

## RESUMO

### IMPACTO DA ETIOLOGIA NO PROGNÓSTICO MOTOR ENTRE CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL POR INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA E OUTROS AGENTES: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO.

A infecção congênita pelo vírus Zika (ZIKV), assim como por outros agentes etiológicos, podem estar associados ao diagnóstico de paralisia cerebral (PC). Até o momento, nenhum estudo realizou a comparação dos desfechos motores entre crianças com PC por infecção congênita pelo ZIKV e outras infecções adquiridas durante o período gestacional.

**Objetivo:** avaliar a associação entre a etiologia da infecção congênita de crianças com PC acompanhadas numa Rede de Hospitais de Reabilitação e os níveis IV/V do Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS). Também buscou identificar potenciais preditores associados ao pior prognóstico motor. **Desenho de estudo:** trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de análise de prontuários. **Materiais e métodos:** foram analisados dados de 119 prontuários de crianças com PC por infecção congênita, sendo 60 pelo ZIKV e 59 por outras infecções. A análise de regressão logística univariada foi utilizada para avaliar a força da associação entre a etiologia e a forma mais grave da PC. O modelo de regressão logística multivariada foi usado para avaliar se as variáveis eram mediadoras do efeito da variável independente (etiologia) sobre o desfecho (gravidade motora). **Resultados:** A proporção de crianças GMFCS IV/V foi significativamente maior entre aquelas com infecção pelo vírus Zika (ZIKV) ( $p < 0,004$ ). De acordo com a análise univariada, a chance de apresentar GMFCS IV/V foi 7 vezes maior em crianças com infecção pelo ZIKV em comparação com as outras infecções (OR, 7,4; IC 95%, 1,5-34,7;  $p < 0,01$ ). A análise multivariada mostrou uma possível associação entre as variáveis epilepsia, disfagia e ventrículomegalia a um pior prognóstico motor.

Quando ajustada para microcefalia congênita e malformação cortical, houve perda da associação entre a exposição e o desfecho, sugerindo que essas variáveis são mediadoras e estão associadas a forma mais grave da PC. **Conclusões:** crianças com PC devido à infecção congênita pelo ZIKV, acompanhadas em uma Rede de Hospitais de Reabilitação, demonstraram ser mais gravemente afetadas em relação a motricidade grossa, em comparação com aquelas cuja PC é causada por outras infecções congênitas. Essa associação poderá ter implicações clínicas no manejo e prognóstico de crianças com PC atribuída a diferentes tipos de infecções congênitas.

**Palavras-chaves:** 1. Paralisia Cerebral; 2. Vírus Zika; 3. Infecções Congênitas; 4. Função Motora Grossa

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas do binômio mãe-filho e alterações de neuroimagem das crianças com PC por infecção congênita pelo ZIKV e outras infecções congênicas.

CARACTERÍSTICAS	TIPO DE INFECÇÃO CONGÊNITA	
	ZIKV (n=60)	Outras infecções congênicas (n=59)
<b>Maternas</b>		
Idade materna, média ± desvio padrão	27 (6,3)	27 (5,8)
Parto cesáreo n (%)	33 (55)	37/55 (63)
Procedência n (%)		
Região Norte	3 (5)	6 (10)
Centro-Oeste	2 (3)	13 (22)
Nordeste	37 (62)	15 (25)
Sudeste	18 (30)	25 (43)
<b>Crianças</b>		
Sexo feminino, n (%)	32 (53)	36 (61)
Idade de admissão, meses, média ± DP	4,3 (4,5)	37 (28)
Idade gestacional, semanas, mediana [ITQ]	39 [38 - 40]	38 [36 -40]
Prematuridade (< 37 semanas), n (%)	6 (10)	18 (30)
Peso, gramas, média ± DP	2,7 (0,6)	2,4 (0,7)
RCIU (peso < -2 DP), n (%)	12/59 (20)	14/53 (26)
Comprimento, cm, mediana [ITQ]	46,2 [44-48]	46 [43-48]
Perímetro cefálico, cm, média ± DP	29,3 (2,4)	31 (2,4)
Escore Z do PC ao nascimento, média ± DP	-3,1 (1,3)	-1,3 (2)
Microcefalia ao Nascimento (PC < -2 DP), n (%)	49/59 (83)	17/41 (41)
Gravidade da microcefalia congênita (PC < -3 DP), n (%)	33/59 (56)	10/41 (24)
Apgar no 5 minuto, mediana [ITQ]	9 [9-9,1]	9 [8-9]
Alteração do potencial visual, n (%)	25 (42)	35(59)
Alteração do potencial auditivo, n (%)	12 (20)	12 (20)
Atraso Cognitivo, n (%)	59 (100)	60 (100)
Epilepsia, n (%)	51 (85)	40 (68)
Disfagia, n (%)	51 (85)	43(73)
Gastrostomia, n (%)	10 (17)	6 (10)
Medicação para Epilepsia, mediana [ITQ]	2 [1 -3]	1 [1-2]
<b>Nível do GMFCS</b>		
I/II/III, n (%)	2 (3)	12 (20)
IV/V, n (%)	58 (97)	47 (80)
<b>Paralisia Cerebral (Topografia)</b>		
Espasticidade Unilateral, n (%)	1 (2)	4 (7)
Espasticidade Bilateral, n (%)	59 (98)	55 (93)
<b>Tipo de Paralisia Cerebral</b>		
Espástica, n (%)	60 (100)	58 (98)
Discinética, n (%)	0 (0)	1(2)
<b>Principais Alterações de Neuroimagem</b>		
Hidrocefalia, n (%)	0 (0)	14 (24)
Ventriculomegalia, n (%)	56 (93)	57 (97)
Calcificações, n (%)	59 (98)	49 (83)
Anomalia do Corpo Caloso, n (%)	33 (55)	14 (24)
Hipoplasia do tronco cerebral, n (%)	13 (22)	13 (22)
Malformação Cortical, n (%)	56 (93)	20 (34)

ITQ, intervalo Interquartil; DP, Desvio Padrão; RCIU, Restrição do Crescimento intrauterino; PC, Perímetro Cefálico; MC, Microcefalia

**Tabela 2.** Comparação entre as características clínicas da infecção congênita, agente etiológico e nível de GMFCS.

Características da Amostra	Nível GMFCS		
	IV/V	I/II/III	Valor <i>p</i>
<b>Tipo de Infecção Congênita</b>			
ZIKV, n (%)	58 (97%)	2 (3%)	.004 <sup>a</sup>
Outras Infecções, n (%)	47 (80%)	12 (20%)	
<b>Características Clínicas</b>			
Microcefalia Congênita, n (%)	64 (97%)	2 (3%)	.018 <sup>a</sup>
Perímetro Cefálico ao nascimento, mediana [ITQ]	30 [28-31]	32 [31-32]	.015 <sup>c</sup>
Escore Z do PC ao nascimento, média ± DP	-2,5 [-3,7 -1,4]	-1,6 [-2,3- -1,0]	.038 <sup>d</sup>
Epilepsia, n (%)	86 (94%)	5 (6%)	<.01 <sup>a</sup>
RCIU, n (%)	24 (92%)	2 (8%)	.72 <sup>a</sup>
Alteração Potencial Visual, n (%)	52 (87%)	8 (13%)	.59 <sup>b</sup>
Alteração do Potencial Auditivo, n (%)	22 (92%)	2 (8%)	.73 <sup>a</sup>
Disfagia, n (%)	93 (99%)	1 (1%)	<.01 <sup>a</sup>
Idade gestacional, mediana [ITQ]	39 [37 - 40]	38 [38-40]	.88 <sup>d</sup>
Peso, média ± DP	2,6 (0,65)	2,7 (0,48)	.58 <sup>a</sup>
Comprimento, mediana [ITQ]	46 (43,2 - 48,0)	47,5 (44,0 - 48,5)	.34 <sup>b</sup>
Apgar no 5º minuto, mediana [ITQ]	9 [9 -9]	9 [3-9]	.46 <sup>d</sup>
Medicação para epilepsia, mediana [ITQ]	2 [1-3]	1 [1-2]	.19 <sup>d</sup>
<b>Alterações de Neuroimagem</b>			
Ventriculomegalia, n (%)	102 (90%)	11 (10%)	.003 <sup>b</sup>
Anomalia do Corpo Caloso, n (%)	45 (96%)	2 (4%)	.045 <sup>a</sup>
Hipoplasia do Cerebelo, n (%)	23 (88%)	3 (12%)	.96 <sup>a</sup>
Hidrocefalia, n (%)	12 (86%)	2 (14%)	.66 <sup>a</sup>
Calcificações, n (%)	96 (89%)	12 (11%)	.48 <sup>b</sup>
Malformação Cortical, n (%)	71 (93%)	5 (7%)	.035 <sup>a</sup>

PC, perímetro cefálico; Teste exato de Fisher <sup>a</sup>; Teste Qui-quadrado<sup>b</sup>; Teste T de Student <sup>c</sup>; Teste de Mann-Whitney

**Tabela 3.** Análise ajustada da associação entre etiologia e gravidade para achados clínicos e de neuroimagem de crianças com infecção congênita.

Covariates	ZIKV			GMFCS IV/V		
	Exp (B)	OR (95% CI)	<i>P</i>	Exp (B)	OR (95% CI)*	<i>p</i>
Disfagia	8.6	1.3-54.2	.02	109.4	12.2 - 981.1	.01
Epilepsia	5.6	1.1-27.9	.03	6.4	1.87- 22.4	<.001
Microcefalia Congênita	2.6	0.4-15.8	.29	4.6	0.75 - 27.8	.095
Ventriculomegalia	15.9	1.9-132.9	.01	32.9	2.6 - 407.2	<.001
Malformação Cortical	5.7	1.0-33.2	.05	1.5	0.39 - 5.94	.53
Anomalia do corpo caloso	5.7	1.1-27.8	.03	2.8	0.56 - 14.0	.20

\* OR (95% IC), Odds do agente etiológico ajustado para cada variável; IC, intervalo de confiança;

## **ABSTRACT**

### **IMPACT OF ETIOLOGY ON MOTOR PROGNOSIS AMONG CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY DUE TO CONGENITAL INFECTION BY THE ZIKA VIRUS AND OTHER AGENTS: A MULTICENTRIC STUDY**

**Objective:** Congenital Zika virus (CZ) infection is associated with children with complex health conditions. No prior studies have compared motor outcomes in children with CZ infection to those with other congenital infections. This study aimed to evaluate the relationship between the etiology of congenital infection and levels of Gross Motor Function Classification System (GMFCS) in children with cerebral palsy (CP).

**Methods:** We analyzed data from 119 randomly selected medical records of children with CP due to congenital infections, divided into two groups: 60 with CZ and 59 with other congenital infections. Univariate logistic regression analysis was used to assess the strength of the association between the etiology and the more severe form of CP. Multivariate logistic regression was used to assess whether the variables were mediators of the effect of the independent variable (etiology) on the outcome (motor severity).

**Results:** The proportion of children with GMFCS IV/V was significantly higher in the group with CZ ( $p < .004$ ). The odds of GMFCS IV/V were 7 times greater among children with CZ compared with other congenital infections (OR, 7.4; 95% CI, 1.5-34.7;  $p < .01$ ). The multivariate analysis showed that the presence of epilepsy dysphagia, and ventriculomegaly, were partial mediators of the GMFCS IV/V classification. When adjusted for microcephaly at birth and cortical malformation, there was no association between the etiology and the motor outcome, suggesting that those are mediators of the association between the ZIKV etiology and the most severe CP form.

**Conclusions:** Children with CP due to CZ have a more severe motor outcome compared with those with CP caused by other congenital infections. This association may have

clinical implications for the management and prognosis of children with CP attributed to different types of congenital infections.

**Key terms:** Cerebral Palsy, Zika virus, Gross Motor Function, Congenital infection

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics, neuroimaging abnormalities of 119 mother-infant pairs of children with cerebral palsy attributed to congenital ZIKV infection and other congenital infections.

CHARACTERISTICS	TYPE OF CONGENITAL INFECTION	
<b>Mother's Features</b>	ZIKV (n=60)	Other congenital Infections (n=59)
Maternal age, mean $\pm$ SD	27 (6)	27 (6)
Cesarean Delivery n (%)	33 (55)	37/55 (63)
Origin n (%)		
North	3 (5)	6 (10)
Midwest	1 (2)	13 (22)
Northeast	37 (61)	15 (25)
Southeast	28 (30)	25 (42)
<b>Characteristics and Clinical Features of Children</b>		
Female sex n (%)	32 (53)	36 (61)
Admission age, month, mean $\pm$ SD	4.3 (4.5)	36.6 (27.7)
Gestational age, weeks, median [IQR]	39 [38-40]	38.0 [36.0-40.0]
Prematurity (< 37 weeks), n (%)	6 (10)	18.0 (30.5)
Weight, g, mean $\pm$ SD	2.7 (0.6)	2.4 (0.65)
Intrauterine growth restriction (weight < -2 SD), n (%)	12.0 (20.0)	14.0 (23.7)
Length, cm, median [IQR]	46.2 [44.0-48.0]	46.0 [43.0-48.0]
HC, cm, mean $\pm$ SD	29.3 (2.4)	31.0 (2.4)
Z score HC at birth, mean $\pm$ SD	-3.1 (1.3)	-1.3 (2.0)
Microcephaly at birth (HC < -2 SD), n (%)	49.0 (81.7)	17.0 (28.8)
Severe microcephaly at birth (HC < -3 SD), n (%)	33/ 59 (56)	7/41 (12)
Apgar score at 5 minutes, median [IQR]	9 [9-9.5]	9.0 [8-9]
Visual Evoked Potential abnormality, n (%)	25 (42)	35 (59)
Hearing Evoked Potential abnormality n (%)	12 (20)	12 (20)
Cognitive deficit, n (%)	59 (100)	60 (100)
Epilepsy, n (%)	51 (85)	40 (68)
Dysphagia, n (%)	51 (85)	43 (73)
Gastrostomy, n (%)	10 (17)	6 (10)
Medications for Epilepsy, median [IQR]	2 [1 -3]	1 [1-2]
<b>Gross Motor Function Classification System (GMFCS)</b>		
I/II/III, n (%)	2.0 (3)	12 (20)
IV/V, n (%)	58 (97)	47(80)
<b>Cerebral Palsy Topography</b>		
Unilateral Spasticity	1 (2)	4 (7)
Bilateral Spasticity	59 (98)	55 (93)
<b>Cerebral Palsy Classification</b>		
Espastic, n (%)	60(100)	58 (98)
Dyskinetic, n (%)	0 (0)	1(2)
<b>Main Neuroimaging Abnormalities</b>		
Hydrocephalus, n (%)	0 (100)	14 (24)
Ventriculomegaly, n (%)	56 (93)	57 (97)
Calcifications, n (%)	59 (98)	49 (83)
Corpus Callosum abnormalities, n (%)	33 (55)	14(24)
Brainstem hypoplasia, n (%)	13 (22)	13 (22)
Cortical developmental malformations, n (%)	56 (93)	20 (34)

IQR, interquartile range; SD, standard deviation; IUGR, Intrauterine growth restriction; HC, head circumference; MC, Microcephaly

**Table 2.** Comparison of etiologic agent and clinical features of congenital infection between the severity GMFCS levels.

Sample Characteristics	GMFCS level		
	IV/V	I/II/III	p valor
<b>Type of Congenital Infection</b>			
ZIKV (n=60)	58 (97%)	2 (3%)	.004 <sup>a</sup>
Other Congenital Infections (n=59)	47 (80%)	12 (20%)	
<b>Clinical Characteristics</b>			
Congenital microcephaly	64 (97%)	2 (3%)	.018 <sup>a</sup>
HC	30 [28-31]	32[3-32]	.015 <sup>c</sup>
Z score HC at birth	-2.89 [-3.7- -1.4]	-1.6 [-2.3- -0.96]	.038 <sup>d</sup>
Epilepsy	86 (94.5%)	5 (5%)	<.01 <sup>a</sup>
Intrauterine growth restriction	24.0 (92.3%)	2.0 (7.7%)	.72 <sup>a</sup>
Visual deficit	52.0 (86.7%)	8.0 (13.3%)	.59 <sup>b</sup>
Hearing deficit	22.0 (91.7%)	2.0 (8.3%)	.73 <sup>a</sup>
Dysphagia	93.0 (98.9%)	1.0 (1.1%)	< .01 <sup>a</sup>
Gestational age	39.0 [37.0-40.0]	38.0 [38-40]	.88 <sup>d</sup>
Weight	2.6 (65%)	2.7 (48%)	.58 <sup>a</sup>
Length	45.4 (3.7%)	46.8 (2.7%)	.34 <sup>b</sup>
Apgar score at 5 minutes	9.0 [9.0-9.0]	9.0 [3-9]	.46 <sup>d</sup>
Medications for Epilepsy	2.0 [1-3]	1.0 [1-2]	.19 <sup>d</sup>
<b>Neuroimaging Abnormalities</b>			
Ventriculomegaly	102 (90.3%)	11 (9.7%)	.003 <sup>b</sup>
Corpus Callosum abnormalities	45 (95.7%)	2 (4.3%)	.045 <sup>a</sup>
Cerebellar hypoplasia	23 (88.0%)	3 (11%)	.96 <sup>a</sup>
Hydrocephalus	12 (85.7%)	2 (14%)	.66 <sup>a</sup>
Calcifications	96 (88.9%)	12 (11%)	.48 <sup>b</sup>
Cortical developmental malformation	71 (93.4%)	5 (6%)	.035 <sup>a</sup>

HC, head circumference; <sup>a</sup> Fisher exact test; <sup>b</sup> Chi-square test; <sup>c</sup>T Student test; <sup>d</sup>Mann-Whitney

**Table 3.** Adjusted analysis of the association between etiology and severity for clinical and neuroimaging findings of children with congenital infection

Covariates	Zika Etiology			GMFCS IV/V		
	Exp (B)	OR (95% CI)	p	Exp (B)	OR (95% CI)*	P
Dysphagia	8.6	1.3-54.2	.02	109.4	12.2 - 981.1	.01
Epilepsy	5.6	1.1-27.9	.03	6.4	1.87- 22.4	>.001
Congenital Microcephaly	2.6	0.4-15.8	.29	4.6	0.75 - 27.8	.095
Ventriculomegaly	15.9	1.9-132.9	.01	32.9	2.6 - 407.2	<.001
Cortical Malformation	5.7	1.0-33.2	.05	1.5	0.39 - 5.94	.53
Corpus Callosum Abnormality	5.7	1.1-27.8	.03	2.8	0.56 - 14.0	.20

\* OR (95% CI), Odds of Etiology adjusted for each variable





