

I.RESUMO

Fatores preditivos ao nascimento de desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia por síndrome da Zika congênita. Objetivo:

Identificar características prognósticas ao nascimento associadas ao desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) em crianças com microcefalia por síndrome da Zika congênita (SZC). **Métodos:** Coorte prospectiva de recém nascido (RN) com microcefalia relacionada a SZC no Hospital Geral Roberto Santos–Salvador/BA. Definido microcefalia como perímetro cefálico (PC) < 2 desvios padrão baseado no gráfico Intergrowth de acordo com idade gestacional e sexo. Definido SZC aqueles pacientes com microcefalia e mais uma das características seguintes: artrogripose, anormalidades características neuroradiológicas ou oftalmológicas. Foram excluídas crianças com evidência de infecção por outros patógenos teratogênicos ou com evidência de síndrome genética. Coletados dados da história materna (mês de infecção, idade e realização de pré-natal completo), do RN (idade gestacional, peso, estatura, PC e intercorrências perinatais) e da tomografia computadorizada (TC) de crânio. O DNPM foi avaliado pelo Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3ª edição (Bayley –III) A TC foi avaliada por dois investigadores, cegados quanto aos dados clínicos, incluindo a medida da razão entre o diâmetro bicaudado e o maior diâmetro interno craniano (índice de Evans) para estimar o grau de ventriculomegalia. Foi utilizado modelo de regressão linear buscando variáveis associadas ao atraso em meses entre a idade cronológica e a idade estimada no score da escala Bayley -III. **Resultados:** Foram acompanhados 50 RNs com média de peso ao nascimento 2492g (+547g), mediana de estatura 46 cm (44–48) e PC 28 cm (27-31) com escore-Z médio de -3.7 (+1,.). Artrogripose esteve presente em 7(14%). Todos os pacientes apresentavam achados característicos da SZC na TC de crânio, sendo a mais frequente ventriculomegalia em 39/49 (81.3%) e calcificação cerebral em 38/48 (79.2%). O índice de Evans mediano foi 0.39 (0.35–0.44). A avaliação com Bayley -III mostrou desempenho extremamente baixo nos domínios cognitivo em 85,.% dos pacientes, de linguagem em 83.7% e motor 14

em 85.7%. O índice de Evans foi a única variável associada ao atraso no desenvolvimento nos domínios cognitivo, motor fino, linguagem receptiva mesmo após ajuste com o escore-Z do PC. O aumento em 0,1 ponto no índice de Evans foi associado a -2.8 (-54.44 a -1.56) meses de atraso cognitivo (P=0.38), -1.8(-38.4 a 1.17) meses de atraso motor grosso (P=0.064), -2.5 (-50.77 a -0.22) meses de atraso motor fino (P=0.040), -25.26 (-50.23 a -0.30) meses de atraso linguagem receptiva (P=0.047) e -2.2 (-48.94 a 3.12) meses de atraso linguagem expressiva (P= 0.083). **Conclusão:** O grau de ventriculomegalia expresso pelo índice de Evans, ao nascimento, é um fator de risco independente para pior DNPM em bebês com SZC, sendo significativa nos domínios cognitivo, motor e de linguagem.

Palavras-chave: Zika vírus; síndrome da Zika congênita; índice de Evans; distúrbios do neurodesenvolvimento; microcefalia.

IX - RESULTADOS GERAIS

IX-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Entre 30 de setembro de 2015 e 30 de abril de 2016, 133/1699 (7.8%) crianças nasceram com microcefalia. Após avaliação formal, 60/133 (45%) preencheram os critérios predefinidos para SZC. Após a alta hospitalar, duas crianças morreram e oito perderam seguimento. Das 50 crianças restantes, a maioria era filha de mães jovens (26 + 6 anos), 42 (86%) com relato de pré-natal completo e 43 (88%) relatavam infecção por ZIKV na gravidez. As características clínicas das mães e das crianças são apresentadas na Tabela 1. O peso médio ao nascimento foi de 2.492 g (+ 547), estatura 46.0 cm (43.8-48.3), PC 28 cm (27-31) com escore Z médio de perímetro cefálico de -3.7 (+1.5). A artrogripose foi identificada em 7 (14%) dos RNs e algumas complicações no período neonatal foram observadas: convulsão (22%), icterícia (10%), dificuldade respiratória (2%) e disfagia (14%).

Tabela 1.: Características clínicas das mães e de crianças com MC relacionados à SZC.

Variável	Valores n (%)
Idade da mãe (anos)*	26 ± 6.2
Relato de infecção por Zika	43 (87.8)
1º trimestre	33 (76.7)
Pré-natal completo	42 (85.7)
Elisa Zika IgM positivo (n/N)	19/40 (47.5)
Idade gestacional‡	39 (37-40)
Apgar 1' >8	49(100)
Apgar: 5'>8	49 (100)
Peso ao nascer (g) *	2492 +547
Estatura ao nascer (cm) ‡	46 (43.75 – 48.25)
PC ao nascer (cm)‡	28 (27– 30,5)
Intergrowth (z score) *	-3.7 ± 1.48
Sexo feminino	27 (55.1)
Artrogripose	7 (14.3)
Baixa visão‡	46(93.8)
Convulsão Neonatal	11(22.4)
Icterícia neonatal	5(10.4)
Dificuldade respiratória‡	1 (2)
Disfagia neonatal	7(14.3)

* Valor expresso em média e desvio padrão

‡ Valor expresso em mediana e interquartil

IX.2. CARACTERÍSTICAS NEURORADIOLÓGICAS

Na TC de crânio todos os pacientes apresentavam característica previamente descritas na SZC (Tabela 2). A idade média no momento do exame foi de 13 (3-68) dias. O achado mais prevalente foi ventriculomegalia (81%), calcificação cerebral (81%) e defeito do padrão de giros e sulcos (70%). A mediana do índice de Evans foi de 0.39 (0.35-0.44).

Tabela2 : Características radiológicas da TC de crianças com MC relacionados à SZC.

Variável	Valores n (%)
Idade ao exame (dias) ‡	13 (3-68)
Ventriculomegalia	39 (81)
Agenesia/Disgenesia corpo caloso	20 (42)
Hipoplasia cerebelar	4 (8)
Calcificações periventricular	39 (81)
Calcificações núcleos da base	39 (81)
Índice de Evans ‡	0.39 (0.35 – 0.44)
Defeito do padrão de giros e sulcos	34 (70)

* Valor expresso em média e desvio padrão

‡ Valor expresso em mediana e interquartil

IX.3. RESULTADOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

A avaliação do neurodesenvolvimento mostrou desempenho extremamente ruim nos domínios cognitivo em 85.7%, linguagem em 83.7% e motor em 85.7% dos pacientes. Os resultados do Bayley -III, de acordo com a idade equivalente, são mostrados na Tabela 3. O atraso médio no desenvolvimento dos domínios cognitivo, linguagem receptiva, linguagem expressiva, motor fino e motor grosso foi de respectivamente 26.87 meses; 25.3 meses; 27.1 meses; 26.2 meses e 28.86 meses.

Tabela 3: Avaliação do desenvolvimento com Bayley -III em crianças com MC relacionados à SZC.

Classificação Cognitiva	Extremamente baixo 42 (85.7%) Média baixa 1 (2%)
Classificação Linguagem	Limite;1 (2%) Extremamente baixo 41 (83,7%) Média baixa 1 (2%)
Classificação Motor	Extremamente baixo 42 (857%) média baixa 1 (2%)
Atraso (em meses)- Cognitivo ‡	26.87 (35.8-22.9)
Linguagem receptiva‡	25.73 (32.1-20.9)
Linguagem expressiva‡	27.10 (34.3-22.6)
Motor fino‡	26.82 (36.1-23.95)
Motor grosso‡	28.86 (36.4-22.97)

‡ Valor expresso em mediana e interquartil

Escore composto de Bayley: 69 ou menos = extremamente baixo; 70-79 = limite; 80-89 = média baixa; 90-109 = média; 110-119 = média alta; 120-129 = superior; 130 e acima = muito superior.

IX.4. ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E RADIOLÓGICAS

O índice de Evans foi a única variável associada ao atraso no desenvolvimento e a associação permaneceu significativa após o ajuste para o escore Z do PC pelo Intergrowth: um aumento de um ponto no índice de Evans foi associado a um atraso médio de 28 meses no domínio cognitivo (Tabela 4) (Figura 1); de 25 meses na linguagem receptiva (Tabela 5) (Figura 2); de 23 meses na linguagem expressiva (Tabela 6) (Figura 3), de 19 meses no motor grosso (Tabela 7) (Figura 4) e 25 meses no motor fino (Tabela 8) (Figura5).

Tabela 4: Variável associada ao atraso no desenvolvimento no domínio cognitivo.

Variáveis	Efeitos não ajustado	IC 95%	p	Efeitos ajustados	IC 95%	p
Idade da mãe (anos)	0.168	(-0.36 – 0.70)	0.53			
Relato infecção ZIKV	-7.03	(-16.35 – 2.29)	0.14			
Idade gestacional (semanas)	-0.80	(-2.14 – 0.55)	0.24			
Peso ao nascer (g)	0.0	(-0.006 – 0.007)	0.91			
Estatura ao nascer (cm)	-0.23	(-1.18 – 0.72)	0.62			
PC ao nascer (cm)	-0.24	(-1.7 – 1.22)	0.74			
Intergrowth	0.94	(-1.24 – 3.11)	0.39	1.48	(-0.7 – 3.7)	0.186
Apgar 1'	0.27	(-2.01 – 2.56)	0.81			
Apgar 5'	-4.15	(-10.87 – 2.58)	0.22			
Sexo feminino	2.64	(-3.77 – 9.05)	0.41			
Artrogripose	1.02	(-8.54 – 10.57)	0.83			
Baixa visão	0.45	(-6.15 – 7.04)	0.89			
Convulsão neonatal	5.87	(-1.72 – 13.47)	0.13			
Icterícia neonatal	4.32	(-5.94 – 14.58)	0.40			
Disfagia neonatal	0.67	(-8.89 – 9.03)	0.99			
Ventriculomegalia	-1.21	(-9.32 – 6.89)	0.76			
Colpocefalia	5.24	(-6.07 – 16.56)	0.36			
Agenesia/Disgenesia corpo caloso	3.32	(-3.14 – 9.78)	0.31			
Hipoplasia cerebelar	7.47	(-3.72 – 18.7)	0.19			
Calcificações periventricular	-2.07	(-9.36 – 5.22)	0.57			
Calcificações núcleos da base	0.62	(-7.99 – 6.69)	0.86			
Índice de Evans	28.02	(1.56 – 54.43)	0.038	34.2	(6.6 – 61.8)	0.016

Figura 1. Associação entre o Índice de Evans na TC de crânio e o atraso, em meses, no desenvolvimento cognitivo segundo escala de desenvolvimento BAYLEY-III

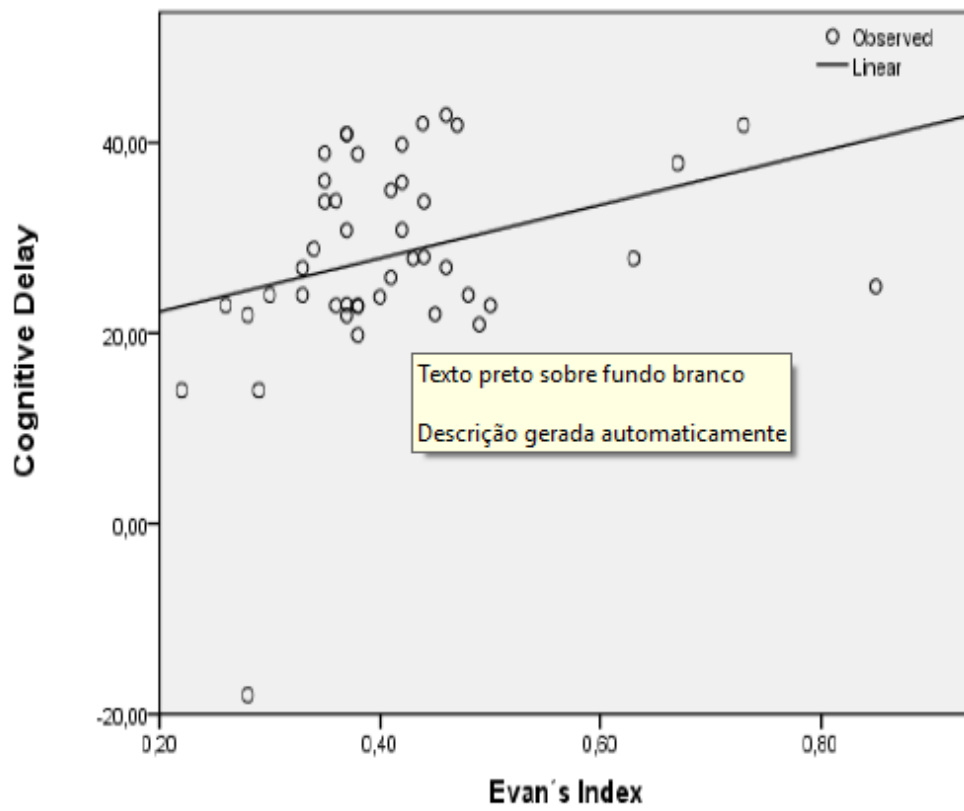


Tabela 5: Variável associada ao atraso no desenvolvimento da linguagem receptiva.

Variáveis	Efeitos não ajustado	IC 95%	p	Efeitos ajustados	IC 95%	p
Idade da mãe (anos)	0.19	(-0.31 – 0.68)	0.46			
Relato infecção ZIKV	-6.34	(-15.09 – 2.41)	0.15			
Idade gestacional (semanas)	-0.86	(-2.109 – 0.394)	0.174			
Peso ao nascer (g)	0.001	(-0.005 – 0.007)	0.820			
Estatura ao nascer (cm)	0.14	(-0.75 – 1.03)	0.751			
PC ao nascer (cm)	-0.98	(-1.47 – 1.28)	0.886			
Intergrowth	1.18	(-0.85 – 3.20)	0.248	1.701	(-0.38 – 3.78)	0.106
Apgar 1'	0.52	(-1.61 – 2.66)	0.624			
Apgar 5'	-4.49	(-10.75 – 1.77)	0.155			
Sexo feminino	2.52	(-3.49 – 8.53)	0.402			
Artrogripose	0.22	(-8.74 – 9.18)	0.960			
Baixa visão	0.58	(-6.76 – 5.60)	0.851			
Convulsão neonatal	4.49	(-2.70 – 11.67)	0.215			
Icterícia neonatal	4.94	(-4.64 – 14.52)	0.305			
Disfagia neonatal	0.15	(-8.55 – 8.25)	0.972			
Ventriculomegalia	1.49	(-9.09 – 6.09)	0.693			
Colpocefalia	3.545	(-7.112 – 14.201)	0.506			
Agenesia/Disgenesia corpo callo	2.73	(-3.34 – 8.905)	0.37			
Hipoplasia cerebelar	5.954	(-4.60 – -16.51)	0.262			
Calcificações periventricular	2.55	(-9.397 – 4.29)	0.455			
Calcificações núcleos da base	-0.998	(-7.885 – 5.89)	0.771			
Índice de Evans	25.264	(0.299 – 50.229)	0.047	32.142	(6.380 – 57.903)	0.016

Figura 2. Associação entre o Índice de Evans na TC de crânio e o atraso, em meses, no desenvolvimento da linguagem receptiva segundo escala de desenvolvimento BAYLEY-III

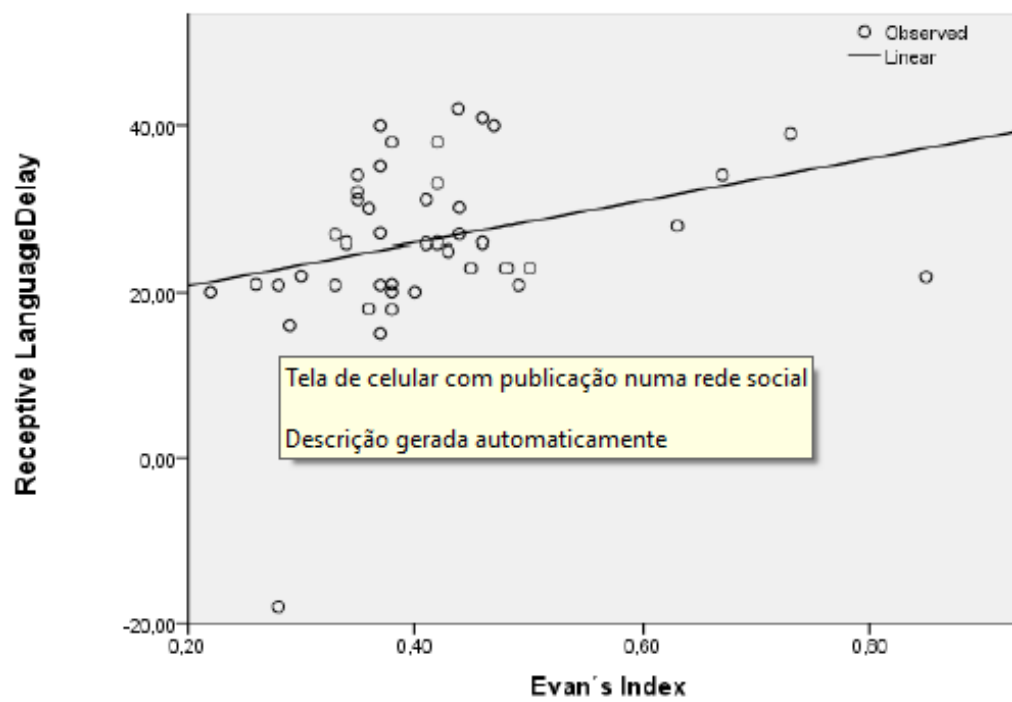


Tabela 6: Variável associada ao atraso no desenvolvimento da linguagem expressiva

Variáveis	Efeitos não ajustado	IC 95%	p	Efeitos ajustados	IC 95%	p
Idade da mãe (anos)	0.12	(-0.41 – 0.642)	0.66			
Relato infecção ZIKV	-7.96	(-17.053 – 1.112)	0.09			
Idade gestacional (semanas)	-0.88	(-2.20 – 0.423)	0.18			
Peso ao nascer (g)	0.001	(-0.005 – 0.007)	0.76			
Estatura ao nascer (cm)	-0.18	(-1.11 – 0.750)	0.69			
PC ao nascer (cm)	0.48	(-1.39 – 1.49)	0.95			
Intergrowth	1.44	(-0.676 – 3.555)	0.18	1.95	(-0.203 – 4.12)	0.074
Apgar 1'	0.10	(-2.15 – 2.35)	0.93			
Apgar 5'	-4.30	(-10.91 – 2.31)	0.196			
Sexo feminino	2.12	(-4.2 – 8.44)	0.50			
Artrogripose	0.23	(-9.105 – 9.701)	0.95			
Baixa visão	0.89	(-5.597 – 7.370)	0.784			
Convulsão neonatal	4.25	(-3.31 – 11.83)	0.26			
Icterícia neonatal	4.95	(-5.11 – 15.01)	0.33			
Disfagia neonatal	0.38	(-8.43 – 9.20)	0.93			
Ventriculomegalia	-2.13	(-10.09 – 5.82)	0.53			
Colpocefalia	3.93	(-7.24 – 15.11)	0.48			
Agenesia/Disgenesia corpo callo	2.90	(-3.46 – 9.27)	0.36			
Hipoplasia cerebelar	6.56	(-4.498 – 17.62)	0.238			
Calcificações periventricular	-2.658	(-9.789 – 4.473)	0.455			
Calcificações núcleos da base	-1.087	(-8.263 – 6.088)	0.761			
Índice de Evans	22.911	(-3.120 – 48.943)	0.083	34.2	(6.6 – 61.8)	0.016

Figura 3. Associação entre o Índice de Evans na TC de crânio e o atraso, em meses, no desenvolvimento da linguagem expressiva segundo escala de desenvolvimento BAYLEY-III

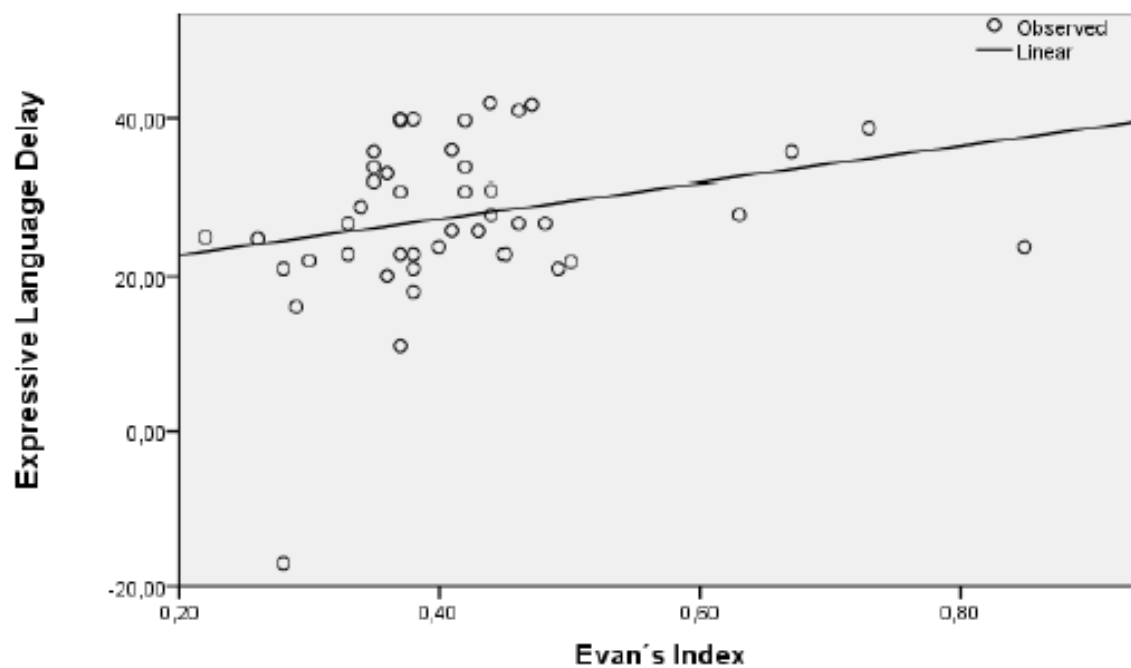


Tabela 7: Variável associada ao atraso no desenvolvimento motor grosso

Variáveis	Efeitos não ajustado	IC 95%	p	Efeitos ajustados	IC 95%	p
Idade da mãe (anos)	0.239	(-0.166 – 0.644)	0.240			
Relato infecção ZIKV	-5.779	(-12.964 – 1.406)	0.112			
Idade gestacional (semanas)	-0.45	(-1.496 – 0.597)	0.391			
Peso ao nascer (g)	0.001	(-0.004 – 0.006)	0.623			
Estatura ao nascer (cm)	-0.039	(-0.774 – 0.695)	0.914			
PC ao nascer (cm)	0.103	(-1.032 – 1.23)	0.856			
Intergrowth	0.930	(-0.745 – 2.606)	0.269	1.44	(-0.225 – 3.12)	0.088
Apgar 1'	0.594	(-1.16 – 2.34)	0.498			
Apgar 5'	-2.70	(-7.92 – 2.51)	0.302			
Sexo feminino	0.23	(-4.77 – 5.23)	0.927			
Artroripose	-0.167	(-7.56 – 7.23)	0.964			
Baixa visão	0.34	(-4.76 – 5.44)	0.890			
Convulsão neonatal	4.681	(-1.18 – 10.55)	0.115			
Icterícia neonatal	3.24	(-4.69 – 11.19)	0.410			
Disfagia neonatal	0.515	(-7.44 – 6.41)	0.880			
Ventriculomegalia	-0.602	(-6.87 – 5.67)	0.840			
Colpocefalia	5.186	(-3.51 – 13.88)	0.236			
Agenesia/Disgenesia corpo callo	1.59	(-3.43 – 6.63)	0.520			
Hipoplasia cerebelar	6.88	(-1.70 – 15.47)	0.113			
Calcificações periventricular	-4.351	(-9.8 – 1.908)	0.114			
Calcificações núcleos da base	2.771	(-8.33 – 2.789)	0.319			
Índice de Evans	18.83	(-1.175 – 38.840)	0.064	23.72	(3.013 – 44.4)	0.026

Figura 5. Associação entre o Índice de Evans na TC de crânio e o atraso, em meses, no desenvolvimento motor grosso segundo escala de desenvolvimento BAYLEY-III

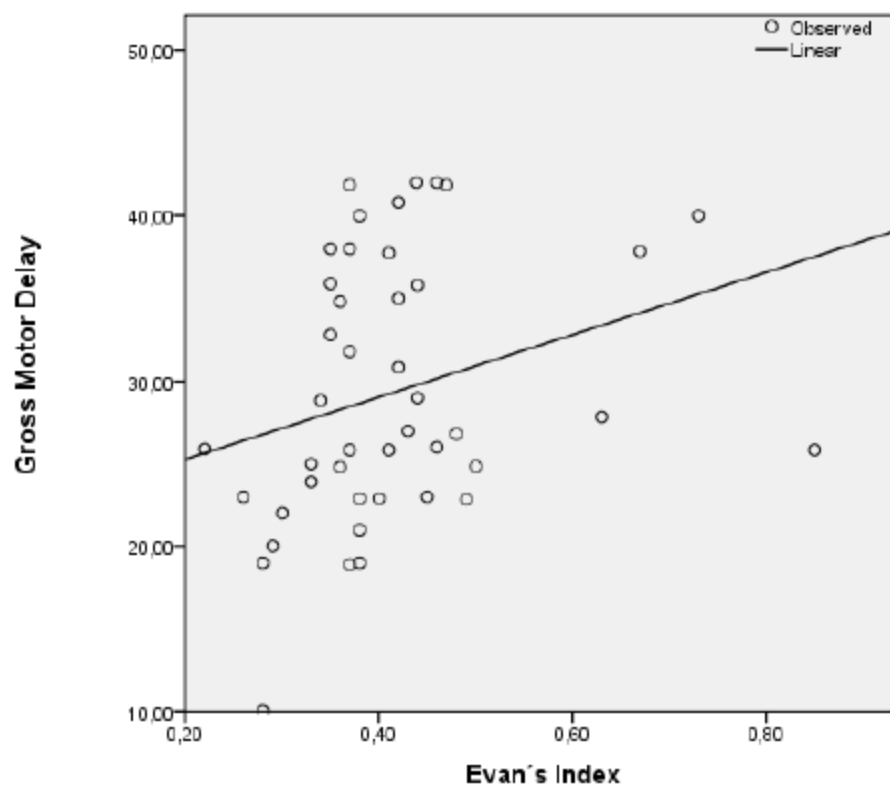


Tabela 8: Variável associada ao atraso no desenvolvimento motor fino

Variáveis	Efeitos não ajustado	IC 95%	p	Efeitos ajustados	IC 95%	p
Idade da mãe (anos)	0.168	(-0.345 – 0.681)	0.513			
Relato infecção ZIKV	-6.183	(-15.20 – 2.835)	0.174			
Idade gestacional (semanas)	-0.79	(-2.09 – 0.493)	0.219			
Peso ao nascer (g)	0.001	(-0.006 – 0.007)	0.852			
Estatura ao nascer (cm)	-0.151	(-1.064 – 0.762)	0.740			
PC ao nascer (cm)	-0.187	(-1.59 – 1.22)	0.791			
Intergrowth	0.973	(-1.122 – 3.068)	0.354	1.478	(-0.653 – 3.608)	0.169
Apgar 1'	0.16	(-2.04 – 2.36)	0.883			
Apgar 5'	4.38	(-10.85 – 2.078)	0.178			
Sexo feminino	2.28	(-3.90 – 8.47)	0.461			
Artrogrípese	0.965	(-8.24 – 10.17)	0.834			
Baixa visão	1.611	(-4.72 – 7.94)	0.611			
Convulsão neonatal	5.818	(-1.49 – 13.128)	0.116			
Icterícia neonatal	3.78	(-6.11 – 13.68)	0.445			
Disfagia neonatal	0.026	(-8.66 – 8.61)	0.995			
Ventriculomegalia	-1.045	(-8.8 – 6.76)	0.789			
Colpocefalia	5.804	(-5.063 – 16.671)	0,288			
Agenesia/Disgenesia corpo callo	3.185	(-3.03 – 9.411)	0.308			
Hipoplasia cerebelar	7.42	(-3.35 – 18.201)	0.172			
Calcificações periventricular	-2.103	(-9.159 – 4.953)	0.55			
Calcificações núcleos da base	-0.800	(-7.885 – 6.285)	0.820			
Índice de Evans	25.498	(0.220 – 50.775)	0.048	31.42	(5.037 – 57.814)	0.021

Figura 6. Associação entre o Índice de Evans na TC de crânio e o atraso, em meses, no desenvolvimento motor fino segundo escala de desenvolvimento BAYLEY-III

