



Microcefalia e alterações do sistema nervoso central relacionadas à infecção congênita pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas no estado do Rio de Janeiro: estudo transversal, 2015 a 2017

Claudia Caminha Escosteguy,¹ Renata Escosteguy Medronho,² Renata Coelho Rodrigues,² Lucas Dalsenter Romano da Silva,² Bruna Andrade de Oliveira,² Fernanda Beatriz Machado,² Yuri Sousa Costa,² Silvia Cristina de Carvalho Cardoso,³ Antonio José Ledo Alves da Cunha² e Roberto de Andrade Medronho⁴

Como citar

Escosteguy CC, Escosteguy Medronho R, Rodrigues RC, da Silva LDR, de Oliveira BA, Machado FB, et al. Microcefalia e alterações do sistema nervoso central relacionadas à infecção congênita pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas no estado do Rio de Janeiro: estudo transversal, 2015 a 2017. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e151. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.151>

RESUMO

Objetivo. Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos confirmados de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) relacionadas a infecção congênita pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas no estado do Rio de Janeiro no período de novembro de 2015 a julho de 2017.

Métodos. Realizou-se um estudo transversal de 298 casos (conforme definição do Ministério da Saúde) notificados à Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro no período estudado. Analisaram-se variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas, radiológicas e laboratoriais, com análise estatística descritiva bivariada e múltipla por regressão logística para estudo de fatores associados ao óbito.

Resultados. A idade mediana das mães foi 24 anos; 30,9% relataram febre, e 64,8%, exantema à gestação. A mediana do perímetro cefálico ao nascer foi 29 cm e a do peso foi 2 635 g. O diagnóstico etiológico foi de Zika congênita em 46,0%; de sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e vírus herpes simplex (STORCH) em 13,8%, com predomínio da sífilis; e de agente infeccioso não definido em 40,3%. Alterações do SNC diferentes de microcefalia foram descritas em 88,3%, predominando calcificações cerebrais, ventriculomegalia e atrofia cerebral. A letalidade total foi 7,0%, sendo 19,0% nos casos de Zika confirmada laboratorialmente e 22,2% nos de toxoplasmose. Na análise múltipla, o peso ao nascer foi o principal preditor de óbito.

Conclusões. Apesar da epidemia de Zika, 13,8% dos casos foram por STORCH. A letalidade e a elevada ocorrência de malformações neurológicas além da microcefalia mostram a gravidade da infecção, com impacto nas famílias e no sistema de saúde.

Palavras-chave

Zika virus; microcefalia; anormalidades congênitas; epidemias; epidemiologia; Brasil.

¹ Hospital Federal dos Servidores do Estado, Serviço de Epidemiologia, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Faculdade de Medicina, Instituto de Estudos em Saúde, Rio de Janeiro (RJ), Brasil. ✉ Roberto de Andrade Medronho, robertoamedronho@gmail.com



O Zika (ZIKV), um vírus RNA, do gênero Flavivírus, família Flaviviridae, tem infecção assintomática em cerca de 80% dos humanos infectados. Historicamente, os relatos eram limitados a casos esporádicos na África e Ásia; no entanto, a emergência no Brasil e o reconhecimento de manifestações clínicas mais graves, incluindo a síndrome de Guillain-Barré em adultos e a microcefalia em conceptos, modificaram esse cenário (1). No Brasil, o primeiro relato de transmissão autóctone do ZIKV ocorreu em abril de 2015 (2). Posteriormente, o vírus foi detectado em diversas unidades da federação. Análises filogenéticas e de relógio molecular sugerem que a introdução do ZIKV nas Américas ocorreu entre maio e dezembro de 2013 e que existe semelhança com o genótipo asiático (3). A sua rápida propagação pelo mundo, inclusive na América Latina e no Caribe, fez com que a infecção fosse considerada uma doença emergente (4). Ressalta-se que o ZIKV está se espalhando globalmente de maneira semelhante a outras arboviroses, como dengue e Chikungunya (5).

Até 2015, as infecções mais frequentemente relacionadas às anomalias congênitas no Brasil eram a sífilis, a toxoplasmose, a rubéola e as infecções pelo citomegalovírus e pelo vírus herpes simplex, compondo o acrônimo STORCH. Entretanto, em 23 de outubro de 2015, o Brasil relatou à Organização Mundial da Saúde (OMS) um aumento não usual de casos de microcefalia na região Nordeste (6-8), que foi associado à infecção pelo ZIKV durante a gestação. Posteriormente, foi reconhecida a relação causal entre essa infecção na gestante e a ocorrência de anomalias congênitas no concepto (9-11). Estudos experimentais revelaram que o ZIKV provoca graves complicações nas células relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) (12, 13). A partir da epidemia do ZIKV, alguns autores têm discutido a inclusão desse vírus no grupo STORCH (14, 15).

O objetivo deste estudo é descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos confirmados de microcefalia e/ou alterações do SNC relacionadas a infecção congênita pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas no estado do Rio de Janeiro no período de novembro de 2015 a julho de 2017.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal de 298 casos confirmados de microcefalia e/ou alterações do SNC associados a infecção congênita segundo critérios de definição de caso do Ministério da Saúde (16). Os casos foram notificados à Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) de novembro de 2015 a julho de 2017, tendo sido selecionados a partir de 1 017 notificações registradas em banco de dados cedido pela SES-RJ, elaborado a partir do Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP) desenvolvido pelo Ministério da Saúde em resposta à ocorrência de microcefalia (8, 16). Neste estudo, para as notificações até março de 2016, o ponto de corte adotado para microcefalia foi perímetro cefálico ao nascer (a termo) menor ou igual a 32 cm para ambos os sexos. Posteriormente, adotou-se perímetro cefálico ao nascer (a termo) menor ou igual a 31,5 cm para meninas e menor ou igual a 31,9 cm para meninos. O banco continha 262 casos confirmados, 403 descartados e 352 em investigação. Após revisão, 36 casos em investigação que preenchem critérios de caso confirmado foram reclassificados a partir da análise das variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais. Chegou-se, assim, ao total de 298 casos deste estudo.

Analisaram-se variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas, radiológicas e laboratoriais. As alterações radiológicas

foram classificadas a partir da descrição dos resultados de imagem no banco original. A classificação etiológica considerou: confirmação laboratorial – diagnóstico laboratorial específico e conclusivo para Zika ou STORCH em amostras do recém-nascido ou da mãe; caso provável de infecção congênita pelo ZIKV – caso em que a mãe teve exantema na gravidez e o concepto apresentou alterações sugestivas de infecção congênita por qualquer método de imagem, além de exames laboratoriais negativos para STORCH em amostras do recém-nascido ou da mãe (critério clínico-epidemiológico); e confirmação por critério de imagem sugestivo de infecção congênita do SNC sem agente etiológico definido (16). Para o ZIKV, utilizou-se a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real, realizada em laboratórios de referência do Sistema Único de Saúde (SUS) (16). Inicialmente, usaram-se os protocolos do kit Bio-Manguinhos com extração manual por kit Qiagen e detecção em ABI Applied, protocolo Lanciotti; posteriormente, foram utilizados os kits da Roche com extração automática MagNA Pure System 96 e detecção automática Light Cycler 480 Roche.

Os resultados foram apresentados na forma de frequência absoluta e relativa. Para a análise descritiva bivariada e múltipla por regressão logística dos fatores associados ao óbito, utilizaram-se a razão de chances (*odds ratio*, OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Na análise bivariada, utilizaram-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas, e o teste de Mann-Whitney para as contínuas. Considerou-se estatisticamente significativo o valor de $P < 0,05$. Para a regressão logística, foram incluídas as variáveis que apresentaram associação com o óbito na análise bivariada prévia, com $P < 0,10$, e aquelas consideradas de importância clínica. A análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Rio de Janeiro (UFRJ) (parecer 2.595.808, de 29 de abril de 2018), com dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por empregar base de dados secundários, garantindo o anonimato e sigilo das informações.

RESULTADOS

Dos 298 casos, 49 (16,4%) foram notificados em 2015, 239 (80,2%) em 2016 e 10 (3,4%) em 2017. Houve relato de gravidez dupla em quatro casos; em uma, ambos os conceptos foram incluídos no estudo. A tabela 1 mostra que a idade materna variou de 13 a 44 anos. Houve predomínio de raça/cor de pele parda ou negra; 92 (30,9%) mães relataram febre; e 193 (64,8%) relataram exantema à gestação, com predomínio no 1º trimestre.

A detecção de microcefalia ou alteração do SNC foi intrauterina em 159 (53,4%) casos. A idade gestacional na detecção da alteração variou de 13 a 41 semanas (mediana = 35 semanas). Entre os conceptos, 146 (49,7%) eram do sexo feminino. A maioria dos recém-nascidos foram a termo. O perímetro cefálico ao nascer variou de 20 a 47 cm (mediana = 29 cm; percentil 75 = 30,5 cm). Em 12 (4,4%) casos, o perímetro cefálico foi maior que 33 cm.

A classificação final da etiologia foi Zika congênita em 137 casos (46,0%), por critério laboratorial em 42 casos e clínico-epidemiológico (que incluiu imagem, STORCH negativo e exantema na gestação) em 95 casos. Em 41 (13,8%), houve confirmação laboratorial de infecção congênita por STORCH, sendo sífilis a mais frequente (tabela 1). Em 120 casos (40,3%),

TABELA 1. Variáveis maternas, da gestação e do nascimento nos 298 casos confirmados de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central associadas a infecção congênita, Rio de Janeiro, Brasil, novembro de 2015 a julho de 2017

Variáveis	Mediana (mínimo-máximo); f (%)
Idade materna (anos)	
Mediana (mínimo-máximo); n = 284 ^a	24 (13-44)
Raça/cor de pele; n = 211 ^a	
Parda	96/211 (45,5%)
Branca	78/211 (37,0%)
Negra	33/211 (15,6%)
Amarela	3/211 (1,4%)
Indígena	1/211 (0,5%)
Febre na gestação	
Sim	92/298 (30,9%)
Não	166/298 (55,7%)
Não sabe	40/298 (13,4%)
Exantema na gestação	
1º trimestre	150/298 (50,3%)
2º trimestre	27/298 (9,1%)
3º trimestre	9/298 (3,0%)
Sim, mas não lembra quando	7/298 (2,3%)
Não apresentou	97 (32,6%)
Não sabe	8 (2,7%)
Momento de detecção da malformação	
Intrauterino	159/298 (53,4%)
Pós-parto	139 /298 (46,6%)
Idade gestacional na detecção da malformação (semanas)	
Mediana (mínimo-máximo); n = 270 ^a	35 (13-41)
Sexo do concepto (feto/recém-nascido); n = 294 ^a	
Feminino	146 (49,7%)
Masculino	141 (48,0%)
Indeterminado	7 (2,4%)
Classificação do recém-nascido; n = 287 ^a	
A termo	225/287 (78,4%)
Pré-termo	54/287 (18,8%)
Não se aplica (8 óbitos fetais)	8/287 (2,8%)
Peso ao nascer (gramas)	
Mediana (mínimo-máximo); n = 269 ^a	2 635 (515-4.858)
Comprimento ao nascer (cm)	
Mediana (mínimo-máximo); n = 235 ^a	46 (24-55)
Perímetro cefálico ao nascer (cm)	
Mediana (mínimo-máximo); n = 270 ^a	29 (20-47)
Etiologia da infecção congênita	
Zika confirmada laboratorialmente	42/298 (14,1%)
Zika provável	95/298 (31,9%)
Sífilis	17/298 (5,7%)
Citomegalovirose	9/298 (3,0%)
Toxoplasmose	9/298 (3,0%)
Herpes simplex	6/298 (2,0%)
Agente não definido	120/298 (40,3%)
Evolução no encerramento da investigação epidemiológica	
Óbito fetal	8/298 (2,7%)
Óbito não fetal	13/298 (4,4%)
Não óbito	277/298 (93,0%)

^a Total após exclusão dos ignorados.

incluindo os dois gemelares, a classificação foi de infecção congênita com agente etiológico não definido (16). Desses 120, a investigação de STORCH foi negativa em 106 (88,3%) e não realizada ou ignorada em 14 (11,7%); em 100 (83,3%), o exame para ZIKV não foi realizado. Houve 21 óbitos (letalidade total de 7,0%), sendo oito fetais. A letalidade nos 290 recém-nascidos foi 4,5%; a sobrevida até o óbito, nesses casos, variou de 1 a 557 dias (mediana = 105 dias).

Em 208 casos (69,8%), havia informação sobre ultrassonografia no pré-natal. Nos 290 recém-nascidos, foi realizada ultrassonografia transfontanela em 181 (62,4%), tomografia computadorizada em 170 (58,6%) e ressonância nuclear magnética em 82 (28,3%). Considerando a combinação de pelo menos um exame de imagem durante o pré-natal ou após o nascimento, houve critérios sugestivos de infecção congênita do SNC em 288 casos (96,6%); em seis (2,0%), o exame foi considerado alterado sem preencher critérios sugestivos de infecção; em três (0,3%), não havia alterações do SNC; e, em um caso (0,3%), o exame foi ignorado.

Segundo a tabela 2, 272 casos (91,6% do total de 297, após exclusão de um caso ignorado) apresentaram microcefalia, na maioria das vezes associada a outras alterações do SNC. Dos 266 casos com exames de imagem, as alterações neurológicas predominantes foram calcificações do SNC em 199 (74,8%), ventriculomegalia em 193 (72,6%) e atrofia cerebral em 106 (39,8%). Os 68 casos com “outras alterações do SNC” representaram

TABELA 2. Alteração congênita notificada, alterações neurológicas nos exames de imagem e outras alterações congênitas em 298 casos confirmados de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central, Rio de Janeiro, Brasil, novembro de 2015 a julho de 2017

Alteração congênita	f (%)
Classificação (n = 297 ^a)	
Microcefalia com outras alterações do SNC ^b	206/297 (69,4%)
Microcefalia isolada	35/297 (11,8%)
Microcefalia com outras alterações do SNC ^b e outras alterações congênitas	31/297 (10,4%)
Alterações do SNC ^b sem microcefalia	23/297 (7,7%)
Alterações do SNC ^b sem microcefalia e com outras alterações congênitas	2/297 (0,7%)
Alterações neurológicas em exames de imagem (n = 266 ^a)	
Calcificações do SNC ^b	199/266 (74,8%)
Ventriculomegalia	193/266 (72,6%)
Atrofia cerebral	106/266 (39,8%)
Lisencefalia	74/266 (27,8%)
Disgenesia do corpo caloso	52/266 (19,5%)
Alterações cerebelares	39/266 (14,7%)
Hidrocefalia	36/266 (13,5%)
Outras alterações do SNC ^b	68/266 (22,8%)
Outras alterações congênitas	
Artrogripose	19/298 (6,4%)
Pé torto	11/298 (3,7%)
Alterações do nervo óptico	9/298 (3,0%)
Alterações cardíacas	5/298 (1,7%)
Hidropsia fetal	3/298 (1,0%)

^a Total após exclusão dos ignorados.

^b SNC: sistema nervoso central.

um conjunto variado, destacando-se outras alterações de fossa posterior (13; 19,1%), colpocefalia (12; 17,6%), aplainamento/simplificação de sulcos/giros (7; 10,3%), megacisterna magna (6; 8,8%), polimicrogiria (5; 7,4%) e hemorragia do SNC (5; 7,4%). Em 80 (30,1%) dos 266 casos com exames de imagem, descreveram-se pelo menos três alterações combinadas. Do total de 298 casos, houve alterações osteomusculares (artrogripose e pé torto) em 30 (10,1%) e alterações do nervo óptico em nove (3,0%). Houve relato de polidramnia em três (1,0%), e de oligodramnia em um caso (0,3%).

A tabela 3 apresenta a distribuição de algumas variáveis segundo a etiologia em casos nos quais houve diferença significativa ou relevância epidemiológica em pelo menos alguns estratos. Não houve diferença significativa na distribuição de raça/cor de pele materna, sexo dos conceptos, peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer e detecção intrauterina ou pós-parto. O percentual de prematuridade foi maior nos casos de toxoplasmose e de agente etiológico não definido, embora sem significância estatística.

No geral, as alterações do SNC nos exames de imagem nos casos de Zika foram mais frequentes do que nas demais etiologias. Considerando os 116 casos de Zika laboratoriais e prováveis, foram detectadas calcificações em 98 casos (84,5%), ventriculomegalia em 88 (75,9%), atrofia cerebral em 48 (41,4%), lisencefalia em 36 (31,0%), disgenesia do corpo caloso em 20 (17,2%), alterações cerebelares em 23 (19,8%) e hidrocefalia

em 16 (13,8%). Quanto às calcificações do SNC, os percentuais foram maiores na toxoplasmose (88,9%) e citomegalovirose (87,5%). Os casos de sífilis apresentaram menores percentuais de disgenesia de corpo caloso e alterações cerebelares. Ocorreu ventriculomegalia em mais de dois terços dos casos para todas as etiologias, exceto citomegalovirose. Relatou-se hidrocefalia em cerca de 15% dos casos de Zika e de agente não definido, percentuais maiores do que nas demais infecções, ainda que sem significância estatística.

A letalidade nos casos de Zika laboratorialmente confirmados foi significativamente maior (19,0%) do que em qualquer outra etiologia exceto toxoplasmose, a qual apresentou letalidade ainda mais elevada (22,9%). Considerando os casos de Zika provável e os casos confirmados laboratorialmente, a letalidade foi de 8,0% (11/137); a letalidade pós-nascimento nos casos de Zika confirmados laboratorialmente foi de 8,1% (3/37). Não houve óbitos nos casos de citomegalovirose e herpes.

Segundo a tabela 4, a mediana da idade materna foi maior nos óbitos em relação aos demais casos (28 vs. 24 anos), embora sem significância estatística. A mediana da idade gestacional na detecção da malformação foi em torno de 2 semanas menor nos casos que evoluíram a óbito em relação aos demais, e a mediana do peso ao nascer foi significativamente menor nos óbitos (2 010 g vs. 2 650 g). Não houve diferença na distribuição do perímetro cefálico e do comprimento ao nascer segundo desfecho.

TABELA 3. Distribuição dos casos confirmados de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central associadas a infecção congênita segundo etiologia e algumas variáveis, Rio de Janeiro, Brasil, novembro de 2015 a julho de 2017

Variável	Zika laboratorial	Zika provável	Citomegalovirose	Herpes simplex	Sífilis	Toxoplasmose	Agente não definido	P ^a
Contínuas: mediana (mínimo-máximo)								
Idade materna (anos); n = 284 ^b	28 (13-41)	24,5 (15-44)	21 (17-31)	24 (16-33)	20 (16-33)	27 (18-35)	24 (15-42)	0,032
Idade gestacional na detecção (sem); n = 270 ^b	30 (16-39)	35 (20-41)	33,5 (20-40)	36 (34-39)	37,5 (24-40)	37 (22-39)	35,5 (13-41)	0,008
Perímetro cefálico ao nascer (cm); n = 270 ^b	30 (22,5-35,5)	29 (24-33,5)	29,8 (27-31)	28,5 (25-31,5)	29,5 (26-31,5)	31,3 (28-34)	29 (20-47)	0,202
Categóricas: f (%)								
Febre na gestação	19/42 (45,2%)	29/95 (30,5%)	6/9 (66,7%)	2/6 (33,3%)	3/17 (17,6%)	3/9 (33,3%)	30/120 (25,0%)	0,046
Exantema na gestação	36/42 (85,7%)	95/95 (100,0%)	6/9 (66,7%)	2/6 (33,3%)	7/17 (41,2%)	6/9 (66,7%)	41/120 (34,2%)	0,000
Recém-nascido prematuro	7/37 (18,9%)	17/91 (18,7%)	1/9 (11,9%)	1/6 (16,7%)	0/17 (0%)	2/8 (25,0%)	26/111 (23,4%)	0,073
Alterações do SNC ^c sem microcefalia; n = 297 ^b	7/41 (17,1%) ^b	2/95 (2,1%)	0/9 (0%)	0/6 (0%)	1/17 (5,9%)	4/9 (44,4%)	10/120 (8,3%)	0,000
Alterações de imagem; n = 266 ^b								
Calcificações do SNC ^c	28/33 (84,8%)	70/83 (84,3%)	7/8 (87,5%)	2/6 (33,3%)	9/17 (52,9%)	8/9 (88,9%)	75/110 (68,2%)	0,003
Ventriculomegalia	26/33 (78,8%)	62/83 (74,7%)	3/8 (37,5%)	4/6 (66,7%)	12/17 (70,6%)	6/9 (66,7%)	80/110 (72,7%)	0,416
Atrofia cerebral	13/33 (39,4%)	35/83 (42,2%)	3/8 (37,5%)	3/6 (50,0%)	5/17 (29,4%)	0/9 (0%)	47/110 (42,7%)	0,148
Lisencefalia	6/33 (18,2%)	30/83 (36,1%)	2/8 (25,0%)	1/6 (16,7%)	4/17 (23,5%)	1/9 (11,1%)	30/110 (27,3%)	0,399
Disgenesia corpo caloso	7/33 (21,2%)	13/83 (15,7%)	2/8 (25,0%)	1/6 (16,7%)	0/17 (0%)	1/9 (11,1%)	28/110 (25,5%)	0,237
Alterações cerebelares	7/33 (21,2%)	16/83 (19,3%)	0/8 (0%)	0/6 (0%)	0/17 (0%)	0/9 (0%)	16/110 (14,5%)	0,151
Hidrocefalia	5/33 (15,2%)	11/83 (13,3%)	0/8 (0%)	0/6 (0%)	1/17 (5,9%)	1/9 (11,1%)	18/110 (16,4%)	0,688
Artrogripose/pé torto	9/42 (21,4%)	7/95 (7,4%)	0/9 (0%)	1/6 (16,7%)	1/17 (5,9%)	0/9 (0%)	12/120 (10,0%)	0,153
Óbito								
Fetal	5/42 (11,9%)	1/95 (1,1%)	0/9 (0%)	0/6 (0%)	0/17 (0%)	1/9 (11,1%)	1/120 (0,8%)	0,003
Total	8/42 (19,0%)	3/95 (3,2%)	0/9 (0%)	0/6 (0%)	1/17 (5,9%)	2/9 (22,2%)	7/120 (5,8%)	0,014

^a Teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas; teste do qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas.

^b Total após exclusão dos ignorados.

^c SNC: sistema nervoso central.

TABELA 4. Evolução dos casos confirmados de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central associadas a infecção congênita segundo algumas variáveis, Rio de Janeiro, Brasil, novembro de 2015 a julho de 2017

Variável	Óbito	Não óbito	P
Variáveis contínuas: mediana (mínimo-máximo)			
Idade materna (anos; n = 284 ^a)	28 (13-39)	24 (15-44)	0,284 ^b
Idade gestacional na detecção (semanas; n = 270 ^a)	33,5 (20-37)	35 (13-41)	0,000 ^b
Perímetro cefálico ao nascer (cm; n = 270 ^a)	29,5 (25,0-33,0)	29 (20,0-47,0)	0,998 ^b
Peso ao nascer (gramas; n = 269 ^a)	2 010 (1580-2856)	2 650 (515-4858)	0,000 ^b
Variáveis categóricas			
Sexo (n = 294 ^a)	f (%)	f (%)	0,000 ^c
Feminino	8/146 (5,5%)	138/146 (94,5%)	
Masculino	6/141 (4,3%)	135/141 (95,7%)	
Indeterminado	7/7 (100,0%)	0/7 (0%)	
Recém-nascido (n = 279 ^a)			0,014 ^d
Prematuro	6/54 (11,1%)	48/54 (88,9%)	
A termo	6/225 (2,7%)	219/225 (97,3%)	
Microcefalia isolada (n = 297 ^a)			0,145 ^d
Sim	0/35 (0%)	35/35 (100,0%)	
Não	20/262 (7,6%)	242/262 (92,4%)	
Ventriculomegalia (n = 266 ^a)			0,047 ^d
Sim	16/193 (8,3%)	177/193 (91,7%)	
Não	1/73 (1,4%)	72/73 (98,5%)	
Atrofia cerebral (n = 266 ^a)			0,003 ^d
Sim	1/106 (0,9%)	105/106 (99,1%)	
Não	16/160 (10,0%)	144/160 (90,0%)	
Disgenesia de corpo caloso (n = 266 ^a)			0,051 ^d
Sim	0/52 (0%)	52/52 (100,0%)	
Não	17/214 (7,9%)	197/214 (92,1%)	
Artrogripose/pé torto			0,002 ^d
Sim	7/30 (23,3%)	23/30 (76,7%)	
Não	14/268 (5,2%)	254/268 (94,8%)	

^a Total após exclusão dos ignorados.^b Teste de Mann-Whitney.^c Teste do qui-quadrado de Pearson.^d Teste exato de Fisher.

Não houve diferença significativa na letalidade masculina e feminina; os casos de sexo indeterminado corresponderam a óbitos fetais. A letalidade nos recém-nascidos prematuros foi significativamente maior do que nos nascidos a termo (OR = 4,563; IC95%: 1,411 a 14,758). Embora sem significância estatística, os 35 casos com microcefalia isolada não apresentaram óbitos. Com relação às alterações de imagem, houve associação significativa entre maior letalidade e ventriculomegalia (OR = 6,509; IC95%: 0,847 a 49,995) e menor letalidade para atrofia cerebral e disgenesia do corpo caloso. Para as demais alterações radiológicas, não houve associação significativa com a letalidade. A presença de alterações osteomusculares (artrogripose/pé torto) associou-se a uma letalidade significativamente maior (OR = 5,522; IC95%: 2,056 a 15,050). Entre os quatro casos com alterações cardíacas, houve um óbito (25%), sem significância estatística. Não foi observada associação significativa entre óbito do conceito/recém-nascido e as variáveis febre na gestação, exantema na gestação e detecção intrauterina ou pós-parto da malformação.

A análise múltipla por regressão logística dos fatores associados ao óbito considerou modelos a partir da idade materna, da semana gestacional da detecção da malformação, da etiologia, das alterações de imagem neurológicas e do peso ao nascer. Em

modelo final com concordância de 95,3% e R² (Cox-Snell) de 0,117, apenas o peso ao nascer manteve associação significativa independente com o óbito. Cada aumento de 100 g do peso ao nascer reduziu a chance de óbito em 13,1% (OR = 0,869; IC95%: 0,791 a 0,954).

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos publicados sobre Zika congênita aborda casos de microcefalia e/ou alterações do SNC congênitas de etiologia infecciosa ocorridos em estados do Nordeste brasileiro (11, 17-23); em dois estudos de base nacional, de 76,3% a 88,1% dos casos são dessa região (24, 25). Assim, apesar das limitações, que incluem a qualidade da informação oriunda da vigilância epidemiológica, sobretudo no contexto de um agravo inusitado e de atualizações dos protocolos, o presente estudo contribui para o conhecimento do perfil do agravo em um estado da região Sudeste, com perfil socioeconômico diferente daquele dos outros estudos. Além disso, aborda o diagnóstico diferencial de outras etiologias infecciosas no contexto da epidemia de Zika e contribui para o estudo dos óbitos.

Neste estudo, todos os casos foram confirmados como microcefalia ou alterações do SNC associadas a infecção congênita,

sendo 46,0% por Zika, 13,8% por STORCH e 40,3% por agente não definido. A literatura mostra estudos heterogêneos quanto aos critérios de definição e inclusão de casos. Frequentemente, a seleção parte da suspeita de microcefalia durante a epidemia, assumindo etiologia infecciosa não necessariamente com confirmação laboratorial e aplicando os critérios do Ministério da Saúde, os quais sofreram alterações ao longo do tempo. A variação dos resultados pode relacionar-se à definição de caso e à proporção de casos laboratorialmente confirmados e presumidos a partir de exames de imagem, critérios de inclusão e exclusão e viés de classificação, entre outros (11, 17-25).

Com relação às mães, a distribuição etária foi semelhante à de outros estudos (17, 19, 20, 22, 24). O predomínio da cor não branca já foi descrito em percentuais maiores (70% a 83,3%) (18, 20, 24) do que no presente estudo (63%). Quanto à febre na gestação, um estudo relatou percentual de 27,8% (20), próximo ao nosso. O relato de exantema na gestação variou de 27% a 95,7% (11, 17, 20-25), com predomínio no primeiro trimestre; uma exceção foi o primeiro estudo de caso-controle do estado de Pernambuco, que descreveu, entre os casos, 27% de exantema na gestação, sendo 51,5% no segundo trimestre (11).

O percentual de detecção intrauterina (53,4%) foi maior do que o relatado em um estudo sobre microcefalia anterior à epidemia de Zika, no qual 32% dos casos foram diagnosticados no pré-natal (26). Em Pernambuco, a porcentagem de diagnóstico intrauterino foi de 32,5% no início da epidemia (20).

O percentual de 78,4% de recém-nascidos a termo está dentro da variação descrita de 73% a 88,4% (11, 20, 22, 25). A mediana de peso ao nascer (2 635 g) foi semelhante à relatada (2 628 g) em um estudo de Pernambuco (20) e menor do que aquela de um estudo do Piauí (2 748 g) (17). A literatura relata um percentual de sexo feminino de 43,5% a 70% entre os casos (11, 18-22, 25), e dois estudos apresentaram percentuais próximos ao observado por nós – 51,3% (20) e 53,2% (25).

Estudos anteriores relataram uma mediana do perímetro cefálico ao nascer de 28 a 31 cm (17, 19-22). Em nosso estudo, 8,4% dos casos não tiveram registro de microcefalia. O perímetro cefálico normal ao nascer foi descrito em 13% dos casos de Zika presumível (21), 13,2% dos casos de Zika laboratorialmente confirmada (25), 18,8% dos casos confirmados e presumíveis (23) e 11,1% em um estudo colombiano (27). Segundo alguns autores, a presença de ventriculomegalia pode fazer com que o perímetro cefálico seja maior do que o esperado para o grau de atrofia cerebral de alguns casos (23); além disso, pode haver viés de medida (16).

A confirmação laboratorial para ZIKV varia de 12,6% a 46,5% (11, 18, 21, 23-25). Dois estudos de caso-controle relataram confirmação laboratorial de 35,2% (11) e 46,5% (18) entre os casos incluídos. Outro estudo envolvendo casos confirmados e presumíveis associados ao ZIKV descreveu 37,8% de confirmação laboratorial (23). Nosso estudo encontrou 30,7% de confirmados laboratoriais nos casos de Zika confirmada e provável (42/137). Outro estudo já referido, baseado em dados da vigilância (24), descreveu 15,6% de confirmação laboratorial para ZIKV entre os casos classificados como associados a infecção congênita e 5,4% para STORCH. Nosso estudo encontrou 14,1% de ZIKV laboratorial e 13,8% de STORCH.

Alguns estudos no contexto da epidemia de Zika relataram resultados reagentes para STORCH: sífilis – 3,6% a 7,5% (17, 20, 22); herpes – 2,5% (20) a 6,3% (17); citomegalovírus – 1,2 a 5,6% (17, 20, 22); toxoplasmose – 6,0% (22). Um estudo descreveu

coinfecção com STORCH em 6,5% dos casos laboratorialmente confirmados para ZIKV (24). Em estudo anterior à epidemia de Zika, 3,8% das microcefalias registradas tinham diagnóstico de STORCH, com predominância de citomegalovírus (42,9%), toxoplasmose (28,6%) e sífilis (23,9%), podendo haver coinfecção (26).

As alterações de imagem anteriormente relatadas no contexto da epidemia de Zika incluem calcificações cerebrais – 71% a 100% (17-19, 21, 23, 26); ventriculomegalia – 18,6% a 100% (17, 19, 21-23); atrofia cerebral – 54,7% a 100% (17, 21, 23, 26); lisencefalia – 11,6% a 27,9% (17, 22, 23); agenesia/disgenesia de corpo caloso – 5,3% a 100% (17, 22, 23); alterações cerebelares – 40% a 77,8% (18, 21, 23); alterações corticais – 89% a 97,8% (23, 25, 26); e hidrocefalia – 7,4% (17). A variação pode refletir o espectro de etiologia infecciosa e de gravidade dos casos e o método de imagem utilizado.

Um estudo com enfoque nas alterações de imagem em casos associados ao ZIKV (23) relatou maior frequência do que as nossas: calcificações – 100%; ventriculomegalia – 95,6%; atrofia cerebral – 100%; alterações de corpo caloso – 84,4%; e alterações cerebelares – 77,8%. Tal estudo comparou os casos confirmados laboratorialmente e os presumíveis, encontrando, nos confirmados, maior percentual de atrofia cerebral severa (70% vs. 39%), alterações do corpo caloso (94% vs. 78%) e alterações cerebelares (82% vs. 75%). No presente estudo, 21,4% dos casos de Zika confirmados laboratorialmente apresentaram alterações osteomusculares. Um estudo realizado em 2017 (22) relatou 13,3% de alterações osteomusculares, e um realizado em 2016 apresentou 20,2% de artrogirose (19).

A letalidade geral neste estudo foi de 7,0%; a letalidade após o nascimento foi de 4,5%. No estudo de França et al. (25), a letalidade nos nascidos vivos foi de 4,1%. Outro estudo relatou 3,6% de óbitos pós-nascimento em casos de microcefalia infecciosa e uma média de 26 dias até o óbito (22); contudo, a partir da mudança da definição de caso adotada pelo Ministério da Saúde, 23 dos 83 casos incluídos seriam descartados, e a letalidade aumentaria para 5%.

O critério de microcefalia adotado pelo Ministério da Saúde sofreu alterações ao longo do tempo. A definição inicial de caso era mais sensível e considerava um perímetro cefálico ao nascer (a termo) menor ou igual a 33 cm; depois, passou a 32 cm para ambos os sexos. Em março de 2016, uma definição padrão internacional foi adotada, alinhada à OMS (28): perímetro cefálico (a termo) menor ou igual a 31,5 cm para meninas e menor ou igual a 31,9 cm para meninos. Em 30 de agosto de 2016, a OMS recomendou como referência para as primeiras 24 a 48 horas de vida os parâmetros de InterGrowth para ambos os sexos, critério vigente no protocolo atual (29). A primeira versão do protocolo se referia apenas à microcefalia relacionada ao ZIKV; depois, passou a se referir a microcefalia e/ou alterações do SNC.

Neste estudo, 96,7% dos casos foram notificados de novembro de 2015 a dezembro de 2016, durante a vigência do protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do SNC (8, 16). O protocolo atual faz referência à síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV e aborda alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas a partir da gestação (29). Neste estudo, os casos classificados como Zika provável tinham como critério clínico-epidemiológico a presença de malformações neurológicas em exames de imagem, STORCH negativos e

exantema na gestação, sem resultado laboratorial para Zika. De acordo com o protocolo atual (29), caso ocorresse hoje, fora do período epidêmico, os casos seriam classificados como infecção congênita sem agente etiológico definido.

A confirmação laboratorial envolve diagnóstico laboratorial específico e conclusivo para Zika e STORCH em amostras do recém-nascido e/ou da mãe (16). A confirmação por imagem envolve alterações sugestivas de infecção congênita em ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, sem resultados laboratoriais. O Ministério da Saúde definiu, para fins de vigilância epidemiológica e triagem, parâmetros de imagem sugestivos de infecção congênita do SNC: em recém-nascidos, a presença de pelo menos um sinal maior (alterações ventriculares ou calcificações cerebrais) ou dois sinais menores (alterações de fossa posterior), independentemente do perímetro cefálico ou resultados laboratoriais (16).

Em geral, o percentual de informações ignoradas foi inferior ou próximo a 10%; percentuais maiores ocorreram para raça/cor de pele (29,2%), comprimento ao nascer (18,7%) e febre à gestação (13,4%). Um estudo a partir de dados da vigilância relatou percentual de “ignorado” próximo a 50% para exantema na gestação, 27% para perímetro cefálico ao nascer e 37,5% para resultados de exames de imagem (25). Com relação à classificação etiológica dos casos, 40,3% dos nossos casos foram confirmados por critério de imagem sem agente infeccioso definido. Elevados percentuais de confirmação da infecção por critério de imagem são relatados em outros estudos (24, 25), chegando a 70,7% (24), o que reflete as dificuldades operacionais para realização de exames tanto para Zika quanto para STORCH. O protocolo atual do Ministério da Saúde (29) explicita a relevância de ações integradas de vigilância e atenção à saúde visando à identificação de complicações relacionadas à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas desde o pré-natal e aborda a atenção à saúde da mulher de forma integral.

Os 298 casos incluídos neste estudo representaram 29,3% das 1 017 notificações do banco originalmente cedido pela SES-RJ. Além dos casos descartados, 31,1% permaneceram em investigação no momento do fechamento do banco. Percentuais elevados de casos em investigação (30,3% a 73,0%) foram relatados em diferentes estados (8, 24, 25). Apesar desses problemas, o SUS pode dar resposta efetiva à epidemia pelo ZIKV no Brasil e no Rio de Janeiro.

CONCLUSÕES

O estudo mostrou que, além dos casos de Zika (46,0%), houve 13,8% de casos de STORCH, destacando-se a sífilis, e que é necessário melhorar o diagnóstico etiológico (indefinido em 40,3%). A letalidade geral foi 7%, particularmente alta nos casos de Zika laboratorialmente confirmada e de toxoplasmose. O peso ao nascer foi a variável de maior impacto independente sobre a chance de óbito. A ocorrência de malformações neurológicas foi elevada, mostrando a gravidade da infecção e a complexidade do cuidado exigido por essas crianças, as quais deverão receber acompanhamento multiprofissional por toda a vida, com impacto para as famílias e para o sistema de saúde, independentemente da etiologia.

A epidemia de Zika, com suas repercussões no conceito, é um grave problema de saúde pública. No entanto, a ocorrência endêmica de infecção congênita pelo STORCH permanece um desafio a ser enfrentado e controlado. Finalmente, este estudo corrobora a relevância de um sistema de vigilância epidemiológica construído para fornecer respostas rápidas a agravos inusitados.

Contribuição dos autores. CCE participou da análise e interpretação dos resultados e redação do artigo. REM, RCR, LDRS, BAO, FBM, YSC e SCCC participaram da coleta e revisão dos dados e análise dos resultados. AJLAC contribuiu para a interpretação dos resultados e revisão crítica. RAM contribuiu em todas as fases do estudo, desde a concepção, coleta, sistematização, análise e interpretação dos resultados até a redação do artigo. Todos revisaram e aprovaram a versão a ser publicada.

Financiamento. FAPERJ e CNPq. Os autores declaram que não houve nenhuma interferência dessas agências em nenhuma etapa do estudo.

Conflitos de interesse. Nada declarado pelos autores.

Declaração. As opiniões expressas no manuscrito são de responsabilidade exclusiva dos autores e não refletem necessariamente a opinião ou política da RPSP/PAJPH ou da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

REFERÊNCIAS

1. Plourde AR, Bloch EM. A Literature Review of Zika Virus. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(7): 1185-92. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2207.151990>.
2. Zanluca C, Melo VCAD, Mosimann ALP, Santos GIVD, Santos CNDD, & Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):569-72.
3. Faria NR, Azevedo RSDS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science.* 2016;352(6283):345-9. doi: 10.1126/science.aaf5036. Epub 2016 Mar 24.
4. Rabaan AA, Bazzi AM, Al-Ahmed SH, Al-Ghaith MH, Al-Tawfiq JA. Overview of Zika infection, epidemiology, transmission and control measures. *J Infect Public Health.* 2017;10(2):141. doi: 10.1016/j.jiph.2016.05.007. Epub 2016 Jun 6.
5. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet.* 2015;386(9990):243-4.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 01/2015 - COES microcefalias. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional - ESPIN. Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/18/microcefalia-nota-informativa-17nov2015-c.pdf> Acessado em 13/09/2019.
7. World Health Organization. Epidemiological Alert: increase of microcephaly in the northeast of Brazil. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32285&lang=en. Acessado em 13/09/2019
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, da Semana Epidemiológica 45/2015 até a Semana Epidemiológica 02/2017. *Boletim Epidemiológico* 2017; volume 48(6):1-17. https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/27/2017_003.pdf. Acessado em 13/09/2019.

9. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, & Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects: Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016;374:1981-1987.
10. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321-34. doi: 10.1056/NEJMoa1602412.
11. de Araújo TVB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Souza WV, Montarroyos UR, de Melo APL, Valongueiro S, de Albuquerque MFP et al on behalf of investigators from the Microcephaly Epidemic Research Group, the Brazilian Ministry of Health, the Pan American Health Organization, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, and the State Health Department of Pernambuco. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):328-336. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30727-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30727-2). Epub 2017 Dec 11.
12. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 2016;534(7606):267-71. doi: 10.1038/nature18296. Epub 2016 Apr 10.
13. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimarães KP, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 2016;534(7606):267-71. doi: 10.1038/nature18296. Epub 2016 May 11.
14. Ford-Jones EL. An approach to the diagnosis of congenital infections. *Paediatrics & Child Health.* 1999;4:109-12 doi:10.1093/pch/4.2.109.
15. Mehrjardi MZ. Is Zika Virus an Emerging TORCH Agent? An Invited Commentary. *Virology: Research and Treatment.* 2017;8:1-3. <https://doi.org/10.1177/1178122X17708993>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII. Versão 2.1. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/Microcefalia-Protocolo-vigilancia-resposta-versao2.1.pdf>. Acessado em 01/09/2019.
17. Almeida IMLM, Ramos CV, Rodrigues DC, Sousa AC, Nascimento MLCAPC, Silva MVB, et al. Clinical and epidemiological aspects of microcephaly in the state of Piauí, northeastern Brazil, 2015-2016. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(4):466-74. doi: 10.1016/j.jped.2018.04.013. Epub 2018 Jun 29.
18. Krow-Lucal ER, de Andrade MR, Cananéa JNA, Moore CA, Leite PL, Biggerstaff BJ, Cabral CM, Itoh M et al. Association and birth prevalence of microcephaly attributable to Zika virus infection among infants in Paraíba, Brazil, in 2015–16: a case-control study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2:205–13 Published Online January 12, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30020-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30020-8).
19. Alvino ACMI, Mello LRM e Oliveira JAM. Association of arthrogryposis in neonates with microcephaly due to Zika virus - a case series. *Rev Bras Saude Mater Infant.* [online] 2016;16(suppl.1):S83-S88. [Acessado em 2019-09-01] <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9304201600s100007>.
20. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC, Lima PMS Barreto IC et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiol Serv Saude.* 2016;25(4):691-700. doi: 10.5123/S1679-49742016000400003.
21. Aragao MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, Durce Costa Gomes de Carvalho M, van der Linden A, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ.* 2016;353:i1901. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1901>.
22. Cabral CM, Nóbrega MEB, Leite PL, Souza MSF, Teixeira DCP, Cavalcante TF, et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. *Epidemiol Serv Saude.* 2017;26(2):245-54. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000200002>.
23. Oliveira-Szejnfeld PS, Levine D, Oliveira Melo ASO, Amorim MMRA, Alba Gean M, Batista AGM, Chimelli L, et al. Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology.* 2016;281(1):203-18. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016161584>.
24. Oliveira WK, França GVA, Carmo EH, Duncan BB, Kuchenbeker RS e Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet.* 2017;390:861-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31368-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31368-5).
25. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo EH, Pedit VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet.* 2016;388(10047):891-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30902-3. Epub 2016 Jun 29.
26. Orioli IM, Dolk H, Lopez-Camelo JS, Mattos D, Poletta FA, Dutra MG, et al. Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study. *BMJ.* 2017;359: j5018. Published online 2017 Nov 21. doi: 10.1136/bmj.j5018.
27. Sanz Cortes M, Rivera AM, Yopez M, Guimaraes CV, Diaz Yunes I, Zarutskie A, Davila I, Shetty A et al. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with ZIKA virus. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(4):440.e1-440.e36. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.012. Epub 2018 Jan 17.
28. World Health Organization. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero: interim guidance. Rapid advice guideline. Updated 30 August 2016. WHO/ZIKV/MOC/16.3/Rev3. Geneva: World Health Organization; 2016.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. 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: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>. Acessado em 01/09/2019.

Manuscrito recebido em 16 de novembro de 2019. Aceito em versão revisada em 23 de abril de 2020.

Microcephaly and central nervous system findings associated with congenital Zika virus and other infectious etiologies in the state of Rio de Janeiro: cross-sectional study, 2015 a 2017

ABSTRACT

Objective. To describe the clinical and epidemiological profile of cases with confirmed microcephaly or central nervous system (CNS) findings associated with congenital Zika virus infection and other infectious etiologies in the state of Rio de Janeiro, Brazil, from November 2015 to July 2017.

Method. A cross-sectional study was performed with 298 cases (as defined by the Ministry of Health) communicated to the Rio de Janeiro State Department of Health in the study period. Demographic, epidemiological, clinical, radiological, and laboratory variables were assessed. Descriptive bivariate and multivariable logistic regression analysis was used to determine the association between specific factors and death outcome.

Results. The median age of mothers was 24 years; 30.9% reported fever and 64.8% reported a rash during pregnancy. The median head circumference at birth was 29 cm, and median birth weight was 2 635 g. An etiological diagnosis of congenital Zika was made in 46.0%, whereas 13.8% were diagnosed with syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex infections (STORCH), with predominance of syphilis, and 40.3% had an unspecified infectious agent. CNS findings other than microcephaly were observed in 88.3%, especially intracranial calcifications, ventriculomegaly, and brain atrophy. Overall lethality was 7.0% — 19.0% in laboratory confirmed Zika cases and 22.2% in toxoplasmosis cases. Multivariable analysis revealed birth weight as the main predictor of death.

Conclusions. Despite the Zika epidemic, 13.8% of the studied cases were diagnosed with STORCH. The lethality and high frequency of neurological findings beyond microcephaly reflect severe infection, with impact on families and health care system.

Keywords

Zika virus, microcephaly; congenital abnormalities; epidemics; epidemiology; Brazil.

Microcefalia y alteraciones del sistema nervioso central relacionadas con la infección congénita por el virus del Zika y otras etiologías infecciosas en el Estado de Río de Janeiro: estudio transversal, 2015-2017

RESUMEN

Objetivo. Describir el perfil clínico-epidemiológico de los casos confirmados de microcefalia y de alteraciones del sistema nervioso central (SNC) relacionados con la infección congénita por el virus del Zika y otras etiologías infecciosas en el Estado de Río de Janeiro en el período comprendido entre noviembre del 2015 y julio del 2017.

Métodos. Se realizó un estudio transversal de 298 casos (según la definición del Ministerio de Salud) notificados a la Secretaría de Estado de Salud de Río de Janeiro en el período objeto de estudio. Se analizaron variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, radiológicas y de laboratorio, con un análisis estadístico descriptivo bivariado y de regresión logística múltiple para estudio de los factores relacionados con la defunción.

Resultados. La edad mediana de las madres fue de 24 años; un 30,9% informó fiebre y un 64,8%, exantema durante la gestación. La mediana del perímetro cefálico al nacer fue de 29 cm y la del peso, de 2635 g. El diagnóstico etiológico fue de infección congénita por el virus del Zika en un 46,0%; sífilis, toxoplasmosis, rubéola, infección por citomegalovirus e infección por el virus del herpes simple (STORCH) en un 13,8%, con predominio de sífilis; e infección por un agente infeccioso no definido en un 40,3%. Se describieron alteraciones del SNC diferentes de microcefalia en un 88,3%, con predominio de calcificaciones cerebrales, ventriculomegalia y atrofia cerebral. La letalidad total alcanzó 7,0%; se confirmaron en el laboratorio 19,0% de los casos de infección por el virus del Zika y 22,2% de los casos de toxoplasmosis. En el análisis de regresión logística múltiple, el peso al nacer fue el principal pronóstico de defunción.

Conclusiones. A pesar de la epidemia de la infección por el virus del Zika, 13,8% de los casos fueron causados por STORCH. La letalidad y la elevada presencia de malformaciones neurológicas, además de microcefalia, muestran la gravedad de la infección y sus repercusiones para las familias y para el sistema de salud.

Palabras clave

Virus Zika; microcefalia; anomalías congénitas; epidemias; epidemiología; Brasil.