PhD; William B. Dobyns, MD; André Pessoa, MD;
Camila V. Ventura, MD; Eduardo Borges da Fonseca, MD, PhD; Erlane Marques Ribeiro, MD, PhD;
Liana O. Ventura, MD; Norberto Nogueira Neto, MD; J. Fernando Arena, MD, PhD; Sonja A. Rasmussen, MD, MS

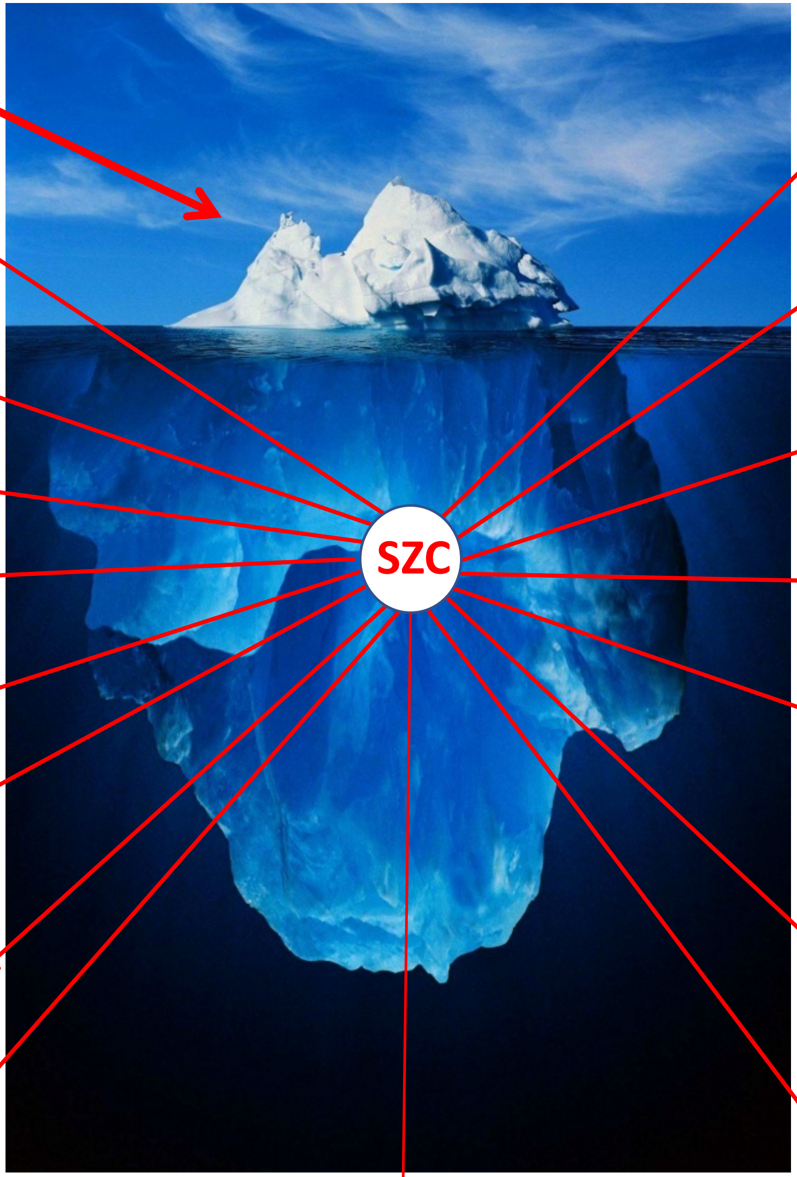
diagnóstico sindrômico com as características mais patognomônicas



Tópicos:

- Microcefalia por Zika congenital – peculiaridades e complicações
- O que sabemos sobre o resto do espectro até agora?
- O que estamos fazendo em Recife para compreender melhor a SZC

Microcefalia ... E o que mais?



microcefalia

natimortos

normais ao nascer

transtornos psiquiátricos?

epilepsia

déficit visual

retardo mental

endocrinopatias?

autismo?

retardo do crescimento intrauterino

déficit auditivo

abortos

calcificações
intracranianas
sem microcefalia

dificuldade de aprendizado

normais ao nascer
com manifestações
que surgem nos
primeiros anos de vida

TDAH?

artrogripose

Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome

April 2016, Vol 106, No. 4

Demócrito de Barros Miranda-Filho, PhD, Celina Maria Turchi Martelli, PhD, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, PhD, Thalia Velho Barreto Araújo, PhD, Maria Angela Wanderley Rocha, MsC, Regina Coeli Ferreira Ramos, MsC, Rafael Dhalia, PhD, Rafael Freitas de Oliveira França, PhD, Ernesto Torres de Azevedo Marques Júnior, PhD, and Laura Cunha Rodrigues, PhD

AJPH SPECIAL SECTION: ZIKA

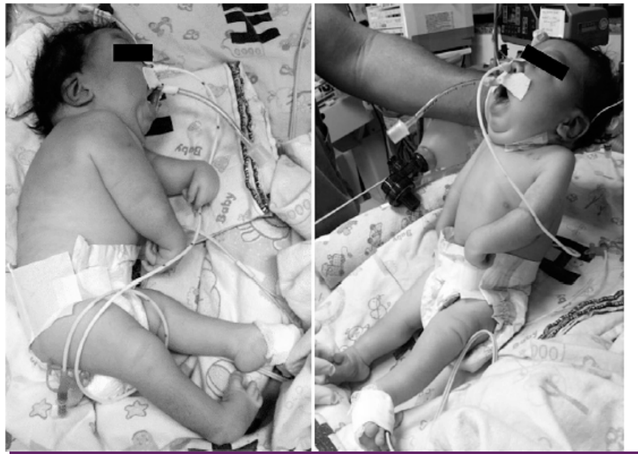


FIGURE 1—Newborn Microcephaly and Arthrogryposis in Legs and Arms

TABLE 1—Mode of transmission and clinical findings with selected TORCH infections.

	Mode of Transmission	Hepato Splenomegaly	Cardiac Lesions	Skin Lesions	Hydrocephalus	Microcephaly	Intracranial Calcifications	Ocular Disease	Hearing Deficits
Toxoplasmosis	Food	+	–	Petechiae/purpura maculopapular rash	++	+	+	+	–
Treponema pallidum	Person to person (sexual)	+	–	+		–	–	+	–
Rubella	Person to person	+	+	Petechiae/purpura		+	–	+	++
Cytomegalovirus	Person to person	+	–	Petechiae/purpura		++	+	+	++
Herpes simplex virus	Person to person	+	+	Petechiae/purpura, vesicles		+	–	+	+
Parvovirus B19	Person to person	+	+	Subcutaneous edema, petechiae		–	–	+	–
Zika virus	Arthropods	–	?	–	–[a]	+	+	+	+

Source. Adapted from Neu et al.[10]

[a] There is ventriculomegaly, but it is too early to determine whether this will evolve into intracranial hypertension and hydrocephalus.

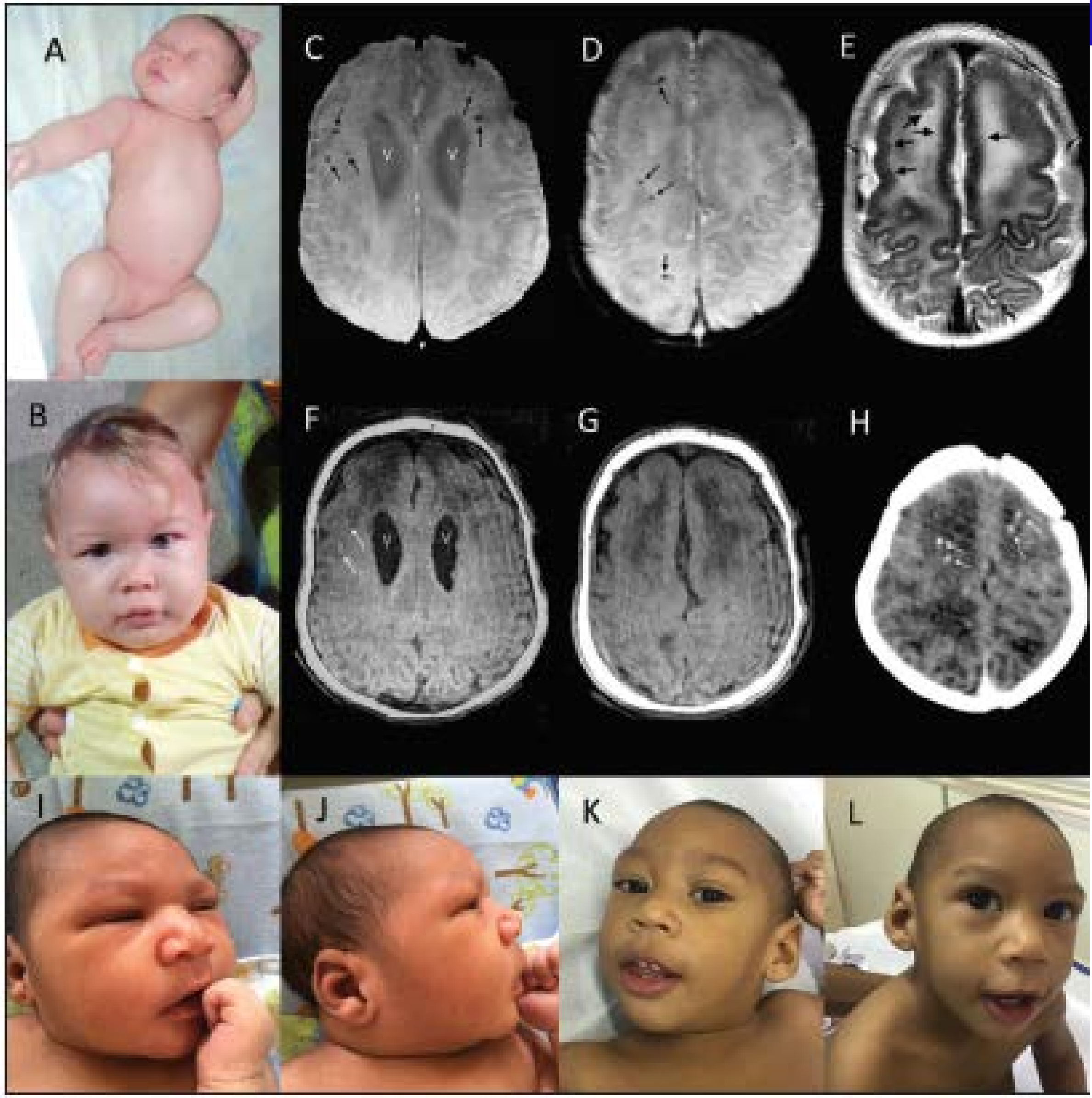
MICROCEFALIA PÓS NATAL

Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil

Vanessa van der Linden, MD[1*]; André Pessoa, MD[2*]; William Dobyns, MD[3]; A. James Barkovich, MD[4]; Hélio van der Linden Júnior, MD[5];
Epitacio Leite Rolim Filho, MD, PhD[1,6]; Erlane Marques Ribeiro, MD, PhD[2]; Mariana de Carvalho Leal, MD, PhD[6,7]; Pablo Picasso de Araújo Coimbra, MD[8]; Maria de Fátima Viana Vasco Aragão, MD, PhD[9,10]; Islane Verçosa, MD[11]; Camila Ventura, MD, PhD[12,13]; Regina Coeli Ramos, MD[1
Danielle Di Cavalcanti Sousa Cruz, MD[13]; Marli Tenório Cordeiro, PhD[14]; Vivian Maria Ribeiro Mota[15]; Mary Dott, MD[16];
Christina Hillard, MA[17]; Cynthia A. Moore, MA, PhD[17]

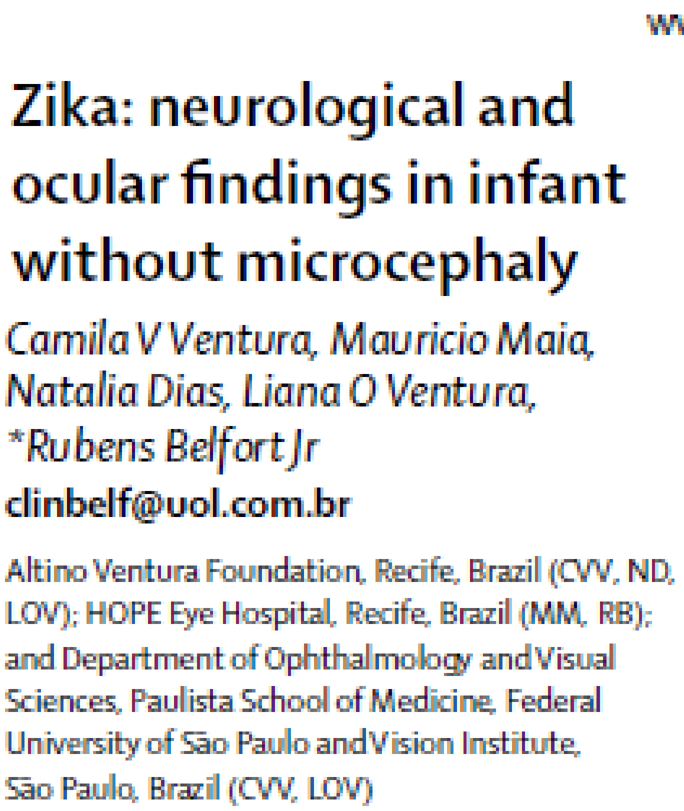
Morbidity and Mortality Weekly Report

Birth HC (cm) and (SD†)	Age (mos) at last follow-up	Follow-up HC (cm) and (SD§)	Ocular findings¶	Craniofacial disproportion at birth**	Arthrogryposis or hip dysplasia at birth††
29.5 (-1.72)	11	39 (-3.86)	no	yes	no
33.0 (-0.40)	10	41 (-3.33)	yes	no	yes
32.0 (-1.63)	11	43 (-2.11)	no	no	no
31.0 (-1.65)	10	43 (-1.98)	no	yes	no
31.0 (-1.39)	12	36 (-6.18)	no	yes	no
33.0 (-0.78)	11	42 (-2.89)	no	no	no
33.0 (-0.78)	12	40 (-4.68)	no	yes	yes
32.0 (-1.95)	9	39.5 (-3.17)	no	no	yes
33.5 (-0.35)	11	42.5 (-2.50)	no	no	no
32.0 (-2.00)	10	40 (-4.27)	yes	yes	no data
33.5 (0.02)	7	40 (-2.98)	no	no	no data
32.5 (0.30)	7	40.5 (-1.35)	no	no	no
33.0 (-1.16)	5	40 (-2.12)	yes	yes	no



MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

Achados oculares sem microcefalia

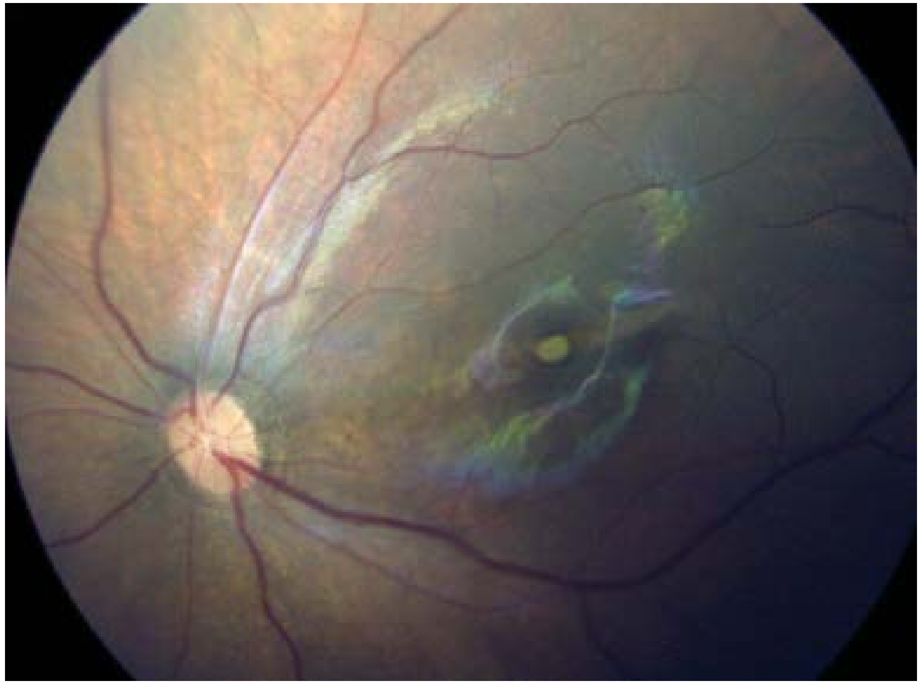


www.thelancet.com Vol 387 June 18, 2016

Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly

*Camila V Ventura, Mauricio Maia, Natalia Dias, Liana O Ventura, *Rubens Belfort Jr*
clinbelf@uol.com.br

Altino Ventura Foundation, Recife, Brazil (CVV, ND, LOV); HOPE Eye Hospital, Recife, Brazil (MM, RB); and Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Paulista School of Medicine, Federal University of São Paulo and Vision Institute, São Paulo, Brazil (CVV, LOV)



chorioretinal scar on the macular region

Optical Coherence Tomography of Retinal Lesions in Infants with CZS

Camila V. Ventura; Liana O. Ventura; Vasco Bravo-Filho; Thayze T. Martins; Audina M. Berrocal; Adriana L. Gois; João Rafael de Oliveira Dias; Leandro Araújo; Paulo Escarião; Vanessa van der Linden; Rubens Belfort; Mauricio Maia

JAMA Ophthalmol. 2016;134(12):1420-1427. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4283

Sexo M (idade ao ser examinado: 4.1m) **sem microcefalia** (PC ao nascer=33cm)

A **mãe não teve sintomas** durante a gestação
TAC: **calcificações cerebrais.**

Cicatriz corio-retiniana na fovea do olho esquerdo

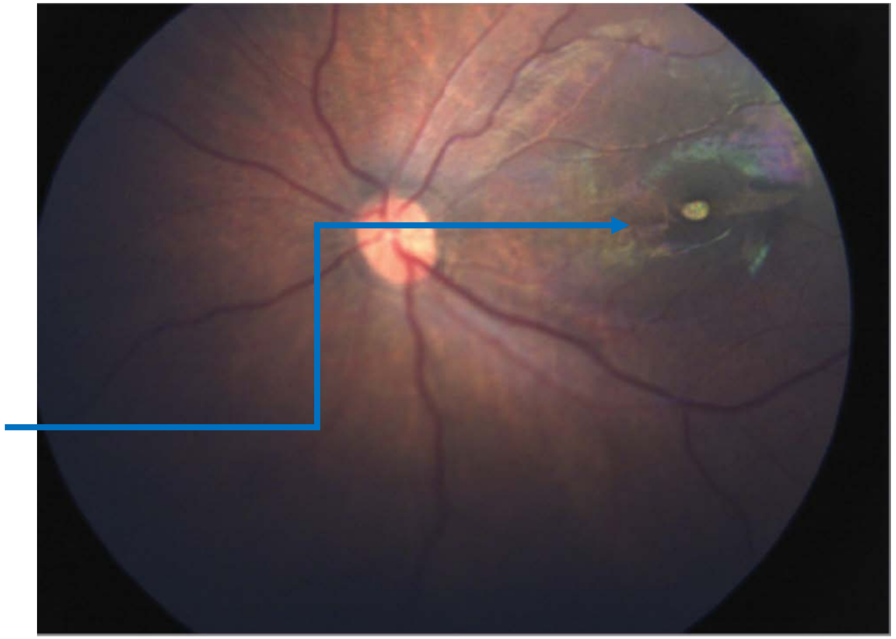
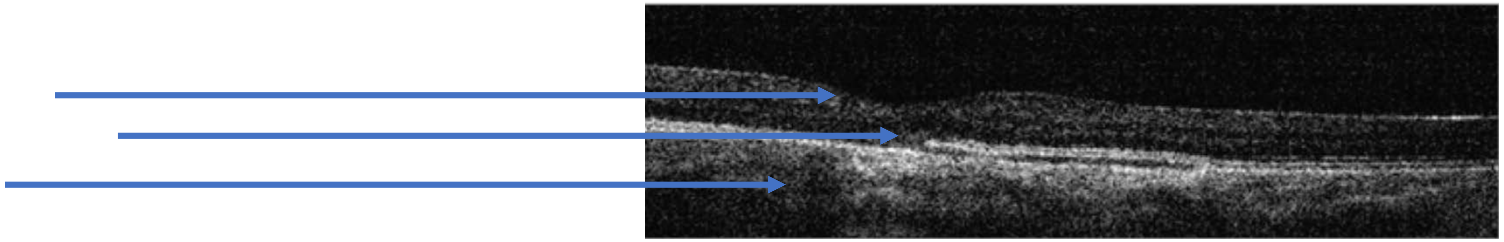


Imagem FD-OCT: **perda de continuidade da zona elipsóide** e **contorno epitelial do pigmento retinal irregular.**

Fourier-domain OCT, left eye



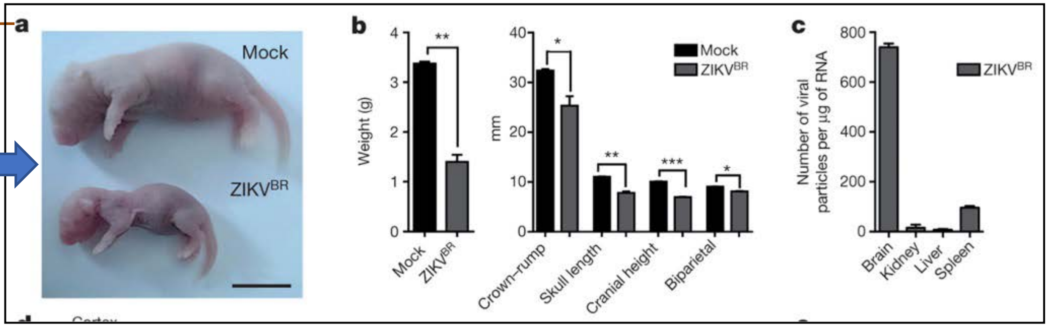
Copyright © 2016 American Medical Association. All rights reserved.

Prospective case control study to investigate the association between microcephaly and ZIKV infection during pregnancy

Araujo TVB et al (MERG). Sent to publication

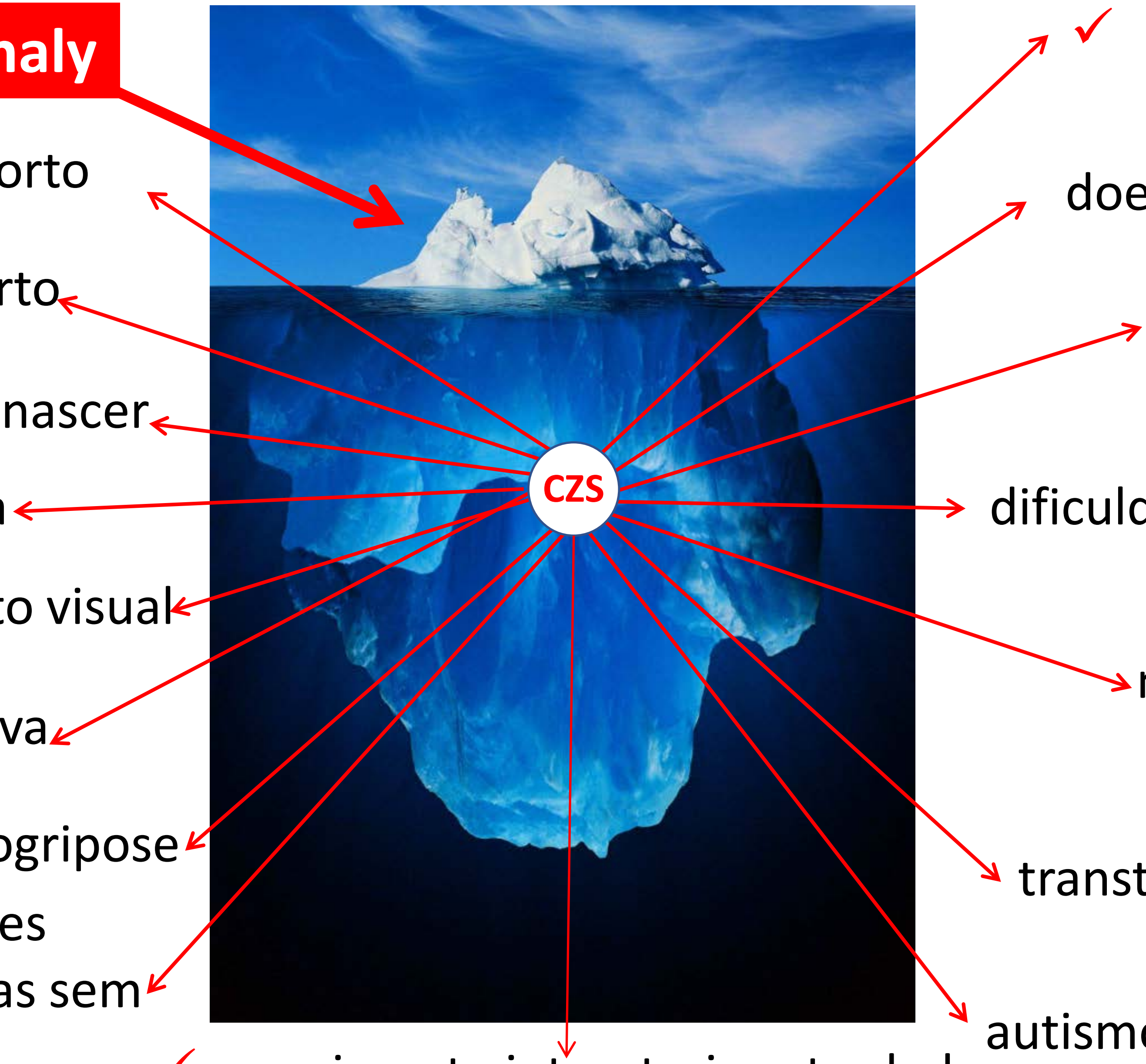
Características dos neonatos	Casos N=91	Controles N=173	P-value
Microcefalia grave (mean - < 3 SD)	29%	-	
Baixo peso ao nascer (<2500gr)	77%	8%	<0.001
Pequeno para a idade gestacional*	76%	5%	<0.001
Imagem de crânio anormal	37%	-	

*Também descrito por:
Brasil P. et al. NEJM. 375;24, Dec15, 2016
Cugola FR. et al. Nature. May11, 2016



MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

Microcephaly ... And what else?



microcephaly

- ✓ aborto
- ✓ natimorto
- ✓ normal ao nascer
- ✓ epilepsia
- ✓ comprometimento visual
- ✓ avaliação auditiva anormal
- ✓ artrogripose
- ✓ calcificações intracranianas sem microcefalia
- ✓ crescimento intrauterin retardado
- ✓ retardo do desenvolvimento
- doenças endócrinas?
- desordens psiquiátricas?
- dificuldades de aprendizado?
- manifestations oculares tardias?
- transtorno de déficit de atenção
- autismo?

Quas o risco para essas manifestações?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 15, 2016 VOL. 375 NO. 24

Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro

P. Brasil, J.P. Pereira, Jr., M.E. Moreira, R.M. Ribeiro Nogueira, L. Damasceno, M. Wakimoto, R.S. Rabello, S.G. Valderramos, U.-A. Halai, T.S. Salles, A.A. Zin, D. Horovitz, P. Daltro, M. Boechat, C. Raja Gabaglia, P. Carvalho de Sequeira, J.H. Pilotto, R. Medialdea-Carrera, D. Cotrim da Cunha, L.M. Abreu de Carvalho, M. Pone, A. Machado Siqueira, G.A. Calvet, A.E. Rodrigues Baião, E.S. Neves, P.R. Nassar de Carvalho, R.H. Hasue, P.B. Marschik, C. Einspieler, C. Janzen, J.D. Cherry, A.M. Bispo de Filippis, and K. Nielsen-Saines

Overall adverse pregnancy outcomes*: 58/125 (46.4) x 7/ 61 (11.5) p<0.001

117 live infants (ZIKV+ women): 42% with grossly abnormal clinical or brain imaging findings or both

- **small for gestational age**: 9% x 5% p=0.06
- cerebral **calcifications** and **atrophy**, **ventricular enlargement**, **hypoplasia of cerebral structures**, parenchymal brain hemorrhages
- **abnormal funduscopic examinations, strabismus, abnormal hearing assessments**
- abnormal **nonspecific MRI findings** - cortical dysfunction
- 31 of the 49 infants (63%) had grossly abnormal results on neurologic examinations (**hyperreflexia, irritability, hyper/hypotonicity, dysphagia, seizures**)

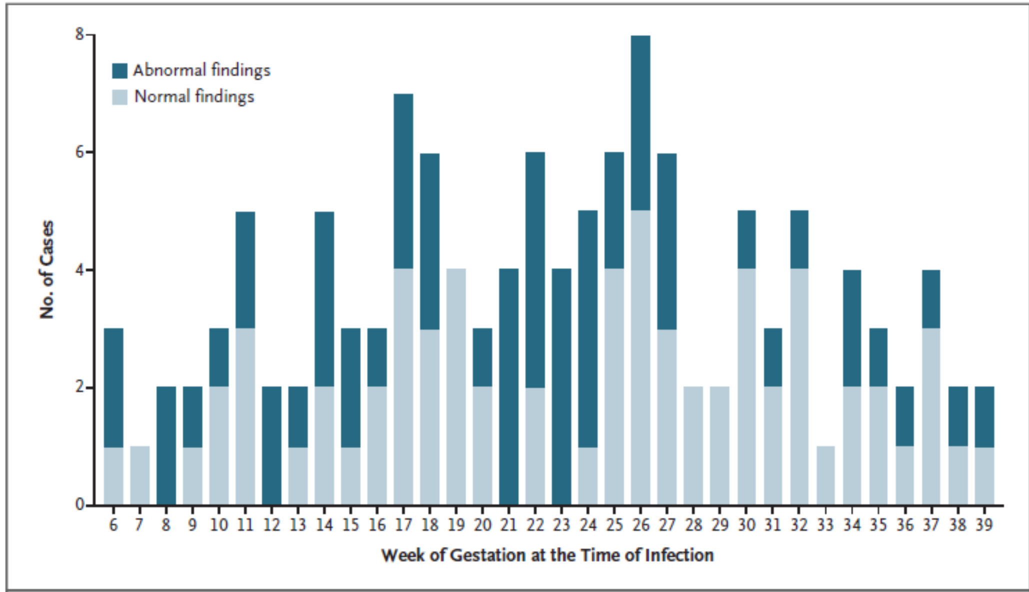


Figure 2. **Pregnancy and Infant Outcomes According to the Week of Gestation at the Time of ZIKV Infection.**
Adverse outcomes included 9 cases of fetal death in 125 pregnancies (7.2%) and 49 abnormal clinical findings, imaging findings, or both during the newborn period in 117 infants (42%) born from 116 pregnancies. Adverse outcomes occurred in women who were infected during the period from 6 to 39 weeks of gestation. Abnormalities are detailed in Table S2 in the Supplementary Appendix.

- **fetal distress**
- **need critical care assistance**

Microcephaly: 4/117 (3.4%)

Tópicos:

- Microcefalia por Zika congenital – peculiaridades e complicações
- O que sabemos sobre o resto do espectro até agora?
- O que estamos fazendo em Recife para compreender melhor a SZC

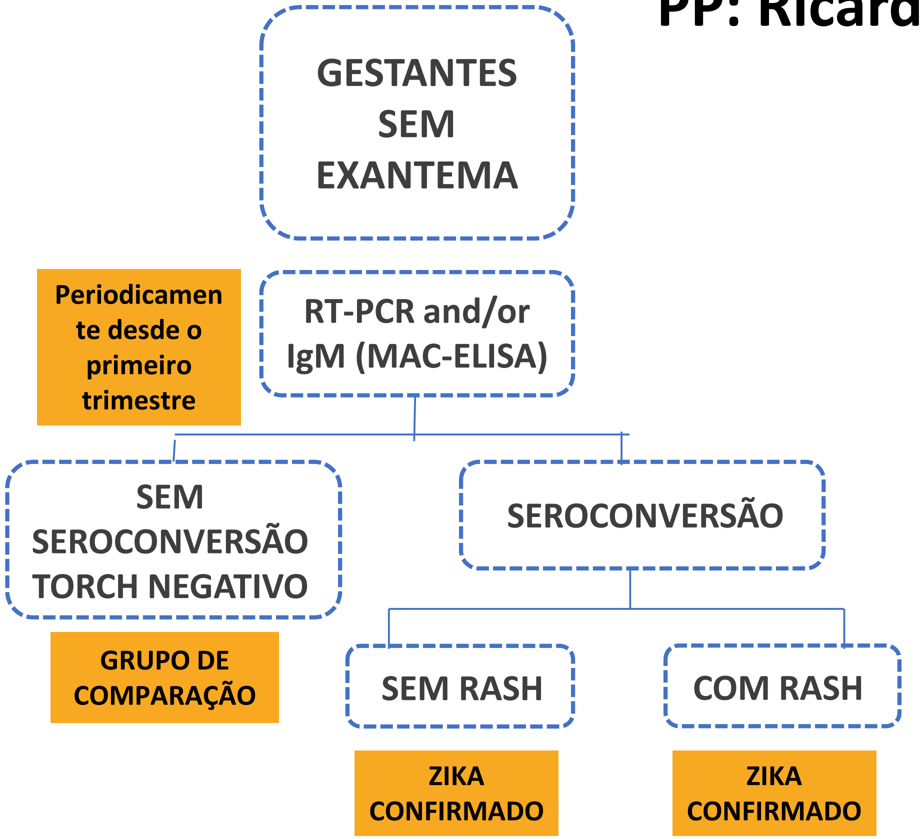
MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

SÍNDROME DE ZIKA CONGÊNITA: ESTUDO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO A PARTIR DE COORTES POPULACIONAIS E EM SERVIÇOS DE SAÚDE ENVOLVENDO GESTANTES E CRIANÇAS

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Demócrito de Barros Miranda Filho

Coortes de gestantes*

PP: Ricardo Ximenes



GESTANTES SEM EXANTEMA

RT-PCR and/or IgM (MAC-ELISA)

Periodicamente desde o primeiro trimestre

SEM SEROCONVERSÃO TORCH NEGATIVO

GRUPO DE COMPARAÇÃO

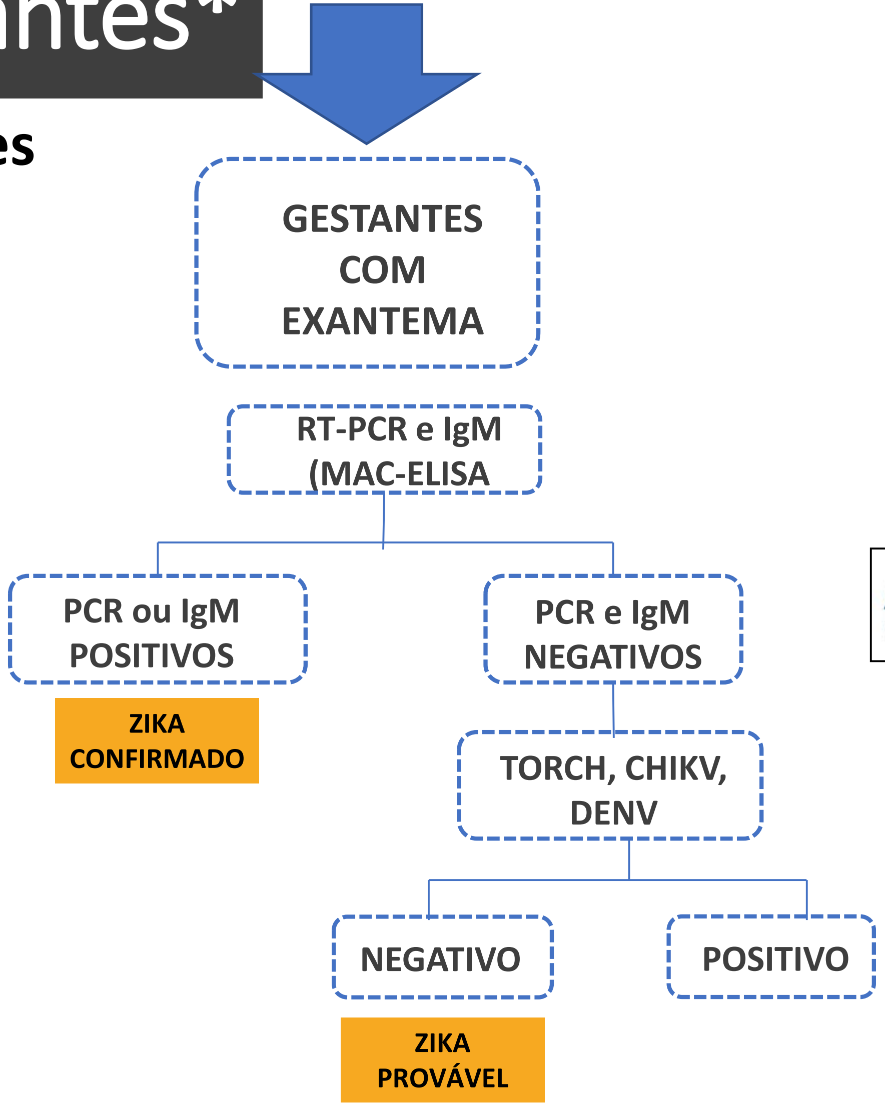
SEROCONVERSÃO

SEM RASH

ZIKA CONFIRMADO

COM RASH

ZIKA CONFIRMADO



GESTANTES COM EXANTEMA

RT-PCR e IgM (MAC-ELISA

PCR ou IgM POSITIVOS

ZIKA CONFIRMADO

PCR e IgM NEGATIVOS

TORCH, CHIKV, DENV

NEGATIVO

ZIKA PROVÁVEL

POSITIVO

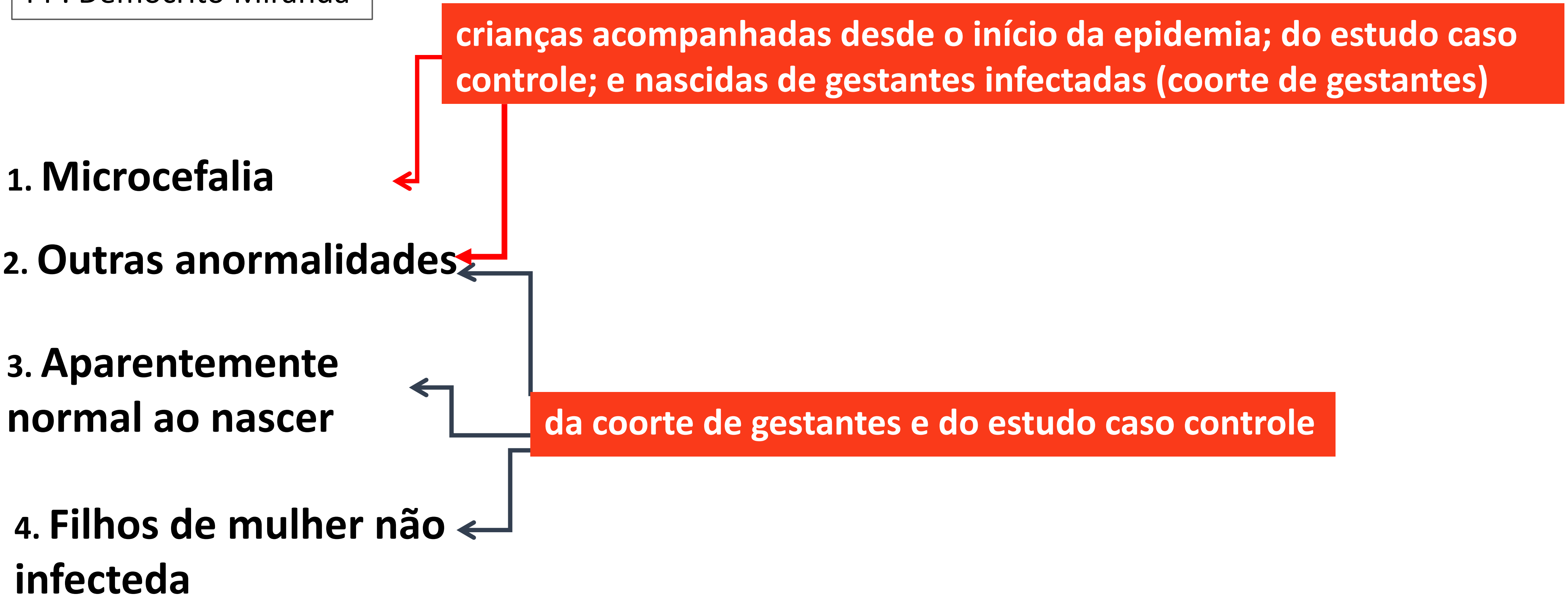
---

*Protocol harmonization meeting of Brazilian and Latin American researchers with the support of OPAS/WHO was held in Recife, Brazil, March 2016

MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

Coorte de gestantes com exantema → Coorte de crianças → Da descrição da microcefalia ao espectro complete da SZC ao Nascimento e depois

PP: Demócrito Miranda

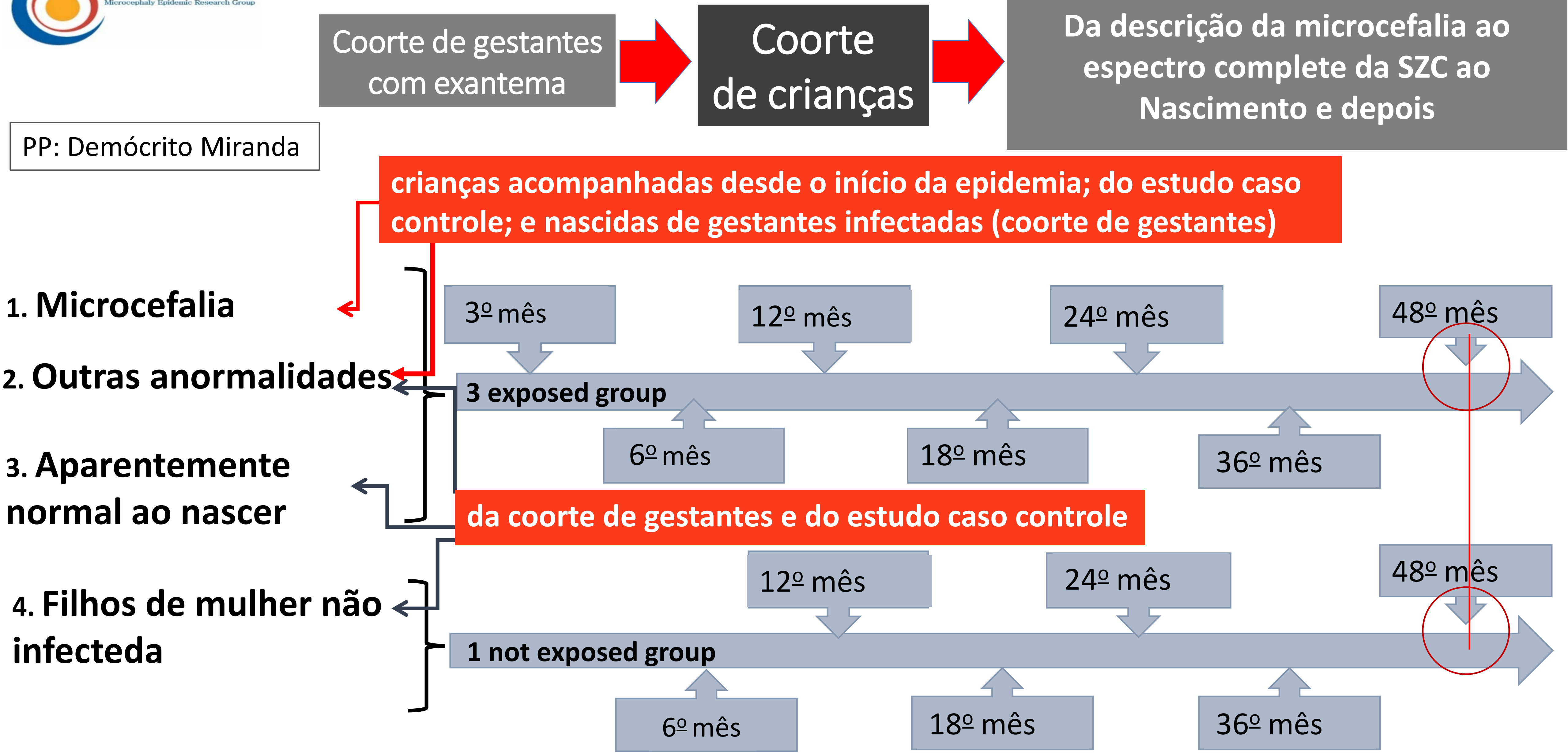


crianças acompanhadas desde o início da epidemia; do estudo caso controle; e nascidas de gestantes infectadas (coorte de gestantes)

1. **Microcefalia**
2. **Outras anormalidades**
3. **Aparentemente normal ao nascer**
4. **Filhos de mulher não infecteda**

da coorte de gestantes e do estudo caso controle

MERG
Microcephaly Epidemic Research Group



Coorte de gestantes com exantema → Coorte de crianças → Da descrição da microcefalia ao espectro complete da SZC ao Nascimento e depois

PP: Demócrito Miranda

crianças acompanhadas desde o início da epidemia; do estudo caso controle; e nascidas de gestantes infectadas (coorte de gestantes)

1. **Microcefalia**

2. **Outras anormalidades**

3. **Aparentemente normal ao nascer**

4. **Filhos de mulher não infecteda**

3º mês
12º mês
24º mês
48º mês
3 exposed group
6º mês
18º mês
36º mês

da coorte de gestantes e do estudo caso controle

12º mês
24º mês
48º mês
1 not exposed group
6º mês
18º mês
36º mês

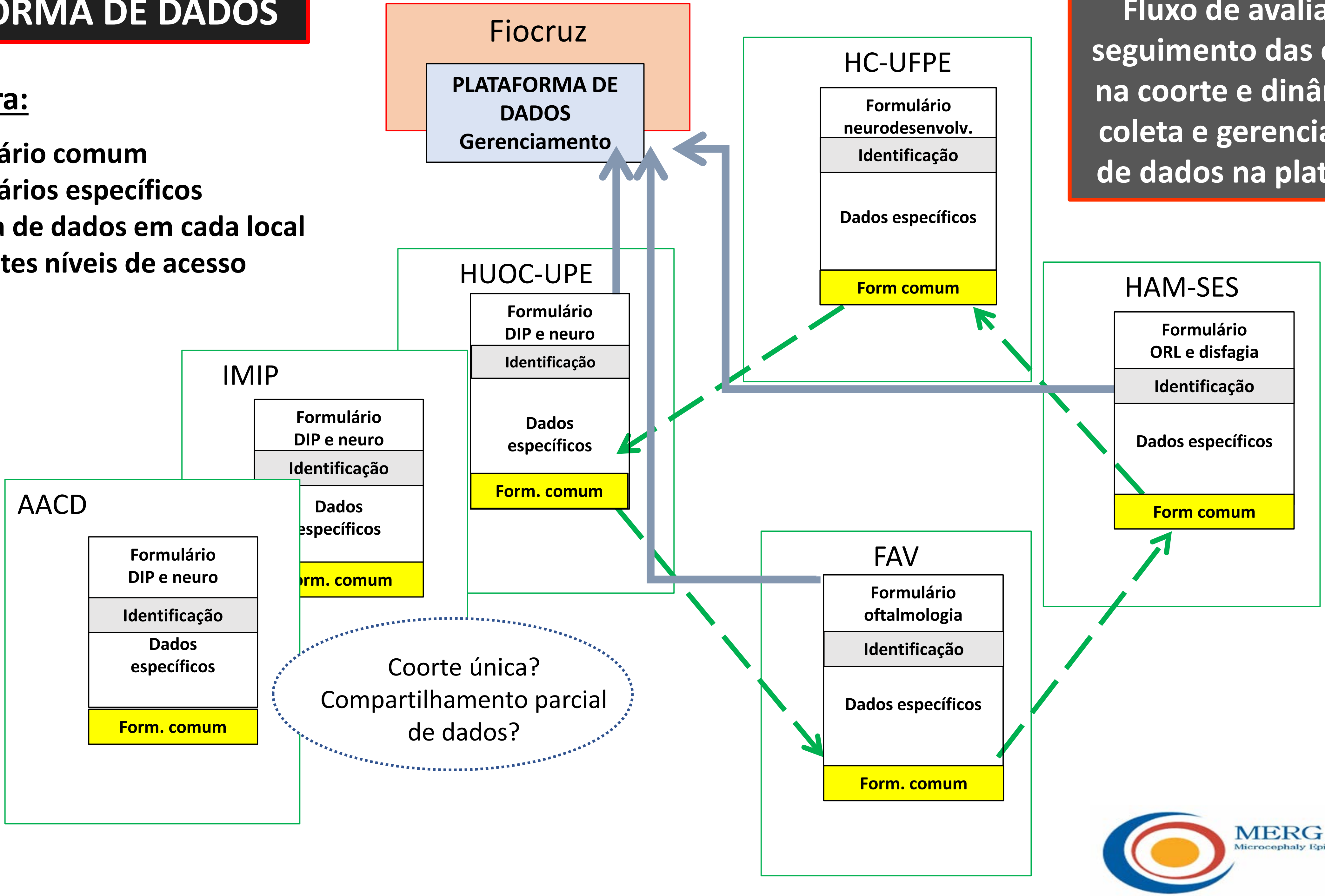
Principais desfechos: **evolução do perímetro cefálico, distúrbios clínicos e neurológicos, neurodesenvolvimento, epilepsia, deficiência visual e auditiva, letalidade.**

PLATAFORMA DE DADOS

Fluxo de avaliação e seguimento das crianças na coorte e dinâmica da coleta e gerenciamento de dados na plataforma

Estrutura:

- **Formulário comum**
- **Formulários específicos**
- **Entrada de dados em cada local**
- **Diferentes níveis de acesso**



Fiocruz

PLATAFORMA DE DADOS Gerenciamento

HC-UFPE

Formulário neurodesenvolv.

Identificação

Dados específicos

Form comum

HUOC-UPE

Formulário DIP e neuro

Identificação

Dados específicos

Form. comum

IMIP

Formulário DIP e neuro

Identificação

Dados specíficos

rm. comum

AACD

Formulário DIP e neuro

Identificação

Dados específicos

Form. comum

HAM-SES

Formulário ORL e disfagia

Identificação

Dados específicos

Form comum

FAV

Formulário oftalmologia

Identificação

Dados específicos

Form. comum

Coorte única?
Compartilhamento parcial de dados?

MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

Outros projetos em andamento:

- Para estimar o impacto social e econômicos de ter uma criança com SZC na vida das mulheres e da família (subsistência, ocupação, saúde mental, necessidades do serviço de saúde) e para os serviços públicos:

Avaliação qualitativa do impacto nas famílias afetadas;

Avaliação econômica do impacto para famílias e serviços públicos.

SVS
Secretaria de Vigilância em Saúde
DECIT
Departamento de Ciência e Tecnologia
CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CAPES
Preparedness Latin American Network
ZikaPLAN

Conclusões

- As consequências da microcefalia são graves e a evolução é muito ruim. O resto do iceberg e o risco para SZC ainda são desconhecidos
- A proporção de assintomáticos ao nascimento que evoluem para sintomáticos também ainda é desconhecida
- Não há tratamento adequado, apenas de reabilitação
- A literatura atual sobre o SZC deve ser interpretada com cautela dado o predomínio de casos graves - uma definição ampla deve ser incorporada
- Um acompanhamento completo e avaliação rotineira do desenvolvimento é essencial para ajudar a identificar os resultados futuros e encaminhar ao suporte apropriado

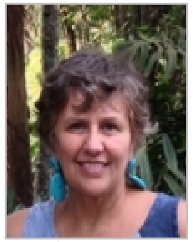
MERG
Microcephaly Epidemic Research Group

Parceiros

demofilho@gmail.com

http://www.cpqam.fiocruz.br/merg/

Celina Martelli


Laura Rodrigues

Ricardo Ximenes

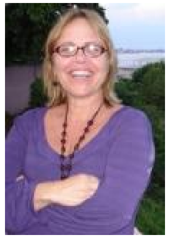
Thalia Araujo

Ernesto Marques

Fátima Militão

Marli Tenório

Wayner Souza


Cynthia Braga

Enrique Vasquez

Rafael Dhalia

Sinval Brandão

Angela Rocha
Camila Ventura
Carmen Dhalia
Danielle Oliveira
Durce Carvalho
Fabiana Pastich
George Dimech
Helena Pinto
Liana Ventura
Luciana Albuquerque
Mariana Leal
Paula Sobral
Priscila Castanha
Regina Ramos
Sophie Eickmann
Ulisses Montarroyos
Vanessa van der Linden

UPE UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

SECRETARIA DE SAÚDE GOVERNO DO ESTADO Pernambuco

VIRTUS IMPAVIDA

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

IMIP
Instituto de Medicina Integral
Professor Fernando Figueira

FAV
Fundação Altino Ventura

AACD

LONDON SCHOOL of HYGIENE &TROPICAL MEDICINE

Laura Rodrigues
Hannah Kuper
Loveday Penn-Kekana

University of Pittsburgh

Ernesto Marques