



UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO



PPGSCA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

GEORGIA LIMA DE PAULA

**MOTILIDADE GÁSTRICA, INTOLERÂNCIA À DIETA E ESTADO NUTRICIONAL
EM PRÉ-ESCOLARES COM MICROCEFALIA POR SÍNDROME DE ZIKA
CONGÊNITA**

Recife

2019

GEORGIA LIMA DE PAULA

**MOTILIDADE GÁSTRICA, INTOLERÂNCIA À DIETA E ESTADO NUTRICIONAL
EM PRÉ-ESCOLARES COM MICROCEFALIA POR SÍNDROME DE ZIKA
CONGÊNITA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de concentração: Gastroenterologia e Alimentação Pediátricas

Orientadora: Profa. Dra. Margarida Maria de Castro Antunes

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria das Graças Moura Lins

Recife

2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

P324m Paula, Georgia Lima de.
Motilidade gástrica, intolerância à dieta e estado nutricional em pré-escolares com microcefalia por síndrome de zika congênita/ Paula, Georgia Lima de. – 2019.
93 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Margarida Maria de Castro Antunes.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Recife, 2019.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Zika vírus. 2. Criança. 3. Vômitos. 4. Estado Nutricional. 5. Motilidade Gastrointestinal. I. Antunes, Margarida Maria de Castro (orientadora). II. Título.

618.92 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2019 - 140)

GEORGIA LIMA DE PAULA

MOTILIDADE GÁSTRICA, INTOLERÂNCIA À DIETA E ESTADO NUTRICIONAL EM PRÉ- ESCOLARES COM MICROCEFALIA POR SÍNDROME DE ZIKA CONGÊNITA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovada em: 20/03/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Gisélia Alves Pontes da Silva (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof.^a Dr.^a Kátia Galeão Brandt (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof.^a Dr.^a Elizete Aparecida Lomazi (Examinador Externo)

Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

(PARTICIPAÇÃO VIA VÍDEO CONFERÊNCIA)

A essas crianças e famílias que tanto ensinaram e colaboraram.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos iniciam-se remetendo à utopia de Galeano, pois o processo do mestrado na sua integralidade e a construção desta dissertação foram quase utopias. O caminho foi árduo, mas não deixamos de caminhar. E hoje alcançamos este primeiro e grande sonho. O horizonte está ainda mais distante, mas estes passos eu alcancei e isso somente foi possível por pessoas muito especiais que me apoiaram nesses dois anos, aos quais abaixo agradeço.

Em primeiro lugar, ao meu marido, Hugor, que não apenas sempre me apoiou e acreditou em mim e nos meus sonhos, mas teve infinita paciência em me dividir com este mestrado e foi meu “eu objetivo”, ao ler e reler as tantas fases da escrita desta dissertação – é, sem dúvida, o cirurgião plástico que mais entende de dismotilidade gástrica e nutrição em pré-escolares com Síndrome de Zika Congênita. Se quando nos casamos dançamos ao som de “ainda bem que você vive comigo, por que senão como seria essa vida?”, hoje reforço com “por que senão como seria esse mestrado?”. Eu te amo ainda mais por tudo o que ouviu, por tudo o que falou e por tudo o que calou nesses dois anos.

Agradeço também à toda a minha família: primeiramente aos que mais conviveram com o processo (ou com minha ausência em função dele), nas pessoas de minha mãe, Nadir, de minha irmã, Lorena, de meus sobrinhos/afilhados (Melissa, Jorge, Ítalo e Henrique) e de meus sogros, José e Sônia. As duas primeiras sempre foram torcida e inspiração. As crianças, conforto e refúgio. Os sogros, abrigo e compreensão. Aos meus cunhados: Fábio, Higor e Fabiana, pela paciência e pela convivência!

Não poderia deixar de agradecer ao meu pai, José Amorim de Paula, que, embora não esteve presente fisicamente durante esse processo, será sempre meu exemplo, meu Norte.

Terminando a família, porque não poderia deixar de citá-los, a todos os meus queridos cachorros, especialmente às duas que compartilharam comigo dos muitos momentos de estudo.

Mas em se tratando do trabalho em si, o primeiro agradecimento vai à minha orientadora, Dra. Margarida Antunes, profissional a quem sempre admirei. Esses dois anos de maior convivência somente fizeram crescer ainda mais a admiração à "mulher que vê o infinito". Assim como em tudo na sua vida, ela abraçou este projeto com extrema dedicação, paciência e amor, sem deixar de ser cientista e de ter rigor.

Dra. Margarida, obrigada por tudo o que me ensinou e pelas portas que me abriu!

Acima de tudo, obrigada por me fazer amar ainda mais, não apenas a neurofisiologia e a motilidade desse aparelho complexo, o digestivo, mas por me fazer compreender melhor e ser uma melhor médica para esses pacientes tão queridos e suas famílias tão especiais. O nosso cuidado é infinito e é infinitamente recompensador! Que vivamos nossas próximas utopias!

Agradeço também à minha co-orientadora, Dra. Graça Moura, que, apesar de período pessoal muito difícil, torceu, apoiou e segurou minha mão quando precisei. Com suas poucas palavras, sempre trouxe grandes contribuições!

À Professora Gisélia Alves, orientadora de minha orientadora, que me adotou como “neta” na ciência e foi parte importante dessa construção: por acreditar sem deixar de corrigir. Por guiar, por acrescentar, por iluminar meu caminho.

Aos outros componentes de minhas bancas durante o processo: minha querida amiga Ísis Suruagy foi mais que banca, foi amiga, conselheira, quase mãe, sem deixar de ser crítica e competente em seus posicionamentos, e Professora Kátia Brandt, pelas colocações pertinentes, por sua objetividade e por seu pragmatismo. À Professora Elizete Lomazi, por aceitar o convite de participar de minha banca final, pois sei que trará contribuições importantíssimas a este trabalho, dado seu extenso conhecimento de fisiologia e motilidade gastrointestinais.

Aos demais professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, por suas diversas contribuições em nos fazer Mestres, especialmente representados por Ricardo Ximenes, Marília Lima e Luciane Soares. Também aos funcionários, representados especialmente por Paulo Nascimento, com sua torcida e disposição contagiante.

Aos “controles saudáveis” e a seus pais que voluntariamente dispuseram do seu tempo em prol dessa pesquisa.

À Professora Zélia Castro por suas sábias contribuições nesse idioma (Português) que tanto amo! Em se tratando de idiomas, agradeço mais uma vez à minha irmã, agora pelas tantas traduções e revisões na Língua Inglesa.

Obrigada aos meus amigos e colegas de trabalho, por todas as adaptações e concessões para que esse sonho fosse possível. Em especial às minhas chefias, nas pessoas de Izabel Cavalcanti, Michela Marmo, Leila Beltrão e Sylene Rampche. Especial agradecimento a Izabel e Michela, que mais que chefes foram amigas e foram presentes, nos dois principais sentidos que tem essa última palavra: foram dádivas e disponíveis sempre.

Ainda no contexto de trabalho, algumas pessoas não podem deixar de ser especificamente mencionadas: Manuela, Mara, Monick, José André, Ana Carla, Renata,

Jéssica, Camila, Dayle, Suelenn, Pablo! Obrigada por todas as adaptações! Manu e Mara foram ainda exemplo, ombro e ouvido indispensáveis. A Marcílio Aroucha, cuja companhia era sempre deleite, aprendizado e inspiração.

Aos meus colegas de mestrado, turma maravilhosa a 32! Fomos um só corpo e tenho muito orgulho de todos e de cada um. Agradecimento especial àquela que iniciou colega de profissão e de turma e sai amiga desta etapa, Paloma, além de àquela antes desconhecida, Jéssica Brito, de quem hoje sou amiga e fã. Vocês seguraram todas as minhas arestas soltas! E não posso deixar de mencionar Maria e Vivi, sempre norteando e ajudando!

Àqueles que colaboraram diretamente com esse projeto. Em primeiro lugar, reforço que ele é das crianças e de suas famílias. Vítimas de uma tragédia ambiental, epidemiológica e social, mas sempre disponíveis e gratos. Eu que terei sempre de agradecer a vocês. Depois, a toda a equipe direta de trabalho: Eric, Olga, Danielle, Ísis, Renata, Amanda, Kiara, Bel e Marcicleide. E o trabalho não poderia ter sido como foi não fosse a disponibilidade de Eduardo Just: amigo, radiologista ímpar, pediatra maravilhoso. Se já era sua fã, agora sou eternamente grata! Agradeço ainda às contribuições de Vanessa Van der Linden, Regina Coeli, Poliana Cabral, Mariana Leal e Thiago Bezerra.

À Mayra Acciolly, pela sua habilidade em cuidar dos meus pensamentos, ideias e emoções.

A todos os meus amigos que não citei nominalmente, pelo “simples” fato de tornarem meu mundo melhor.

Termino agradecendo ao mais importante de todos, a Deus, que me deu saúde, habilidade, humildade, paz e equilíbrio para chegar aqui. Mas acima de tudo que colocou todas essas pessoas em meu caminho, inclusive as que, porventura, esqueci de citar nominalmente! Glória a Deus e Aleluia! Que com Ele eu sempre siga os passos rumo ao horizonte!

"El amor se hace más grande y noble en la calamidad. El amor es tan importante como la comida. Pero no alimenta" (MÁRQUEZ, 1972,p.41;1985, p.212).

RESUMO

Intolerância à dieta (ID) interfere no adequado aporte de nutrientes e é frequente em crianças com dano neurológico. A Síndrome de Zika Congênita (SZC) é exemplo de extremo e precoce agravo cerebral. No atendimento a crianças com essa síndrome, ID manifesta-se especialmente por vômitos e regurgitações, mesmo naquelas com via alternativa de alimentação, remetendo a que a motilidade gástrica esteja implicada nesse fenômeno. Como síndrome de descrição recente, os estudos relacionados às dificuldades alimentares dessas crianças e às suas possíveis causas e consequências são escassos e incipientes. Os objetivos são: a) descrever motilidade gástrica, ocorrência de intolerância à dieta, e estado nutricional de pré-escolares com microcefalia por SZC; b) avaliar possíveis interferências das vias alternativas de alimentação nesses achados. Foi estudo comparativo da avaliação ultrassonográfica da motilidade de antro gástrico, entre pré-escolares saudáveis e com diagnóstico de microcefalia por Síndrome de Zika Congênita. Esses últimos foram também avaliados como uma série de casos. Foram considerados intolerantes a volume aqueles que não conseguiam ingerir 75% do valor de 15mL/Kg. A ultrassonografia (USG) avaliou áreas antrais em três tempos, permitindo cálculo da taxa de esvaziamento gástrico 15 minutos após a ingestão. Além disso, o exame descreveu frequência e amplitude das contrações, a partir das quais se calculou o Índice de Motilidade Gástrica. Nos pacientes pesquisou-se, ainda a presença e grau de disfagia, sinais de intolerância à dieta (vômitos, regurgitações, refeições prolongadas, aporte calórico insuficiente e intolerância a volumes) e realizou-se avaliação nutricional (antropométrica e de consumo calórico). Os índices antropométricos foram classificados em escores Z propostos pela Organização Mundial de Saúde em 2006. Sessenta e dois por cento dos pacientes não apresentaram contrações gástricas à USG e houve menores tolerância a volume e taxa de esvaziamento gástrico deles em relação aos controles saudáveis. Os pacientes em via alternativa (VA) tiveram maior comprometimento desses parâmetros. O tempo de VA correlacionou-se positivamente com todos os índices antropométricos, exceto altura para idade. ID ocorreu em 87% dos pacientes, sendo os sintomas predominantes: vômitos/regurgitações (60%), intolerância a volumes (51%) e refeições prolongadas (47%). Os achados de ID foram mais frequentes nos pacientes em VA, especialmente naquelas com gastrostomia. Quanto ao estado nutricional, 38,9% dos pacientes tinham baixo peso para idade, o mesmo ocorrendo em 50% em relação à altura. Magreza foi encontrada em 25,9%, enquanto risco ou excesso de peso, em 22,2%. Desnutrição por circunferência braquial e por

dobra cutânea tricipital (DCT) foi encontrada em, respectivamente, 9,4% e 7,5%. Indícios de adiposidade também foram observados: DCT elevada em 17,5% e razão cintura/altura elevada em 56,6%. A desnutrição foi mais frequente nas crianças alimentadas oralmente, enquanto adiposidade e excesso ponderal, naquelas em VA. Concluiu-se que crianças com SZC apresentaram dismotilidade gástrica (por déficit de contratilidade antral) e elevada frequência de intolerância à dieta, ambos mais frequentes quando alimentadas por VA. Baixa altura foi o comprometimento do estado nutricional mais frequente e não foi associada à duração do suporte nutricional por VA.

Palavras-chave: Zika vírus. Criança. Vômitos. Estado Nutricional. Motilidade Gastrointestinal.

ABSTRACT

Food intolerance (FI) interferes with the adequate nutrient intake and it is frequent in children with neurologic damage. The Congenital Zika Syndrome (CZS) is an example of an early and extreme brain injury. In the health care of children with this syndrome, it is observed that FI especially presents as vomiting and regurgitation, even in those with tube feeding, which could imply the gastric motility in this phenomenon. As a syndrome of recent description, studies related to these children's feeding difficulties, as well as their causes and consequences, are scarce and incipient. The objectives are: a) describe the gastric motility, the occurrence of food intolerance and the nutritional status of preschoolers with microcephaly due to CZS; b) evaluate possible interferences of tube feeding in these findings. It was a comparative study between the ultrasound evaluations of gastric antral motility of healthy preschoolers and CZS patients with microcephaly. The latter were also described as a case series. Those who could not ingest 75% of the amount of 15mL/Kg were considered volume intolerant. The ultrasound evaluated antral areas in three times, allowing the calculation of the Gastric Emptying Rate (GER) 15 minutes after ingestion. Besides that, the exam described frequency and amplitude of the contractions, from which the Gastric Motility Index was calculated. The patients were also evaluated as to the presence and degree of dysphagia and to signs of food intolerance (vomiting, regurgitation, prolonged meals, insufficient caloric intake and volume intolerance) and a nutritional evaluation was performed (anthropometry and caloric intake report). The anthropometric indices were classified in Z scores suggested by the World Health Organization. Sixty-two percent of the patients did not present antral contractions and this group showed lower volume tolerance and lower GER in relation to the healthy controls. Tube-fed patients had a greater impairment of these parameters. Duration of tube-feeding positively correlated with all the anthropometric indices, except height-for-age. FI occurred in 87% of the patients, where the predominant signs were: vomiting/regurgitation (60%), volume intolerance (51%) and prolonged meals (47%). These findings were more frequent in tube-fed patients, especially those with gastrostomy. With regard to nutritional status, 38.9% of the patients showed low weight-for-age, the same happening to 50% of them regarding height. Thinness was found in 25.9%, while risk of or overweight, in 22.2%. Malnutrition assessed by mid-upper arm circumference and tricipital skinfold (TSF) was found in 9.4% and 7.5%, respectively. Indications of adiposity were also observed: elevated TSF in 17.5% and high waist/height ratio in 56.6%. Malnutrition was

more frequent in orally-fed children while adiposity and overweight, in those tube-fed. It was concluded that CZS children presented with gastric dysmotility (due to antral contractility deficit) and high frequency of FI, both of which were more frequent when tube-fed. Low height was the most frequent nutritional impairment and it was not associated with tube-feeding duration.

Key-words: Zika Virus. Child. Vomiting. Nutritional Status. Gastrointestinal Motility.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	–	Operacionalização da pesquisa.....	36
Figura 2	–	Achados relacionados à alimentação em 54 crianças com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.....	51
Gráfico 1	–	Sinais de intolerância à dieta em 54 pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita, de acordo com a via de alimentação.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características clínicas de pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.....	45
Tabela 2	– Achados ultrassonográficos de motilidade gástrica em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita e em controles saudáveis.....	47
Tabela 3	– Achados ultrassonográficos de motilidade gástrica em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita, em relação à via de alimentação.....	48
Tabela 4	– Achados ultrassonográficos de motilidade gástrica em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita, em relação à presença de gastrostomia.....	48
Tabela 5	– Características relacionadas à alimentação de pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.....	49
Tabela 6	– Concordância da avaliação da deglutição pela clínica e por Videoendoscopia em 30 pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.....	50
Tabela 7	– Características antropométricas, de acordo com a via de alimentação, classificadas em escore Z.....	54
Tabela 8	– Correlações entre tempo de via alternativa (VA) e índices antropométricos em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.....	55

LISTA DE SIGLAS

ACP	agravo cerebral precoce
AJ	área antral no jejum
AMP	amplitude de contrações do antro gástrico
CB	circunferência braquial
CIC	células intersticiais de Cajal
CMM	complexo motor migratório
DCT	dobra cutânea tricípital
DP	desvio-padrão
EEI	esfíncter esofágico inferior
ESPGHAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas;
EG	esvaziamento gástrico
GI	gastrointestinal
GMFCS	Sistema de Classificação da função motora grossa
GMFM	Medida da função motora grossa
GTT	gastrostomia
ID	intolerância à dieta
NMVD	núcleo motor dorsal do Vago
OMS	Organização Mundial de Saúde
RGE	refluxo gastroesofágico
SIC	Sequência de interrupção cerebral
SNC	Sistema nervoso central
SNE	Sistema nervoso entérico
SNG	sonda nasogástrica
SUS	Sistema Único de Saúde
SZC	Síndrome de Zika Congênita
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TGI	trato gastrointestinal

TGIS	trato gastrointestinal superior
TORCHS	infecções congênitas por toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USG	ultrassonografia
VA	via alternativa
VED	videoendoscopia da deglutição
VO	via oral

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
3	MÉTODOS	33
3.1	Desenho, local e período do estudo	33
3.2	Sujeitos do estudo	33
3.3	Definição de termos e parâmetros	34
3.4	Definição das variáveis	34
3.5	Operacionalização	35
3.5.1	<i>Avaliação clínica</i>	36
3.5.2	<i>Avaliação clínica da deglutição</i>	37
3.5.3	<i>Videoendoscopia da deglutição (VED)</i>	38
3.5.4	<i>Avaliação de consumo calórico e das medidas antropométricas</i>	38
3.5.5	<i>Avaliação ultrassonográfica da motilidade gástrica</i>	40
3.6	Análise dos dados	41
3.7	Limitações metodológicas	42
4	RESULTADOS	44
5	DISCUSSÃO	56
6	CONCLUSÕES	66
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICE A - ACHADOS DE NEUROIMAGEM CONSIDERADOS SUGESTIVOS DE SÍNDROME DE ZIKA CONGÊNITA	76
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (EM RELAÇÃO AO PACIENTE)	77
	APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (EM RELAÇÃO AO RESPONSÁVEL)	80

APÊNDICE D - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS.....	82
APÊNDICE E - FREQUÊNCIAS DE DIAGNÓSTICOS NUTRICIONAIS POR ESCORES Z E PERCENTIS.....	87
ANEXO A - COMPOSIÇÃO DO <i>MILNUTRI PREMIUM</i>.....	88
ANEXO B - .PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	89

1 APRESENTAÇÃO

O estado de Pernambuco, localizado na região Nordeste do Brasil, foi o epicentro da epidemia de Síndrome de Zika Congênita (SZC), nos anos de 2015 e 2016. Devido à sua gravidade ímpar, grande teve de ser o empenho de profissionais e entidades para dar a melhor assistência possível às crianças e famílias vítimas dessa tragédia da saúde, que teve origem ambiental e viés socioeconômico.

Dentre as várias necessidades, alimentar e, mais ainda, nutrir essas crianças vêm sendo grandes desafios. Como seria de se esperar diante do extenso dano cerebral, muitas apresentaram disfagia importante, com consequentes infecções respiratórias e desnutrição, culminando com a indicação de vias alternativas de alimentação. Contornada a disfagia, o alimentar deveria, então, ser facilitado. Mas isso não ocorreu na maioria das crianças.

O Serviço de Gastropediatria do Hospital das Clínicas de Pernambuco é referência para atendimento multidisciplinar a crianças com dificuldades alimentares e, naturalmente, tornou-se o serviço de escolha também para o cuidado dessas dificuldades nas com o diagnóstico de SZC, registrando a maior casuística do estado. Nesse acompanhamento, os sinais e sintomas apresentados foram heterogêneos, assim como as respostas às intervenções dietéticas e medicamentosas.

As explicações para esses achados foram pesquisadas na fisiopatologia dos agravos cerebrais precoces (ACP), a exemplo da paralisia cerebral e de outras infecções congênitas, considerando-se a SZC um exemplo extremo de ACP. Os sinais e sintomas predominantes foram vômitos, regurgitações, refeições prolongadas, intolerância a volumes de dieta e aporte calórico insuficiente. Todos eles foram categorizados na definição de Intolerância à Dieta (ID).

A forma de apresentação de ID e a sua ocorrência mesmo em via alternativa incitaram questionamentos quanto à motilidade gástrica, já que seria o estômago o primeiro órgão em comum a todas as vias de alimentação (oral, sonda nasogástrica e gastrostomia). Apesar da grande proliferação de pesquisas e artigos no tema da SZC, a literatura ainda é incipiente e escassa no que tange às dificuldades alimentares e às manifestações gastrointestinais desses pacientes.

Da convivência com essas crianças e, acima de tudo, com a angústia de seus cuidadores, surgiu a curiosidade de avaliar o papel da motilidade gástrica nesses sinais e sintomas, além de estudar seu estado nutricional e o impacto da via alternativa de alimentação em seu desenvolvimento.

O projeto de pesquisa, intitulado “Disfunções do Trato Gastrointestinal Superior e suas consequências em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita”, originou os dados empíricos que embasam esta dissertação e teve como objetivos descrever: a) os aspectos ultrassonográficos da motilidade gástrica, a ocorrência de intolerância à dieta e o estado nutricional de pré-escolares com microcefalia com Síndrome de Zika Congênita; b) avaliar possíveis interferências da via alternativa de alimentação nesses achados.

A presente dissertação, intitulada “Motilidade Gástrica, Intolerância à Dieta e Estado Nutricional em Pré-escolares com Microcefalia por Síndrome de Zika Congênita”, é composta de um capítulo de revisão da literatura, que buscou na fisiopatologia possíveis explicações para os fenômenos estudados. Consta ainda dos métodos do estudo, resultados dos dados empíricos e discussão, além de um capítulo acerca das limitações metodológicas.

Esta dissertação foi orientada pelas professoras Margarida Maria de Castro Antunes e Maria das Graças Moura Lins, no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Sua Área de Concentração foi: *Gastroenterologia e Alimentação Pediátricas*, dentro da Linha de Pesquisa: *Pesquisas envolvendo crianças e adolescentes com agravos cerebrais de início precoce*.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Introdução

A intolerância à dieta (ID) é frequentemente observada em crianças com agravo cerebral e pode ser definida como incapacidade de obter os requerimentos energéticos mínimos através da alimentação. Sua prevalência varia de 2 a 75% entre os estudos. Na presença de lesão cerebral precoce, intolerância à dieta costuma associar-se a disfagia e distúrbios de motilidade do trato gastrointestinal superior (BLASER *et al.*, 2014; FANARO, 2013; TUME; VALLA, 2018).

Vômitos representam um dos achados mais frequentes de intolerância à dieta em crianças, porém, outros sintomas relacionados à alimentação podem estar presentes, especialmente nos primeiros anos de vida (HAUER, 2018; MERHAR *et al.*, 2016). Nas crianças com agravo cerebral precoce (ACP), a ID pode resultar de dificuldades motoras orais, distúrbios sensoriais e comportamentais ou mesmo de desordens motoras e doenças gastrointestinais (ANDREW; PARR; SULLIVAN, 2012).

O sistema nervoso central (SNC) regula funções necessárias à alimentação, tais como mastigação, deglutição e respiração, e também modula a função do sistema nervoso entérico (SNE), que controla diretamente as funções do aparelho digestivo, especialmente as de motilidade. O trato gastrointestinal superior (TGIS), em particular o estômago, é densamente innervado pelo SNE, sendo geralmente o segmento mais comprometido em caso de lesão neurológica central (ANDREW; PARR; SULLIVAN, 2012; FRANKEN *et al.*, 2017; LEVINE *et al.*, 2006).

Além da integridade de SNC e SNE, o esvaziamento gástrico normal depende também de células especializadas da parede muscular, que por mecanismos interconectados proporcionam o relaxamento do fundo gástrico para a recepção do alimento e a geração dos potenciais elétricos necessários às contrações do órgão, as quais irão misturar, triturar e propelir o alimento em direção ao duodeno (ALTAF; SOOD, 2008).

Por conseguinte, em situações de dismotilidade gástrica, sinais e sintomas de ID são frequentes, especialmente náuseas e vômitos. Esses sintomas levam à intolerância à dieta e contribuem sobremaneira para o comprometimento nutricional das crianças com agravo

cerebral precoce (ACP), levando a: desnutrição, falha de crescimento e deficiência de micronutrientes (ANDREW; PARR; SULLIVAN, 2012; ROMANO *et al.*, 2017; SULLIVAN, 2008).

A avaliação da motilidade gástrica pode ser realizada por cintilografia, manometria antrodoenal e eletrogastrografia, entre outros exames. Desde o fim da década de 1980, a ultrassonografia (USG) também vem se destacando como método simples, seguro e não invasivo para essa avaliação (DEVANARAYANA; RAJINDRAJITH; BENNINGA, 2016). Além disso, a técnica da USG não requer a colocação de sondas ou tubos, cuja presença pode alterar a motilidade do órgão, prejudicando sua avaliação (MATSUMOTO *et al.*, 2008), e é realizada com a alimentação habitual da criança, reproduzindo mais fielmente a sua rotina (DEVANARAYANA, N. M. *et al.*, 2012). Apesar da USG ser um método acurado para a avaliação do esvaziamento gástrico, o padrão-ouro para esse fim é a cintilografia, que preferencialmente deve ser realizada com alimentos sólidos. Quando os alimentos testados são líquidos, há boa concordância entre ambos os exames (DEVANARAYANA; RAJINDRAJITH; BENNINGA, 2016; OKABE; TERASHIMA; SAKAMOTO, 2016; SZARKA; CAMILLERI, 2009).

O achado de dismotilidade gástrica pode refletir, além de injúrias locais, agravos ao SNC, a exemplo da sequência de interrupção cerebral (SIC), um conjunto de insultos na formação do cérebro fetal, que culmina com microcefalia e colapso craniano, em decorrência da redução da pressão hidrostática intracraniana. A SIC geralmente é associada a infecções congênitas, especialmente as virais (CORONA-RIVERA *et al.*, 2001; MOORE; WEAVER; BULL, 1990).

A SIC tornou-se mais frequente com a recente epidemia da SZC, síndrome que foi identificada após um surto de microcefalia no estado de Pernambuco, Brasil. Nem todas as crianças com SZC têm SIC, porém a microcefalia nesses casos frequentemente associa-se a graves danos neurológicos (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018; MOORE *et al.*, 2017). Nos três anos passados desde o nascimento dessas crianças, o número de pesquisas sobre a SZC, especialmente no que tange às alterações neurológicas e oftalmológicas, multiplicou-se exponencialmente. Poucos trabalhos, no entanto, descreveram a ocorrência de sintomas gastrointestinais e dificuldades alimentares nessas crianças, sendo essa uma das lacunas do tema (KAPOGIANNIS *et al.*, 2017).

Já que as crianças com SZC podem ser vítimas de agravo cerebral precoce e grave (LI *et al.*, 2016; SCHWARTZ, 2017), esta revisão buscou, nas alterações da relação TGIS-SNC induzidas pela injúria ao cérebro em desenvolvimento e em estudos de motilidade gástrica e de avaliação nutricional, subsídios para explicar a intolerância à dieta em crianças com microcefalia pela síndrome, assim como suas potenciais repercussões nutricionais.

Intolerância à dieta em crianças com agravo cerebral precoce: mecanismos.

Intolerância à dieta é frequentemente encontrada em crianças com alterações do desenvolvimento, tanto por disfunções locais do SNE quanto por alterações em sua modulação central pelo SNC. O SNE poderia ser considerado um “cérebro integrativo”, cujos neurônios estão distribuídos no trato gastrointestinal (TGI), modulando motilidade, secreções, circulação e imunidade (ALTAF; SOOD, 2008). A ação do SNE sobre a motilidade do TGI pode acontecer de forma direta ou através de intermediários, a exemplo das células intersticiais de Cajal (CIC) (ALTAF; SOOD, 2008). O SNE contém cerca de um bilhão de neurônios, número maior que o encontrado na medula espinhal. Embora possa funcionar de forma independente, a atividade do SNE é modulada pelo sistema nervoso central (SNC); logo, insultos ao cérebro podem cursar com disfunção no TGI (BROWNING; TRAVAGLI, 2014; SULLIVAN, 2008).

A região do TGI mais dependente de regulação do SNC é a superior (da boca até segunda porção do duodeno). O nervo vago é o principal responsável pela transmissão de impulsos entre SNC e TGI, em ambos os sentidos dessa comunicação (nervo misto). As fibras eferentes motoras direcionadas ao TGIS originam-se principalmente no núcleo motor dorsal do vago (NMDV), enquanto as aferentes sensitivas destinam-se com maior frequência ao núcleo do trato solitário, no bulbo. Este mesmo núcleo, outras áreas do SNC (como o cerebelo) e hormônios circulantes comunicam-se com o NMDV e, conseqüentemente, modulam a motilidade (ALTAF; SOOD, 2008; MCMENAMIN; TRAVAGLI; BROWNING, 2016). Disfunção nessas conexões acarreta dissociação eletromecânica, com conseqüente dismotilidade (RAVELLI;MILLA, 1998, *apud* SULLIVAN, 2008).

No estômago, existe motilidade mesmo no jejum. Essa atividade é representada pelo complexo motor migratório, que consiste em contrações cíclicas responsáveis por eliminar

resíduos alimentares (ALTAF; SOOD, 2008). Com a chegada do alimento, o estômago tem basicamente duas funções motoras: relaxar (fundo gástrico) para receber o alimento e contrair (corpo e antro), primeiramente para misturá-lo ao suco gástrico e triturá-lo em porções pequenas e, posteriormente, para propeli-lo ao intestino (JOHNSON, 2013). As contrações peristálticas aumentam de intensidade à medida que progridem no sentido caudal do órgão e geralmente têm frequência de três ciclos por minuto. O marcapasso gástrico é localizado na grande curvatura do corpo e formado por CICs. Frequência e amplitude dessas contrações são controladas por atividade neuro-hormonal: parassimpático, gastrina e motilina estimulam e simpático, secretina e peptídeo inibitório gástrico inibem (ALTAF; SOOD, 2008; JOHNSON, 2013; MCMENAMIN; TRAVAGLI; BROWNING, 2016).

O esvaziamento gástrico normal requer coordenação entre neurônios extrínsecos, motoneurônios entéricos, CICs e células do músculo liso da parede gástrica (ALTAF; SOOD, 2008) e acontece pela atividade coordenada de antro, piloro e intestino proximal. Sólidos esvaziam mais lentamente, pois precisam ser reduzidos a partículas de 1mm^3 ou menores. Líquidos inertes são esvaziados quase imediatamente. Todavia, a taxa de esvaziamento de ambos depende também de sua composição química: lipídeos, ácidos ou substâncias hipertônicas esvaziam mais lentamente. Vômitos podem ocorrer tanto quando o esvaziamento é lentificado (gastroparesia), quanto acelerado (Síndrome *Dumping*) (DI LORENZO; THAPAR; FAURE, 2017; JOHNSON, 2013). Nas crianças com agravos cerebrais precoces (ACP) tem sido descrita ocorrência de disritmias e anormalidades da motilidade antroduodenal que levam à gastroparesia (DI LORENZO; THAPAR; FAURE, 2017).

Intolerância à dieta em crianças com agravo cerebral precoce: manifestações clínicas.

Gastroparesia é a lentificação do esvaziamento gástrico que ocorre na ausência de obstrução mecânica e possui diversas causas, relacionando-se tanto a deficiências no relaxamento receptivo quanto por diminuição ou incoordenação da contratilidade antral (DI LORENZO; THAPAR; FAURE, 2017). Manifesta-se geralmente por náuseas, vômitos, saciedade precoce e evolução ponderal desfavorável. Dentre as principais causas estão as infecções virais e as doenças do SNC. Os vírus mais relacionados costumam ser rotavírus,

Epstein-Barr e citomegalovírus, os quais podem agredir as CICs (SALIAKELLIS; FOTOULAKI, 2013).

Estudo de motilidade antroduodenal por eletrogastrografia em crianças neurologicamente comprometidas demonstrou ausência de complexos motores migratórios de jejum e hipomotilidade pós-prandial, assim como arritmias (bradi e taquigastria) (SULLIVAN, 2008). Além disso, ao contrário das situações fisiológicas, nas quais o esfíncter esofágico inferior (EEI) contrai em resposta à distensão gástrica (reflexo vagovagal envolvendo o núcleo do trato solitário do bulbo), nas crianças com ACP e lesão da via vagal, o marcapasso gástrico é inibido, causando retroperistalse e desacoplamento eletromecânico, o que promove relaxamento inapropriado do EEI (com conseqüente refluxo gastroesofágico) e atraso no esvaziamento gástrico (SULLIVAN, 2008).

Embora a doença do refluxo seja mais frequente e grave em crianças com comprometimento neurológico, nem todos os vômitos são explicados por essa patologia: distensão e inflamação também podem funcionar como gatilho para o reflexo emético. Nessas situações, receptores da parede gástrica comunicam-se com o centro do vômito (área postrema) através de nervos simpáticos ou do Vago, que atuam liberando neurotransmissores na fenda sináptica, especialmente histamina, serotonina e acetilcolina. No caso de lesões neurológicas, pode haver tanto exacerbação desse reflexo quanto perda de sua inibição, acarretando maior ocorrência de vômitos (HAUER, 2018; SULLIVAN, 2008). Deve ser lembrado ainda que, quando o dano neurológico repercute em hipertensão intracraniana, como pode ocorrer se hidrocefalia, tanto a causa quanto o mecanismo dos vômitos são extragastrointestinais (SHIELDS, LIGHTDALE, 2018).

Portanto, vários são os mecanismos que explicam a ID encontrada nos pacientes com ACP e essa intolerância geralmente culmina com repercussões nutricionais desfavoráveis e sintomas respiratórios. Por esse motivo, ACP está entre as mais frequentes indicações de via alternativa de alimentação (KIM *et al.*, 2013; ROMANO *et al.*, 2017). Quando há necessidade de via alternativa por tempo prolongado, recomenda-se instalação de gastrostomia (GTT). Conquanto seja procedimento comum, seus efeitos sobre a motilidade gástrica ainda não são totalmente conhecidos (FRANKEN *et al.*, 2017).

A saciedade pode ser definida como o máximo volume tolerado de uma refeição líquida e relacionar-se tanto a prazer e satisfação quanto a desconforto e estresse. As crianças com lesão neurológica podem ter falha na regulação da saciedade por alterações vagais ou por não

conseguirem comunicar quando estão satisfeitos, principalmente se alimentados por via alternativa, o que pode levar à hiperalimentação e/ou aos próprios sintomas de ID, a exemplo dos vômitos (ALTAF; SOOD, 2008).

Isso ocorre também porque as crianças com GTT costumam apresentar redução do limiar de volume gástrico para a geração de sintomas: a administração de pequenos volumes de alimento distende o estômago o suficiente para causar dor, engulhos ou vômitos. A hiperalgesia visceral é descrita como a ocorrência de dor em resposta a estímulos habitualmente não dolorosos (distensão, pressão) no TGI, e pode decorrer do próprio procedimento de inserção da sonda de GTT (HAUER, 2018).

Intolerância à dieta em crianças com agravo cerebral precoce: aspectos nutricionais.

Na maioria dos casos, intolerância à dieta é um dos principais motivos para as crianças neurologicamente comprometidas não atingirem suas necessidades nutricionais com a alimentação. Além disso, elas são geralmente incapazes de comunicar fome ou saciedade ou mesmo de se alimentarem de forma independente, dificultando ainda mais a adequabilidade desse aporte (GARCÍA IÑIGUEZ *et al.*, 2018). Os distúrbios alimentares relacionam-se, então, a menos alimentação e hidratação e podem tornar as refeições arriscadas (pneumonias aspirativas) ou mesmo estressantes e prolongadas para crianças e cuidadores. Afinal, refeições maiores que trinta minutos podem gerar fadiga e desatenção (ARVEDSON, 2013). Então, o comprometimento neurológico é frequentemente associado a distúrbios alimentares e gastrointestinais (GI), acarretando desnutrição e falha no crescimento (ROMANO *et al.*, 2018).

O crescimento linear é marcador fundamental não apenas de nutrição, mas de saúde das crianças. Aquelas com história de agravos cerebrais precoces, especialmente as com limitações neurológicas graves, crescem menos e mais lentamente que as saudáveis. Isso se deve também a fatores não-nutricionais: menor mobilidade, menor carga imposta aos ossos por menor musculatura e até alterações neuro-hormonais oriundas da lesão cerebral podem estar associadas (DAHLENG *et al.*, 2012; OFTEDAL *et al.*, 2016).

Portanto, a avaliação do crescimento linear e do estado nutricional é importante e deve ser realizada regularmente. Todavia, muitas vezes é difícil de realizar nesses pacientes, a exemplo da aferição da altura, a qual pode ser prejudicada por deformidades ósseas e contraturas (ROMANO *et al.*, 2018). As curvas de crescimento específicas para paralisia cerebral não devem ser utilizadas, pois são apenas descritivas e não correspondem a padrões de referência (ROMANO *et al.*, 2018).

A composição corporal também é importante e pode ser avaliada, por exemplo, através da medida das dobras cutâneas. Reabilitação nutricional é aconselhável em toda criança com agravo neurológico que apresente dobra cutânea tricípital menor que o percentil 10 para idade e sexo. Destaca-se, no entanto, que crianças neuropatas geralmente apresentam mais massa gorda e menos massa magra que as saudáveis. Elas tendem à adiposidade, especialmente a do tipo central (ROMANO *et al.*, 2018). Isso é ainda mais frequente naquelas alimentadas por via alternativa (VERNON-ROBERTS *et al.*, 2010).

A via alternativa de alimentação faz-se necessária em muitas crianças com ACP e intolerância à dieta. Para a avaliação quanto à necessidade dessa via devem ser considerados, por exemplo, presença de: disfagia, aporte calórico oral menor que as necessidades calculadas, evolução desfavorável de peso e altura, tempo de refeição prolongado (duração maior que três horas por dia) (SULLIVAN, 2008). Salienta-se que, nessas situações, o suporte nutricional enteral deve ser estabelecido antes do surgimento da desnutrição (ROMANO *et al.*, 2018).

A via gástrica (sonda nasogástrica ou gastrostomia) é a preferível dentre as alternativas, já que tem fácil instalação e permite alimentação em *bolus*. Se uso prolongado (maior que dois meses) for necessário, a gastrostomia endoscópica percutânea é a mais recomendada. Há consenso de que essa via melhora o ganho ponderoestatural, aumenta a medida das dobras cutâneas, diminui a duração das dietas e melhora a qualidade de vida de pacientes e cuidadores (FERLUGA *et al.*, 2013; OFTEDAL *et al.*, 2016; ROMANO *et al.*, 2018; SULLIVAN, 2008). A alimentação por gastrostomia nas crianças com agravos cerebrais tem sido usada, então, para contornar a disfunção motora oral e prevenir desnutrição (SULLIVAN, 2008).

Complicações da gastrostomia são descritas em 4-26% dos casos, porém geralmente são simples e transitórias, restritas ao pós-operatório precoce. No entanto, alguns estudos relatam aumento do refluxo gastroesofágico após o procedimento. Uma explicação seria que crianças

com menor mobilidade podem ser hiperalimentadas quando em gastrostomia. É necessário, portanto, a avaliação regular do ganho ponderal e do surgimento de sintomas nessas crianças (FERLUGA *et al.*, 2013; SULLIVAN, 2008). Hiperalimentação está entre as principais causas de intolerância à dieta (HAUER, 2018).

As crianças que não deambulam geralmente requerem 60 a 70% das necessidades calóricas recomendadas para crianças saudáveis (ROMANO *et al.*, 2018). Isso se deve não apenas à menor mobilidade (GARCÍA IÑIGUEZ *et al.*, 2018), mas à menor massa muscular, com conseqüente menor gasto metabólico, inclusive no repouso (HAUER, 2018). Quando se utiliza o peso para estimar as necessidades calóricas dessas crianças, é maior o risco de hiperalimentá-las (ROMANO *et al.*, 2018). Calculando-se pela altura, estimam-se em 11 kcal/cm as necessidades daquelas em cadeiras de roda (ROMANO *et al.*, 2017). Mesmo assim, essa menor massa muscular pode reduzir essas necessidades em 30-40% desse valor (HAUER, 2018).

Portanto, o aporte calórico deve ser recomendado de maneira individualizada e cuidadosa, pois as crianças neurologicamente comprometidas apresentam risco tanto de desnutrição quanto de sobrepeso e obesidade, especialmente quando em via alternativa (DAHLENG *et al.*, 2012; HERRERA-ANAYA *et al.*, 2016).

Por fim, destaca-se que, apesar de toda a repercussão negativa que os danos ao SNC podem trazer ao TGI e à alimentação de crianças, é crescente a evidência de que a regulação gastrointestinal é dinâmica, existindo notável capacidade de plasticidade e adaptação, especialmente dos reflexos vagovagais (MCMENAMIN; TRAVAGLI; BROWNING, 2016).

Síndrome de Zika Congênita, alimentação e desenvolvimento gastrointestinal.

A recente epidemia de Síndrome de Zika Congênita (SZC) fez renascer o interesse científico pelas infecções verticalmente transmissíveis (COYNE; LAZEAR, 2016). Embora as disfunções cognitiva, sensorial e motora da SZC, sejam semelhantes às de outras infecções congênitas, existem padrões de alterações do SNC raramente vistos nas outras, a exemplo da microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado, do afinamento cortical com

calcificações subcorticais, das contraturas congênitas e da marcante hipertonia precoce, com sintomas extrapiramidais (MOORE *et al.*, 2017).

Na SZC, pode ocorrer epilepsia de difícil controle, hipertonia, alteração global do desenvolvimento neuropsicomotor (DEL CAMPO *et al.*, 2017) e contraturas ou até artrogripose por lesão do trato corticoespinal e de motoneurônios, através de mecanismo ainda não totalmente esclarecido. Isso evidencia que a lesão não deve ser exclusivamente intracraniana. Há, inclusive, achados eletromiográficos demonstrando envolvimento de motoneurônios tanto centrais quanto periféricos (MOORE *et al.*, 2017).

Embora muito já descrito quanto às alterações neurológicas, oculares e de neuroimagem, várias lacunas do conhecimento precisam ser esclarecidas, como as dificuldades alimentares apresentadas por esses pacientes (KAPOGIANNIS *et al.*, 2017). Em se tratando de TGIS, a maioria dos trabalhos cita apenas a ocorrência de disfagia nessas crianças (LEAL *et al.* 2017)(DA SILVA *et al.*, 2016)(BOTELHO *et al.*, 2016)(DEL CAMPO *et al.*, 2017), sendo rara a descrição de outras manifestações gastrointestinais, como esofagite de refluxo e dismotilidade (KAPOGIANNIS *et al.*, 2017).

Ainda em relação ao aparelho digestório, embora não tenham sido pesquisados antígenos e genoma desse vírus nos órgãos de crianças com SZC, sua ocorrência não pode ser afastada, já que o conjunto de todos os tecidos-alvo do vírus ainda precisa ser determinado (COYNE; LAZEAR, 2016). Inclusive, em modelos animais, demonstrou-se neurotropismo direto ao sistema nervoso entérico por flavivírus (WHITE *et al.*, 2018) e já há descrição nos quadros agudos de Zika adquirida de sintomas predominantemente gastrointestinais (SLAVOV *et al.*, 2017).

As crianças com SZC têm apresentado dificuldades próprias, como irritabilidade durante a alimentação, disfagia (DA SILVA *et al.*, 2016) e dismotilidade (KAPOGIANNIS *et al.*, 2017). Tudo isso contribui negativamente com seu desenvolvimento ponderoestatural e neurológico (DA SILVA *et al.*, 2016). Estudo brasileiro demonstrou que, em 48 lactentes (idade máxima oito meses), 85,4% apresentavam irritabilidade, sendo esse o sintoma mais descrito, seguido de síndromes piramidal e extrapiramidal (56,3%), crises epiléticas (50%) e disfagia (14,6%). Esses lactentes tiveram evolução desfavorável de peso, altura e perímetro cefálico para idade ao longo do acompanhamento (DA SILVA *et al.*, 2016). Já uma pesquisa menor, com 14 crianças, porém em faixa etária mais avançada, 19-24 meses, demonstrou

dificuldades alimentares em nove delas (47%) e falha de crescimento em apenas uma (14%) (SATTERFIELD-NASH *et al.*, 2017).

Assim, as famílias dessas crianças devem ser orientadas quanto a possíveis alterações em seu crescimento e desenvolvimento, assim como quanto ao surgimento de dificuldades relacionadas à alimentação. Ao nascimento, o aleitamento materno deve ser estimulado sempre que possível, porém família e profissionais de saúde devem estar atentos para o aparecimento dessas dificuldades, que podem surgir mais tardiamente. Caso distúrbios alimentares ocorram, as crianças devem ser encaminhadas para atendimento multidisciplinar especializado (RUSSELL *et al.*, 2016).

A relação da SZC com a alimentação é semelhante à de outros agravos cerebrais precoces e depende da época em que ocorre o insulto gestacional, da natureza e da gravidade do mesmo, porém o dano desse vírus costuma ser mais grave, ao tecido nervoso ainda em formação (MOORE *et al.*, 2017). Estudos recentes relacionam diretamente a infecção materna ou intrauterina com dano cerebral e deficiências em longo prazo (REES; INDER, 2005). As infecções com essa relação causal mais evidente são as por toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis (TORCHS) e a corioamnionite (HERMANSEN; HERMANSEN, 2006).

Vários estudos relatam que as citocinas inflamatórias interferem diretamente no desenvolvimento do sistema nervoso, muitas vezes de forma irreversível e com graves consequências (HERMANSEN; HERMANSEN, 2006)(BURD; BALAKRISHNAN; KANNAN, 2012). Elas interrompem o desenvolvimento dos oligodendrócitos no cérebro fetal, reduzindo a mielinização, lesando a substância branca, causando leucomalácia periventricular e, por fim, a paralisia cerebral (HERMANSEN; HERMANSEN, 2006). Qualquer desregulação na expressão normal das citocinas no cérebro fetal pode afetar o processo de neurodesenvolvimento (BURD; BALAKRISHNAN; KANNAN, 2012).

Análise anatômica e funcional sugere que as alterações neurológicas que repercutem na alimentação e na deglutição, tanto centrais quanto periféricas, sejam bem precoces, ainda no período embrionário (LAMANTIA *et al.*, 2016). Isso porque a organização dos centros de controle sucção-deglutição-respiração também é no início da gestação. Esses centros localizam-se na parte mais caudal do cérebro (ABADIE; COULY, 2013).

Portanto, as habilidades motoras orais refletem bem o desenvolvimento do sistema nervoso central (SULLIVAN, 2008). Mas a relação do SNC com a alimentação não se restringe a elas: no que concerne ao esôfago, por exemplo, estudos recentes têm demonstrado que o transporte do alimento por esse órgão é tão importante para a habilidade de alimentação oral quanto as funções de sucção e deglutição propriamente ditas (LAU, 2016). Sua peristalse primária, induzida por deglutição, já é presente por volta de 26 semanas de idade gestacional (BENNINGA *et al.*, 2014), enquanto a secundária é plena na maioria das vezes por volta de 32 semanas (BENNINGA *et al.*, 2014).

A peristalse secundária é um mecanismo periférico, ativado por estímulo sensorial, que facilita o clareamento do órgão, prevenindo estase (GUPTA *et al.*, 2009). Uma vez estabelecida, não parece haver modificações com o amadurecimento (BENNINGA *et al.*, 2014). Mesmo assim, o clareamento esofágico torna-se mais rápido com a maturação: a sensibilidade do órgão aumenta com o tempo, iniciando mais rapidamente a resposta efetora reflexa (vagal no esôfago proximal e vias neurais intrínsecas no distal) (GUPTA *et al.*, 2009).

Enquanto isso, o estômago, embora se desenvolva a partir da quarta semana de gestação, atinge maturidade estrutural somente quando o feto se torna viável, por volta de 20 semanas. As fibras nervosas chegam ao órgão por volta da 5ª semana e na nona chegam os mioblastos, porém ambos somente estarão morfológica e histologicamente amadurecidos por volta de 30 semanas (KELLY; NEWELL, 1994). Ainda não se sabe se o neurotropismo do vírus Zika por células imaturas poderia interferir também diretamente na formação dessa inervação de esôfago e estômago (CHIMELLI *et al.*, 2017; KAPOGIANNIS *et al.*, 2017; LEAL *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2016).

Considerações finais

Intolerância à dieta (ID) é frequente nas crianças com ACP e, embora de etiologia multifatorial, tende a ser mais frequente quanto mais grave e precoce for a injúria cerebral.

A Síndrome de Zika Congênita pode ser usada como um exemplo extremo de ACP. Seja pelas lesões centrais já bem descritas, seja pela possibilidade de insultos periféricos, a dismotilidade gastrointestinal, mais especificamente a gástrica, é uma das plausíveis explicações para a ocorrência de ID nesses pacientes.

Observações iniciais sugerem crescimento insuficiente nessas crianças, porém ainda não há dados que as descrevam após o período de lactentes. Não se sabe, portanto, se essa tendência é mantida nas crianças maiores. Novos estudos são necessários para compreender as peculiaridades clínicas e ultrassonográficas do funcionamento do estômago desses pacientes.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho, local e período do estudo

Foi realizado estudo ultrassonográfico da motilidade de antro gástrico, comparando pré-escolares saudáveis com aqueles com diagnóstico de microcefalia por Síndrome de Zika Congênita. Esses últimos foram também avaliados como uma série de casos. A coleta de dados foi realizada entre março e agosto de 2018 no Hospital das Clínicas de Pernambuco, em dois setores: Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e Radiologia. O Hospital das Clínicas é vinculado à Universidade Federal de Pernambuco e ao Sistema Único de Saúde (SUS) e é referência estadual no tratamento de crianças com disfagia e dificuldades alimentares em crianças com diagnóstico de SZC.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (ANEXO B), sob o número 2.506.503, em 22 de fevereiro de 2018, e cumpriu as normas da resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2013), CAAE número 80556017.9.0000.5208.

3.2 Sujeitos do estudo

Foram considerados elegíveis para o estudo os pré-escolares com diagnóstico de microcefalia por Síndrome de Zika Congênita (SZC) matriculados no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas- UFPE.

Definição de casos: pacientes com perímetro cefálico ao nascimento OU no momento da avaliação menor que escore Z – 2 para a idade e o sexo (pela Organização Mundial de Saúde - OMS) E comprovação laboratorial da infecção pelo vírus Zika no líquido OU alterações sugestivas dessa infecção à neuroimagem (apêndice A);

Características do grupo de comparação: foram selecionados, por conveniência, dez pré-escolares saudáveis (ausência de doenças crônicas conhecidas, de alterações do estado nutricional e de doenças agudas no último mês).

3.3 Definição de termos e parâmetros

- Intolerância à dieta foi definida quando ocorreu ao menos um dos seguintes achados: vômitos, regurgitações, dietas prolongadas, intolerância a volume e aporte calórico insuficiente.
- Dietas prolongadas foram definidas de acordo com (ROMANO *et al.*, 2017, 2018b), como aquelas que duraram mais de 30 minutos cada ou tempo diário gasto com alimentação da criança maior que três horas (180 minutos).
- Intolerância a volumes de dieta: apesar de a capacidade gástrica de uma criança ser estimada em 30mL/Kg de peso (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009), este trabalho considerou inicialmente como alvo de volume de dieta os 15mL/Kg descritos na técnica da ultrassonografia (DEVANARAYANA *et al.*, 2013). Para a realização do exame foi utilizada a porcentagem desse volume previsto, descrita pelo(a) responsável do(a) paciente como o máximo habitualmente tolerado pela criança. A distribuição das porcentagens de volumes atingidos demonstrou 75% do volume esperado como percentil 50. Considerou-se, então, intolerante a volume aqueles que não atingiram esses 75%.
- Aporte calórico diário insuficiente foi definido quando menor que o esperado para a altura do paciente que não deambula (11Kcal/cm) (Romano *et al.*, 2017).

3.4 Definição das variáveis

Foram consideradas variáveis de caracterização da amostra: idade, sexo, microcefalia grave atual (perímetro cefálico menor que -3 desvios-padrão para idade e sexo -OMS- no momento da avaliação), controle da epilepsia (ausência de crises epiléticas no último mês), GMFCS (Sistema de Classificação da Função Motora Grossa), GMFM (medida da função motora grossa), alterações sugestivas à neuroimagem (apêndice A), presença de derivação ventriculoperitoneal para tratamento de hidrocefalia, grau de disfagia classificado pela avaliação clínica por fonoaudióloga e/ou por Videoendoscopia da deglutição (VED) (ausente, leve, moderada ou grave), presença e idade de instalação (em meses) de via alternativa de alimentação (sonda nasogástrica ou gastrostomia), além da pesquisa de vírus Zika: Elisa IgM ou PCR positivos para Zika Vírus em amostras líquóricas.

As variáveis relacionadas ao nascimento foram: perímetro cefálico (cm), peso corporal (g), prematuridade (idade gestacional menor que 37 semanas) e presença de hipóxia (escore de Apgar no quinto minuto de vida menor que sete).

Para avaliação do estado nutricional, definiram-se como variáveis antropométricas: peso (g), altura (cm), circunferência braquial (cm), cintura (circunferência abdominal em topografia de cintura -cm), dobra cutânea tricípital (mm), peso/idade (classificação do peso para idade em desvios-padrão), altura/idade (classificação da altura para idade em desvios-padrão), peso/altura (classificação do peso para a altura em desvios-padrão), razão cintura/altura - razão entre aferições da cintura e altura (cm), que foi considerada compatível com adiposidade central quando maior que 0,5. As demais variáveis foram classificadas de acordo com o estabelecido pela Organização Mundial de Saúde em 2006.

Para avaliação da motilidade do antro gástrico, as variáveis ultrassonográficas consideradas foram: porcentagem de volume atingido (em relação ao volume de dieta necessário à técnica -15mL/Kg- , que porcentagem a criança ingeriu para exame), área de jejum (área de secção antral no jejum - cm²), área do 1º minuto (área de secção antral um minuto após a ingestão da dieta- cm²), área de 15 minutos (área de secção antral quinze minutos após a ingestão da dieta- cm²), esvaziamento gástrico (taxa de esvaziamento gástrico em porcentagem), frequência de contrações (número de contrações antrais detectadas em três minutos de observação), amplitude (máxima variação da área de secção antral durante uma contração), índice de motilidade gástrica (produto da amplitude pela frequência, dividido por cem).

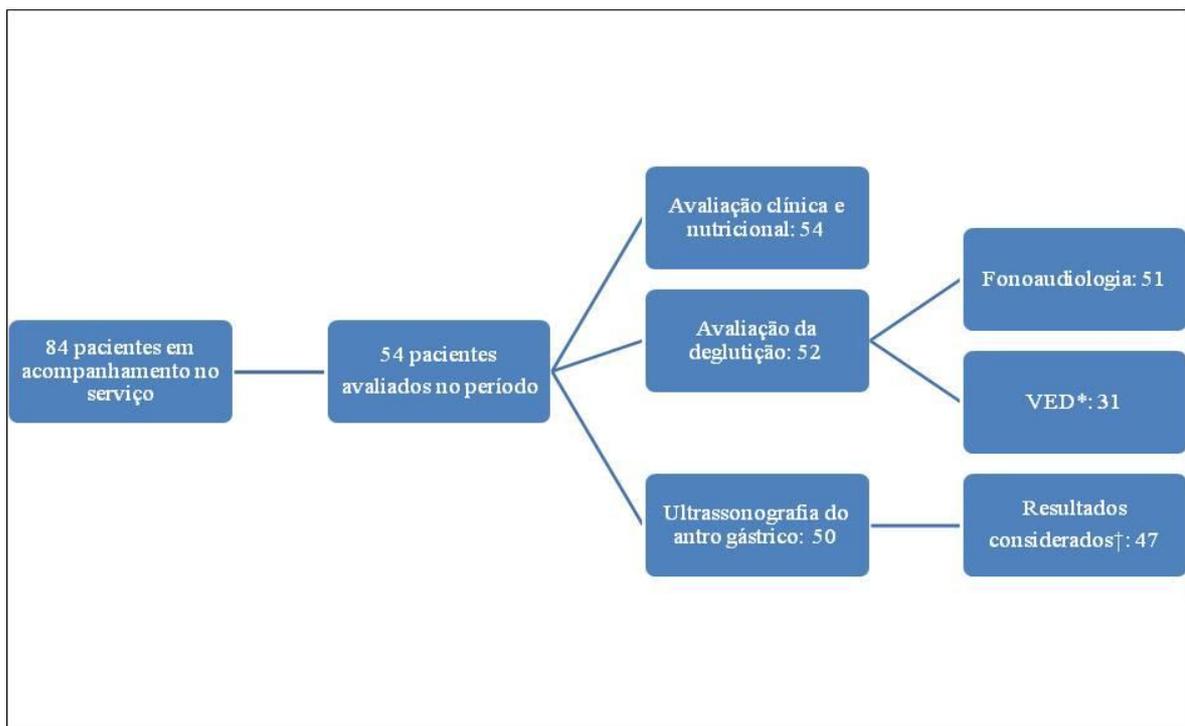
3.5 Operacionalização

A equipe de pesquisa foi composta por uma pesquisadora responsável (médica Gastroenterologista Pediátrica), uma nutricionista, uma fonoaudióloga e um graduando, aluno de Iniciação Científica, do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco.

Durante as consultas no serviço, os responsáveis pelas crianças foram convidados a participar do estudo, sendo solicitada a anuência através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICES A e B). Após autorização, foi aplicado um formulário estruturado (APÊNDICE C), que foi respondido verbalmente pelos

pais ou responsáveis, com perguntas investigando características do nascimento e neurológicas, além de sinais de intolerância à dieta. As informações ignoradas pelos responsáveis foram resgatados em prontuário, quando disponíveis. Os dados da neuroimagem e da medida da função motora grossa (GMFM) foram obtidos com equipe de neurologia assistente. Os resultados da videoendoscopia da deglutição (VED) foram resgatados com a equipe de otorrinolaringologia do Hospital.

Figura 1 - Fluxograma de avaliação de pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.



*VED: Videoendoscopia da deglutição;

† Três avaliações de motilidade antral impossibilitadas por interposição gasosa.

Em seguida, procedeu-se à avaliação clínica da deglutição e à avaliação antropométrica e do consumo alimentar. Após as consultas, os pacientes foram encaminhados à ultrassonografia para avaliação da motilidade antral.

3.5.1 Avaliação clínica

Através da aplicação de formulários e da revisão de prontuários, foram pesquisadas as características do nascimento e os dados de avaliação do comprometimento neurológico.

Durante as consultas clínicas, a função motora grossa das crianças foi caracterizada através do Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS), cujos graus variam de I a V com progressiva gravidade (PALISANO *et al.*, 1997). Vinte e seis crianças, aos 18 meses, haviam sido avaliadas com outra escala, a GMFM (Medida da função motora grossa) (ALOTAIBI *et al.*, 2013), por terapeuta ocupacional e neurologista. A medida do GMFM correlaciona-se com o GMFCS conforme curva descrita por *Rosenbaum* e colaboradores (ROSENBAUM *et al.*, 2002). Os dados de GMFM foram obtidos do prontuário e incluídos retrospectivamente na pesquisa. A GMFM foi categorizada em: < 5, 5 a 10 e 10 a 27 para este estudo.

A ocorrência de regurgitações e vômitos também foi questionada na consulta, assim como o tempo de duração média de cada refeição e a quantidade de refeições em um dia. Esses dois últimos dados permitiram determinar a ocorrência de refeições prolongadas. Foi questionado ainda qual o volume máximo de dieta que a criança conseguia ingerir sem sintomas.

Além disso, foram avaliados a presença e o tipo de via alternativa de alimentação (sonda nasogástrica ou gastrostomia), assim como a idade de instalação da mesma.

3.5.2 Avaliação clínica da deglutição

Foi realizada por fonoaudióloga, utilizando as consistências líquida (10 ml de água), pastosa (10 ml de água com acréscimo de duas medidas de espessante da marca *thicken up clear*®) e sólida (biscoito a base de amido), avaliando as fases oral e faríngea da deglutição. A disfagia foi classificada em: ausente (sem alterações na deglutição), leve (trânsito orofaríngeo levemente comprometido e sem sinais sugestivos de aspiração), moderada (trânsito orofaríngeo comprometido, com sinais sugestivos de aspiração e preservação de mecanismos protetores) e grave (trânsito orofaríngeo comprometido, com sinais sugestivos de aspiração e ausência de mecanismos protetores).

O trânsito orofaríngeo comprometido foi aquele em que foram observados escape oral prematuro, tempo de trânsito alimentar aumentado (líquido>4 segundos, pastoso>4 segundos e sólida>17segundos) e alteração da mastigação. Sinal sugestivo de penetração/aspiração foi

alteração na ausculta cervical (presença de ruídos respiratórios antes ou após a deglutição). Tosse e engasgos foram considerados mecanismos protetores (FURKIM; SILVA, 1999).

3.5.3 *Videoendoscopia da deglutição (VED)*

A VED, para avaliar anatomia e deglutição, foi realizada por otorrinolaringologista, com a ajuda de fonoaudiólogo. As consistências testadas foram as mesmas três da avaliação clínica: o alimento era administrado por fonoaudiólogo (a) diretamente à boca da criança, utilizando seringa de 5 ml. Manobras para facilitar a deglutição foram realizadas, quando necessário.

A deglutição foi classificada de acordo com Santoro (SANTORO et al., 2012):

- Normal (grau 0): contenção oral normal, presença de reflexos, ausência de estase salivar, menos de três tentativas de empurrar para clareamento do alimento.
- Disfagia leve (grau 1): pequena estase após deglutição, menos de três tentativas de empurrar para clareamento do alimento. Ausência de regurgitação nasal ou penetração laríngea.
- Disfagia moderada: (grau 2): estase salivar moderada, mais estase pós-deglutição, mais de três tentativas de empurrar para clareamento do alimento. Presença de regurgitação nasal e redução na sensibilidade laríngea, com penetração no vestíbulo do órgão. Ausência de aspiração laringotraqueal.
- Disfagia grave (grau 3) máxima estase salivar, piora importante nos resíduos pós-deglutição. Propulsão ruim ou ausente, regurgitação nasal, aspiração traqueal.

3.5.4 *Avaliação de consumo calórico e das medidas antropométricas.*

A avaliação do consumo calórico foi realizada por nutricionista, através de recordatório de 24hs: descrição de todos os alimentos, e da quantidade em medidas caseiras de cada um, ingeridos nas 24hs anteriores. Foram calculadas as calorias por dia. Os cálculos foram obtidos através do software *Nutwin*, da Universidade Federal de São Paulo.

Na avaliação da antropometria, o peso foi aferido com balança eletrônica, do tipo *pésa-bebê*, conforme recomendado na literatura (OLIVEIRA et al., 2009). O modelo disponível na Gastropediatria do serviço foi da marca *Filizola*, tipo *BPBaby*, com capacidade máxima de 15Kg e divisões de 5g. Peso foi classificado como baixo para a idade da criança quando menor que o valor correspondente ao percentil 3 ou a -2 desvios-padrão (DP).

A aferição da altura foi realizada com a criança deitada e com o auxílio de régua antropométrica sobre uma superfície plana. Para efetuar a leitura da medida, a criança estava completamente despida e descalça e o procedimento contou com a participação de dois examinadores (geralmente mãe e profissional). Devido às limitações físicas dessas crianças, foram mantidas essas técnicas (comprimento) apesar de serem maiores de dois anos, quando habitualmente se mediria a estatura. A altura foi classificada como baixa para a idade da criança quando menor que o valor correspondente ao percentil 3 ou a -2 desvios-padrão (DP).

A relação entre peso e altura foi classificada como magreza quando menor que o percentil 3 ou que -2DP; Risco de ou excesso de peso, quando acima do percentil 85 ou de +1 DP.

O perímetro cefálico foi obtido com a utilização de fita métrica não extensível e graduada em centímetros. Os pontos de medida foram logo acima das sobrancelhas (sulco supraorbitário), e posteriormente, na proeminência occipital com o ponto zero no lado da cabeça do bebê mais próximo de quem fazia a medida (OLIVEIRA, et al., 2009).

A medida da circunferência braquial (CB) foi tomada no braço direito, relaxado e flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°. Marcou-se o ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Depois, o paciente manteve o braço estendido ao longo do corpo, com a palma da mão voltada para a coxa. Com auxílio de uma fita métrica inelástica milimetrada, contornou-se o braço no ponto marcado, de forma ajustada, evitando compressão da pele ou folga (OLIVEIRA, et al., 2009). CB foi considerada insuficiente quando menor que o percentil 10 (ROMANO et al. 2017) ou que -2DP (OMS, 2006). Por outro lado, a medida foi classificada como aumentada quando maior que o percentil 97 ou que +2DP (OMS, 2006).

A medida da dobra cutânea tricúspita foi realizada no mesmo ponto médio utilizado para realizar a circunferência braquial. Separou-se levemente a dobra cutânea (pele e gordura subcutânea), despreendendo-a do tecido muscular. Aplicado o calibrador, formando um ângulo reto. O braço estava relaxado e solto ao lado do corpo (OLIVEIRA, et al., 2009). Essa medida

foi realizada com auxílio de adipômetro da marca *Cescorf* e foi repetida três vezes. A média das medições foi utilizada para a análise. O resultado foi considerado insuficiente quando menor que o percentil 10 (ROMANO *et al.* 2017) ou que -2DP (OMS, 2006). Excesso foi definido quando maior que o percentil 97 ou que +2DP (OMS, 2006).

A circunferência da cintura foi obtida através da medida da circunferência que passa pela cicatriz umbilical, também com auxílio de uma fita métrica inelástica milimetrada (FREDRIKSEN; SKÅR; MAMEN, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). Pela condição clínica dos pacientes, a medida foi realizada em decúbito horizontal. Para circunferência da cintura, não há valores de normalidade nem curvas de referências estabelecidas para a faixa etária menor que cinco anos (OLIVEIRA, *et al.*, 2009). Por esse motivo, as crianças foram comparadas através da razão entre cintura e altura, que foi considerada aumentada quando maior que 0,5 (MARTIN-CALVO; MORENO-GALARRAGA; MARTINEZ-GONZALEZ, 2016; MEHTA, 2015).

3.5.5 Avaliação ultrassonográfica da motilidade gástrica

A avaliação ultrassonográfica da motilidade do antro gástrico, realizada sempre por mesmo radiologista, seguiu técnica previamente descrita na literatura científica (DEVANARAYANA *et al.*, 2013). Foi realizada também com um grupo de comparação, composto por dez pré-escolares saudáveis selecionados por conveniência.

Foi utilizado o aparelho GE *Logiq 7* (GE Medical Systems Waukesha, WI, USA), com transdutores convexos de frequência de 3,5-5,0MHz e transdutores lineares de frequência 8,0-12,0 MHz. O transdutor do ultrassom foi posicionado verticalmente na parede anterior do abdome para permitir a visualização simultânea do antro, lobo hepático esquerdo, artéria mesentérica superior e aorta abdominal.

As crianças foram avaliadas no jejum, no 1º (A₁) e no 15º (A₁₅). minutos após administração de volume de 15mL/Kg (DEVANARAYANA *et al.*, 2013) de composto lácteo adequado para a idade, oferecido em temperatura ambiente de 25oC, preferencialmente, por via oral - (*Milnutri Premium*, da marca Danone, cujo perfil proteico é de 50% soro do leite e 50% caseína – composição nutricional completa em ANEXO 1). Nas crianças que não toleraram todo o volume, esse dado foi anotado e considerado.

Através de fórmula matemática que relaciona A_1 e A_{15} , foi possível calcular a porcentagem (ou taxa) de esvaziamento gástrico:

$$[(A_1 - A_{15}) / A_1] \times 100$$

A frequência (F) descreveu o número de contrações antrais detectadas em período de três minutos de observação. Para avaliar a amplitude (AMP) das mesmas, foi medida a área do antro durante a máxima contração (menor área) e o máximo relaxamento (maior área). Foi calculada através da seguinte fórmula:

$$AMP = [(A_{RELAX} - A_{CONT}) / A_{RELAX}] \times 100$$

O índice de motilidade foi estabelecido através de: $AMP \times F/100$. Todas as fórmulas acima foram previamente descritas no trabalho de *Devanarayana* e colaboradores. (DEVANARAYANA *et al.*, 2013). Como não há valores de normalidade estabelecidos para essa técnica, os resultados obtidos foram comparados entres categorias de pacientes, mas também com os exames realizados com um grupo controle, composto por dez pré-escolares saudáveis e obedecendo à mesma metodologia descrita para os pacientes. Todas as ultrassonografias desta pesquisa foram realizadas pelo mesmo operador.

As principais limitações da USG são: ser operador-dependente e ser uma quantificação indireta, já que estima o esvaziamento do órgão pelas medidas das áreas antrais. Além disso, embora vários métodos tenham sido propostos na literatura, ainda não há padronização de sua técnica e/ou tipo de refeição (MURESAN *et al.*, 2015). Embora o antro gástrico seja visível na maioria dos pacientes (inclusive nos obesos) (DEVANARAYANA; RAJINDRAJITH; BENNINGA, 2016), interposição gasosa pode impossibilitar a realização do exame (SZARKA; CAMILLERI, 2009).

3.6 Análise dos dados

As características clínicas e do nascimento das crianças foram descritas em porcentagens, assim como os sinais de intolerância à dieta. Para comparações entre as variáveis clínicas e antropométricas dos pacientes, de acordo com a presença de vias

alternativa de alimentação, foi utilizado o teste do Quiquadrado de *Pearson* ou Teste Exato de *Fisher*, quando estava indicado.

Analisou-se a copositividade dos diagnósticos de disfagia pela avaliação clínica e por videoendoscopia da deglutição.

Utilizou-se a correlação de *Spearman* para testar a associação entre o tempo de via alternativa e tanto a razão cintura/altura quanto as classificações (em escores *Z*) de peso, altura, circunferência braquial e dobra tricipital para idade e de peso para altura.

Utilizou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov*, para avaliar se as variáveis dos parâmetros ultrassonográficos tinham distribuição normal. Como todas apresentaram distribuição não-normal, os resultados foram descritos em medianas e quartis e o teste de *Mann-Whitney* foi utilizado para testar as diferenças entre pacientes e controles, assim como entre as vias de alimentação.

Para todas as análises, valores de *p* menores que 0,05 foram considerados significantes e entre 0,05 e 0,1, limítrofes.

3.7 Limitações metodológicas

A utilização de formulário para a coleta de dados sujeitou o estudo a vieses de informação, em especial o viés de memória. Os acompanhantes de pacientes com sintomas e/ou já em tratamento dietético ou medicamentoso específico tendem a recordar mais de eventos progressos relacionados ao quadro que os assintomáticos ou com quadro leve. Nesse sentido, o fato de serem pacientes em acompanhamento regular do serviço possibilitou minimizar esse viés, uma vez que os sintomas e sinais investigados eram frequentes e sua ocorrência era sempre questionada nas consultas, sendo, inclusive, muitas vezes, o motivo do acompanhamento. O viés relacionado ao entrevistador foi minimizado pelo fato de serem sempre os mesmos examinadores para cada tipo de aferição ou coleta de dados.

Quanto ao grupo de comparação, as crianças saudáveis tiveram mediana de idade maior que a dos pacientes, embora todos fossem pré-escolares. Esse fato não deve ter comprometido a comparação da capacidade gástrica, visto ser ela calculada em função do peso corporal e não da idade.

A avaliação da motilidade gástrica poderia ser realizada por diversos métodos. Embora o padrão-ouro seja a cintilografia para esvaziamento de sólidos, esse exame não seria possível para os pacientes deste estudo, pois todos tinham disfagia para sólidos e metade alimentava-se através de sondas. Além disso, procurou-se o exame menos invasivo possível, minimizando as intervenções que a pesquisas já naturalmente traria as crianças participantes. Desse modo, o método escolhido foi a ultrassonografia: ausência de exposição à radiação, exame seguro e reprodutível, além de ter as grandes vantagens de não interferir na motilidade gástrica (por não requerer uso de sondas) e de poder ser realizado com a alimentação habitual da criança (DEVANARAYANA; RAJINDRAJITH; BENNINGA, 2016) (SZARKA; CAMILLERI, 2009) (FAN *et al.*, 2013).

Quanto aos achados ultrassonográficos, minimizou-se o viés do observador porquanto todos foram realizados por um mesmo operador. Além disso, USG demonstra boa concordância com a cintilografia (padrão-ouro) para a avaliação do esvaziamento gástrico de refeições líquidas. Sua principal desvantagem é ser operador-dependente, requerendo radiologistas bem treinados (DEVANARAYANA, N. M. *et al.*, 2012; DI LORENZO; THAPAR; FAURE, 2017; FAN *et al.*, 2013; MURESAN *et al.*, 2015; OKABE; TERASHIMA; SAKAMOTO, 2016; SZARKA; CAMILLERI, 2009). A visualização ultrassonográfica do antro pode ser prejudicada por interposição gasosa, porém isso é amenizado com adequado jejum antes do exame. (DEVANARAYAN; RAJINDRAJITH; BENNINGA, 2016; MATSUMOTO *et al.*, 2008).

4 RESULTADOS

Características das crianças.

Dos 84 pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita (SZC) registrados no serviço, 54 compareceram a consultas durante o período do estudo e foram incluídos na pesquisa. A mediana de idade das crianças foi de 30 meses, (p25: 28,7; p75: 31,2) e 51,9% (28/54) foram do sexo masculino. Vinte e oito delas (51,9%) tiveram a infecção pelo vírus Zika confirmada por detecção de anticorpos IgM no líquido, ao nascimento. As demais foram incluídas na pesquisa devido à presença de calcificações sugestivas de SZC à neuroimagem.

Dentre os 54 pacientes selecionados, foi possível avaliar a motilidade antral por ultrassonografia em 87% (47/54). Houve perda de quatro crianças por falta ao exame e de três exames por dificuldade técnica (interposição gasosa). A mediana de idade desses 47 pacientes foi de 30 meses (p25: 28; p75: 31) e 53,2% (25/47) deles eram meninos. Dentre os controles saudáveis, a mediana de idade foi de 42 meses (p25: 33,5; p75: 50,7) e 80% (8/10) foram do sexo masculino.

As características clínicas das 54 crianças inicialmente avaliadas estão descritas na tabela 1. Ao nascimento, 75% (39/52 com informação presente) tiveram microcefalia grave e, após dois anos, notou-se aumento nessa frequência para 98,1% (53/54). Esses mesmos 53 pacientes tiveram gravidade motora acentuada (grau 5 do *Growth Motor Function Classification System- GMFCS*). Todas as crianças da pesquisa tinham epilepsia, porém onze (20,4%) não tinham controle medicamentoso da mesma na ocasião do estudo. A ocorrência de prematuridade e hipóxia foi rara, sendo relatada em apenas cinco (10,9%) e dois pacientes (5,0%), respectivamente (tabela 1).

Tabela 1 – Características clínicas de pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.

Características	n	%
Do nascimento		
Microcefalia grave*(n=52)	39	75,0
Peso ao nascer (n=51)		
<2500	17	33,3
2500 a 2999	25	49,0
>3000	9	17,6
Prematuridade (n=46)	5	10,9
Hipóxia (n=40)	2	5,0
Neurológicas		
Microcefalia grave atual*	53	98,1
Epilepsia não controlada	11	20,4
GMFCS† 5	53	98,1
GMFM‡(n=26)		
< 5	18	69,2
5 a 10	7	27,0
10 a 27	1	3,8
Derivação ventriculoperitoneal	11	20,4

*Perímetro cefálico menor que -3DP para idade (OMS, 2006).

†GMFCS: sistema de classificação da função motora grossa; grau 5 =comprometimento mais grave.

‡ GMFM: medida da função motora grossa

Exame ultrassonográfico: tolerância ao volume de dieta e motilidade antral

A comparação da tolerância ao volume de dieta e dos parâmetros ultrassonográficos de avaliação da motilidade do antro gástrico entre os pacientes e os controles está descrita na tabela 2. A porcentagem de volume tolerado pelos pacientes foi 20 % menor que nas crianças saudáveis ($p < 0,01$). Apesar de as áreas de secção antral no jejum (AJ) e no primeiro minuto

(A1) terem sido semelhantes entre pacientes e controles, a área de quinze minutos (A15) teve mediana cinco vezes maior nos pacientes que nos controles saudáveis ($p=0,02$).

Do mesmo modo, o esvaziamento gástrico (EG) foi oito vezes menor nos pacientes que nos controles saudáveis, $p < 0,01$. Destaca-se que 61,78% (29/47) dos pacientes não apresentaram nenhuma contração durante os três minutos de observação do exame. Em contraste, todos os controles saudáveis tiveram contrações e a mediana do seu número foi de 3,0 (p_{25} : 2,0; p_{75} : 5,0) contrações, $p= 0,01$ (tabela 2).

Mesmo quando considerados apenas os parâmetros dos pacientes em via oral para comparação com controles saudáveis, observou-se que houve diferença em relação ao volume tolerado ($p= 0,02$) e ao EG dos pacientes, o qual foi três vezes mais lento que o dos controles, $p = 0,04$. Além disso, mais da metade (57,1%) dessas crianças em VO também não apresentaram contrações durante o período do exame (tabela 2). Quanto à amplitude das contrações, foi possível avaliá-la em apenas dez pacientes (que contraíram) e seis controles. Independentemente de se crianças saudáveis ou pacientes, ou mesmo das vias de alimentação, todas as que contraíram pareceram apresentar amplitudes semelhantes.

Quando se consideram apenas os pacientes com SZC, de acordo com a presença de via alternativa de alimentação (tabela 3), o volume de dieta tolerado para o exame foi quase 30% menor nas crianças em VA que nas em VO ($p=0,02$). E mesmo ingerindo menor volume, as crianças em VA tiveram A15 duas vezes maior que as em VO ($p=0,06$), revelando dificuldade em esvaziar esse conteúdo antral. Assim, o EG foi dez vezes menor nas crianças em VA ($p= 0,10$).

Quando avaliada especificamente a interferência da gastrostomia sobre a motilidade gástrica (tabela 4), observou-se que as crianças em uso de GTT tinham tolerância a volume 1,5 vezes menor que aquelas em VO ($p=0,01$). A AJ e A15 no grupo em GTT foram duas vezes maior que a dos em VO ($p=0,08$ e $p=0,03$, respectivamente). No entanto, não houve diferença entre os grupos quanto a A1, esvaziamento gástrico e frequência de contrações.

Tabela 2 – Achados ultrassonográficos de motilidade gástrica em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita e em controles saudáveis.

Parâmetros	Saudáveis (n=10)	Pacientes (n=47)	p*	Pacientes VO (n=25)	p [†]
Porcentagem de volume atingido [‡]	100,0 (100,0: 100,0)	81,6 (59,9:100,0)	< 0,001	96,0 (71,1: 100,0)	0,02
Área [§] de jejum	0,5 (0,3: 0,9)	0,5 (0,3: 1,8)	0,64	0,4 (0,3: 1,3)	0,85
Área [§] 1º minuto	2,0 (0,8: 3,3)	1,8 (0,6: 4,7)	0,99	1,7 (0,6: 3,9)	0,85
Área [§] 15 minutos	0,4 (0,4: 1,2)	2,5 (0,6: 4,5)	0,02	1,9 (0,5: 3,2)	0,09
Esvaziamento do Antro Gástrico	64,5 (48,6: 78,4)	7,7 (-47,0: 42,3)	<0,001	23,3 (-47,0: 48,9)	0,04
Frequência de contrações [¶]	3,0 (2,0: 5,0)	0 (0,0: 3,0)	0,01	0 (0,0: 3,0)	0,02

Os valores são expressos como mediana e intervalo interquartilico (P25:75). VO = via oral.

* Teste de Mann-whitney: saudáveis x total de pacientes;

† Teste de Mann-whitney: saudáveis x pacientes e alimentando-se por via oral;

‡ Porcentagem de volume atingido em relação ao volume previsto de 15mL/Kg de dieta para o exame;

§ Área de secção antral à ultrassonografia;

|| Esvaziamento do antro gástrico: porcentagem da dieta esvaziada aos quinze minutos, calculado pela fórmula: $[(A_1 - A_{15}) / A_1] \times 100$. EG foi negativo quando $A_{15} > A_1$.

¶ Frequência de contrações antrais detectadas por ultrassonografia em período de três minutos de observação.

Tabela 3 – Tolerância à dieta e parâmetros ultrassonográficos de motilidade gástrica em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita, de acordo com a presença de via alternativa de alimentação.

	Via oral (n=25)	Via alternativa (n=22)	p*
Porcentagem de volume atingido [†]	96,0 (71,06: 100,0)	70,7 (51,1: 91,5)	0,02
Área [‡] de jejum	0,4 (0,3: 1,3)	0,8 (0,3: 3,1)	0,19
Área [‡] 1º minuto	1,7 (0,6: 3,9)	2,6 (0,4: 5,2)	0,79
Área [‡] 15 minutos	1,9 (0,5: 3,2)	4,1 (0,8: 5,3)	0,06
Esvaziamento Gástrico (EG) [¶]	23,3 (-47,0: 48,9)	2,4 (-95,5: 14,8)	0,10
Frequência de contrações ^{**}	0 (0,0: 3,0)	0 (0,0: 3,0)	0,88

Os valores são expressos como mediana e intervalo interquartilico (P25: 75).

*Teste de *Mann-whitney*

† Porcentagem de volume atingido em relação ao volume previsto de 15mL/Kg de dieta para o exame;

‡ Área (cm²) de secção antral à ultrassonografia;

§ EG = porcentagem da dieta esvaziada do antro gástrico aos quinze minutos, calculado pela fórmula: $[(A_1 - A_{15})/A_1] \times 100$; EG foi negativo quando $A_{15} > A_1$;

|| Frequência de contrações antrais por ultrassonografia em período de três minutos de observação.

Tabela 4 – Tolerância à dieta e parâmetros ultrassonográficos de motilidade gástrica em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita, de acordo com a presença de gastrostomia.

	Via oral (n=25)	Gastrostomia (n=16)	p*
Porcentagem de volume atingido [†]	96,0 (71,1: 100,0)	62,3 (44,5: 90,7)	0,01
Área [‡] de jejum	0,4 (0,3: 1,3)	0,8 (0,4: 3,1)	0,08
Área [‡] 1º minuto	1,7 (0,6: 3,9)	4,3 (0,5: 7,8)	0,52
Área [‡] 15 minutos	1,9 (0,5: 3,2)	4,1 (1,4: 5,7)	0,03
Esvaziamento Gástrico (EG) [§]	23,35 (-47,0: 48,9)	8,0 (-44,5: 16,2)	0,24
Frequência de contrações	0 (0,0: 3,0)	0 (0,0: 3,0)	0,88

Os valores são expressos como mediana e intervalo interquartilico (P25: 75).

*Teste de *Mann-whitney*

† Porcentagem de volume atingido em relação ao volume previsto de 15mL/Kg de dieta para o exame;

‡ Área (cm²) de secção antral à ultrassonografia;

§ EG = porcentagem da dieta esvaziada do antro gástrico aos quinze minutos, calculado pela fórmula: $[(A_1 - A_{15})/A_1] \times 100$; EG foi negativo quando $A_{15} > A_1$;

|| Frequência de contrações antrais por ultrassonografia em período de três minutos de observação.

Disfagia e alimentação

A deglutição foi avaliada clinicamente em 51 pacientes (94,4%) e por videoendoscopia (VED) em 31 pacientes (57,4%). Duas (3,7%) crianças não tiveram avaliação da deglutição. Analisando-se os resultados obtidos pelos dois métodos, todos os 52 (96,3% dos pacientes) apresentaram disfagia e houve predomínio de classificação moderada a grave (tabela 5). A copositividade do diagnóstico de disfagia entre os métodos foi de 80% (tabela 6). Metade das crianças (51,8%) alimentavam-se por via oral, vinte (37%) por gastrostomia (GTT) e seis (11,1%) por sonda nasogástrica (SNG) - tabela 5.

Tabela 5 – Características relacionadas à alimentação de pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.

Características	n	%
Classificação clínica da disfagia (n=51)		
Leve	12	23,5
Moderada	18	35,3
Grave	21	41,2
Classificação da disfagia pela VED* (n=31)		
Leve	7	22,6
Moderada	5	16,1
Grave	19	61,3
Via de alimentação		
Oral	28	51,8
Sonda nasogástrica	6	11,1
Gastrostomia	20	37,0
Idade de instalação da via alternativa† (n=25)		
0-11 meses	1	4,0
12-23meses	13	52,0
24-36 meses	11	44,0

* Videoendoscopia da deglutição;

† Via alternativa: sonda nasogástrica ou gastrostomia.

Tabela 6—Copositividade da avaliação da deglutição pela clínica e por videoendoscopia em 30 pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.

Avaliação clínica	Videoendoscopia de deglutição (VED)	
	Disfagia leve	Disfagia moderada a grave
Disfagia leve	3 (10,0%)	2 (6,7%)
Disfagia moderada a grave	4 (13,3%)	21(70,0%)

Copositividade: 80%.

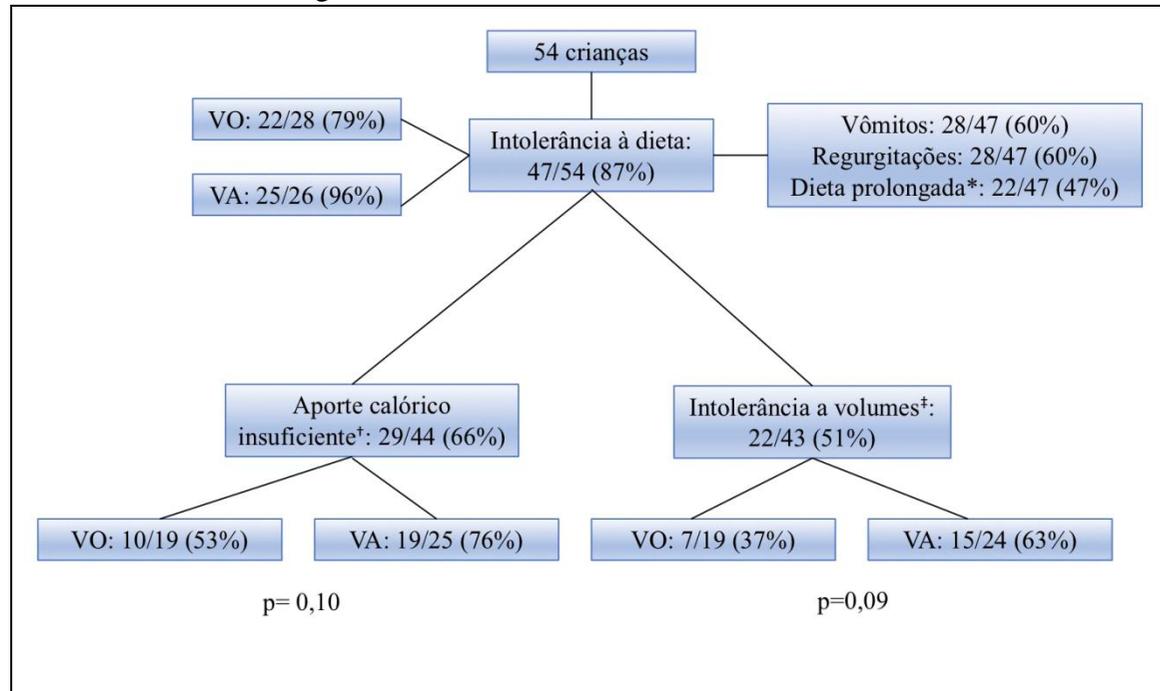
Intolerância à dieta (ID) esteve presente em 87% (47/54) dos pacientes estudados (figura 2). Em 60% (28/47) dessas crianças, a ID manifestou-se por vômitos e regurgitações e 47% (22/47) necessitaram de mais de trinta minutos para completar uma refeição e/ou gastavam mais de três horas por dia sendo alimentados.

A tolerância a volumes somente foi avaliada em 43 dos pacientes com ID. Desses, 51% (22/43) não toleraram 75% do volume de 15mL/Kg de dieta, que corresponderiam a menos da metade da capacidade gástrica esperada para peso e idade. O aporte calórico foi calculado em 44 crianças, sendo insuficiente (< 11 Kcal/cm de altura) em 29 (66%) delas (figura 2).

Para analisar uma possível interferência da via alternativa (VA) nessa intolerância à dieta, os sinais de ID foram comparados entre as crianças em VO e as em VA. Destacou-se aporte calórico insuficiente em 76% (19/25) do grupo avaliado em VA, enquanto naqueles em VO ocorreu em 53% (10/19), porém sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,1$). Intolerância a volumes esteve presente em 63% (15/24) das crianças alimentadas por VA, frequência aparentemente 1,7 vezes maior que a das em VO, de 37% (7/19) ($p= 0,09$) (figura 2). Os demais achados de ID tiveram frequências semelhantes entre os grupos.

O gráfico 1 demonstra a distribuição dos sintomas de intolerância à dieta, de acordo com a via de alimentação. Observou-se que as crianças alimentadas por gastrostomia (GTT) apresentaram quase o dobro da frequência de dietas prolongadas (63%) e de intolerância a volumes (67%), quando comparadas com aquelas em VO (36% e 34%, $p =0,09$ e $0,07$, respectivamente). O aporte calórico insuficiente foi bem mais frequente nas crianças em GTT que em VO, ocorrendo em 79% (15/19) nas primeiras e em 47% (9/19) das últimas ($p =0,04$). Não houve diferenças na frequência dos achados quando comparadas as crianças em uso de sonda nasogástrica (SNG) com aquelas em VO.

Figura 2 – Achados relacionados à alimentação em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.



VO= via oral; VA= via alternativa;

* Dieta prolongada: > 30 minutos/refeição e/ou >180 minutos/dia;

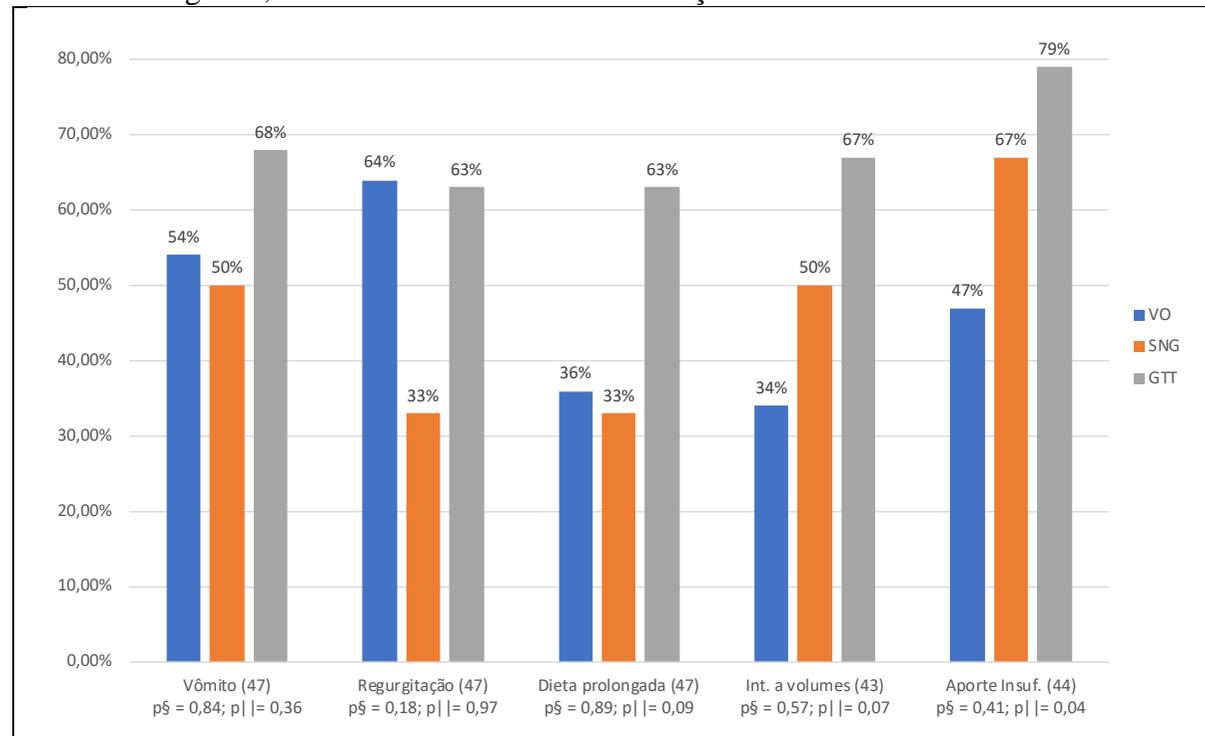
† Aporte calórico insuficiente: < recomendado para a altura (11 Kcal/cm);

‡ Intolerância a volumes: tolerar menos que 75% do volume de dieta esperado, de 15mL/Kg;

§ Quiquadrado de *Pearson* (VO x VA);

Fonte: resultado da pesquisa.

Gráfico 1- Sinais de intolerância à dieta em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita, de acordo com a via de alimentação.



VO= via oral; SNG = sonda nasogástrica; GTT = gastrostomia

*Diets prolongadas: > 30 minutos/refeição e/ou > 180 minutos/dia;

† Intolerância a volumes: tolerar menos que 75% do volume de dieta esperado de 15mL/Kg;

‡ Aporte insuficiente: ingestão calórica < 11Kcal/cm de altura;

§ Teste exato de *Fisher* (VO x SNG);

|| Quiquadrado de *Pearson* (VO x GTT);

Fonte: resultado da pesquisa.

Estado nutricional

Os pacientes estudados apresentaram alta frequência de déficits nutricionais para idade, tanto quando considerados peso para idade quanto altura para idade: 38,9% (21/54) tiveram baixo peso e metade deles (27/54), baixa altura. No entanto, as medidas de circunferência braquial (CB) e dobra cutânea tricipital (DCT) apenas estavam abaixo do normal em, respectivamente, 9,4% (5/53) e 7,5% (3/40) das crianças. Quando o estado nutricional foi avaliado pela relação de peso para altura, evidenciou-se que quase metade dos pacientes tinham agravos nutricionais, sendo semelhante a proporção de crianças magras (25,9%) e das com risco de ou excesso de peso (22,2%). Ratificando essa tendência de comprometimento nutricional também por excesso, mais da metade (56,6%) dos pacientes apresentaram aumento da razão cintura/altura e 17,5% (7/40) tiveram medidas aumentadas de DCT (tabela 7).

Na tabela 7, demonstra-se a comparação das medidas dos índices antropométricos dos pacientes quanto à via de alimentação, se oral (VO) ou alternativa (VA). As crianças em VO tiveram duas vezes mais baixo peso e magreza que aquelas em VA ($p=0,08$ e $p=0,02$, respectivamente). A baixa altura ocorreu em 50% de todas as crianças e não esteve associada à via.

Em contrapartida, risco de ou excesso de peso para altura, ocorreu três vezes mais naqueles em VA que nos em VO ($p=0,02$). Além disso, todas as crianças com aumento de DCT alimentavam-se por VA, correspondendo a 36,8% (7/19) destes. Por fim, aumento da razão cintura/altura ocorreu em mais que o dobro dos pacientes em VA ($p < 0,001$).

A correlação entre o tempo de via alternativa e os índices antropométricos (tabela 8) demonstrou que, quanto maior esse tempo, maiores eram todos os índices, exceto altura para idade, que não esteve relacionado nem à presença nem ao tempo de uso de VA.

As frequências dos diagnósticos de agravos nutricionais foram inicialmente descritos em escores Z e percentis. Observou-se semelhança entre as classificações, exceto na detecção de desnutrição por circunferência braquial e dobra tricipital. Para esses índices especificamente, detectou-se maior número de desnutridos pela classificação por percentis (Apêndice E).

Tabela 7 – Características antropométricas, de acordo com a via de alimentação, classificadas em escore Z.

Características antropométricas	Geral (54) n (%)	VO (28) n (%)	VA (26) n (%)	p
Baixo peso/idade* (Escore Z <-2)	21 (38,9)	14 (50,0)	7 (26,9)	0,08
Baixa altura/idade* (Escore Z <-2)	27 (50,0)	14 (50,0)	13 (50,0)	1,00
Peso/altura* (Escore Z)				
Magreza (Z<-2)	14 (25,9)	10 (35,7)	4 (15,4)	0,09
Eutrofia (Z entre -2 e 1)	28 (51,9)	15 (53,6)	13 (50,0)	
Risco e excesso de peso (Z>1)	12 (22,2)	3 (10,7)	9 (34,6)	0,03
Circunferência braquial* (n=53)				
Menor que Z-2	5 (9,4)	4 (14,3)	1 (4,0)	0,20
Entre Z-2 e +2	41 (77,4)	22 (78,6)	19 (76,0)	
Maior que Z +2	7 (13,2)	2 (7,1)	5 (20,0)	0,17
Dobra cutânea tricipital* (n=40)				
Menor que Z-2	3 (7,5)	2 (9,5)	1 (5,3)	0,61
Entre Z-2 e +2	30 (75,0)	19 (90,5)	11 (57,9)	
Maior que Z +2	7 (17,5)	0 (0,0)	7 (36,8)	0,002
Razão CC†/altura (n=53)				
< 0,5	23 (43,4)	18 (66,7)	5 (19,2)	<0,001
0,5-1,0	30 (56,6)	9 (33,3)	21 (80,8)	

VO = via oral; VA = via alternativa (sonda nasogástrica – n= 6 – ou gastrostomia – n=20);

*WHO, 2006;

†CC= circunferência da cintura

Tabela 8 – Correlação entre o tempo de via alternativa (VA) e os índices antropométricos em pré-escolares com microcefalia por Síndrome de Zika Congênita.

	Tempo VA	P/A	P/I	C/A	CB/I	DT/I	A/I
Tempo de VA (n=25)(R‡)	1,000						
Peso para altura (P/A) (n=25)(R‡)	0,544 [†]	1,000					
Peso para idade (P/I) (n=25)(R‡)	0,433*	0,916 [†]	1,000				
Razão cintura/altura (C/A) (n=25)(R‡)	0,448*	0,810 [†]	0,633 [†]	1,000			
Circunf. braquial p/ Idade (CB/I) (n=24)(R‡)	0,523 [†]	0,923 [†]	0,915 [†]	0,712 [†]	1,000		
Dobra Tricipital p/ Idade (DT/I) (n=18)(R‡)	0,550*	0,862 [†]	0,836 [†]	0,678 [†]	0,831 [†]	1,000	
Altura para Idade (A/I) (n=25)(R‡)	0,022	0,161	0,501 [†]	-0,154	0,311*	0,211	1,000

* p < 0,05;

[†] p < 0,01;

‡R = coeficiente de correlação de *Spearman*.

5 DISCUSSÃO

Esse estudo revelou que 87% das crianças com SZC apresentaram intolerância à dieta, manifesta predominantemente (60%) por vômitos e regurgitações. Destacou-se que, em porcentagem semelhante de crianças, não foram detectadas contrações ao exame ultrassonográfico de antro gástrico, sugerindo que a dismotilidade pode ser uma das explicações para esse fenômeno.

A elevada ocorrência de ID nas crianças com SZC pode ser explicada pela gravidade do dano neurológico, pela ausência da fase cefálica da alimentação (percepção visual, olfatória e gustativa do alimento), em consequência da disfagia (ABADIE; COULY, 2013; DELANEY; ARVEDSON, 2008; POWER; SCHULKIN, 2008), ou pela dismotilidade gástrica, sendo que esta última pode ocorrer tanto em consequência dos fatores já citados quanto de uma possível lesão direta no estômago pelo vírus (KAPOGIANNIS *et al.*, 2017)(WHITE *et al.*, 2018).

De fato, as dificuldades relacionadas à alimentação em crianças neuropatas são diretamente proporcionais à gravidade do dano neurológico (DAHLSENG *et al.*, 2012; PENAGINI *et al.*, 2015), o que se aplica aos pacientes deste estudo: 98% apresentavam microcefalia grave e função motora grossa bastante prejudicada, além de que 20% deles possuíam epilepsia de difícil controle e o mesmo percentual necessitou de derivação de hidrocefalia. Tudo isso permite concluir que sofreram agravo cerebral precoce e acentuado.

Uma das explicações da relação entre a lesão cerebral e a dificuldade em tolerar a dieta é a presença de disfagia. Isso ocorre tanto porque o trânsito adequado do alimento depende de experiências sensoriais, cognitivas e psicossociais (a chamada fase cefálica), que estão prejudicadas nessas crianças (ABADIE; COULY, 2013; DELANEY; ARVEDSON, 2008; POWER; SCHULKIN, 2008), quanto porque a lesão ao sistema nervoso central (SNC) interfere na modulação da atividade do trato gastrointestinal. Essa regulação acontece através da influência do SNC sobre o sistema nervoso entérico (SNE), especialmente via nervo Vago (ALTAF; SOOD, 2008).

A funcionalidade da fase oral da deglutição depende diretamente do desenvolvimento das estruturas corticais: o córtex coordena, por exemplo, o controle do alimento na boca, o movimento lateral do mesmo e a decisão de quando engoli-lo. Além disso, a maturação da praxia da alimentação voluntária é paralela à de estruturas neuromotoras específicas

(ABADIE; COULY, 2013). Desse modo, compreende-se a ocorrência elevada de disfagia moderada a grave nos pré-escolares estudados, demonstrada tanto pela avaliação clínica quanto pela videoendoscopia da deglutição (VED).

O fato de a disfagia ter sido moderada a grave em mais de 2/3 dos pré-escolares com SZC deve ser enfatizado e é compatível com estudo prévio de *Leal* e colaboradores, realizado com nove dessas crianças, quando ainda lactentes, que constatou grave comprometimento de fase oral em todos os pacientes. As manifestações mais encontradas foram: exteriorização do alimento, resíduo alimentar em cavidade oral e orofaringe, acentuada perda de atividade voluntária na fase oral e aumento do tempo de trânsito oral (LEAL *et al.*, 2017).

Essa maior gravidade da disfagia reflete maior dano neurológico ao centro da deglutição (DELANEY; ARVEDSON, 2008; LEAL *et al.*, 2017; SULLIVAN, 2008). A relação desse dano com a intolerância à dieta tem duas possíveis explicações, especialmente no que concerne aos achados de vômitos e regurgitações, que foram os mais frequentes nas crianças estudadas. A primeira de que, pela proximidade anatômica, o dano encefálico ao centro da deglutição tenha afetado também o centro do vômito e os núcleos do vago (o chamado complexo disfagia-refluxo) (SAITO *et al.*, 2006) e a segunda de que a disfagia orofaríngea e/ou esofágica tenha privado o estômago de reflexos indispensáveis ao seu adequado funcionamento (recepção, digestão e propulsão dos alimentos) (BERGHE *et al.*, 2009; BROWNING; TRAVAGLI, 2014).

O nervo vago e seus núcleos do tronco encefálico estão fortemente relacionados ao processo de deglutição dos alimentos. Além disso, esse nervo misto corresponde às principais aferências e eferências dos arcos reflexos que conectam o encéfalo com o SNE. Essa é a razão de ter sido definido um chamado “complexo disfagia-refluxo”: o centro da deglutição está localizado no núcleo do trato solitário do bulbo, mesmo núcleo envolvido no relaxamento do esfíncter esofágico inferior, fenômeno atualmente mais aceito para explicar a ocorrência de refluxo gastroesofágico. Logo, lesões a esses núcleos, aos ramos nervosos ou às suas conexões podem justificar a frequente e simultânea ocorrência de vômitos e disfagia em pacientes neuropatas (SAITO *et al.*, 2006).

A relação da motilidade gástrica com as alterações orais pode ser explicada também por dois mecanismos. O primeiro é a perda da fase cefálica da deglutição, que representa um conjunto de respostas antecipatórias geradas pelo SNC em resposta a estímulos visuais,

olfatórios e gustatórios dos alimentos (POWER; SCHULKIN, 2008). Estudos já demonstraram que o reflexo cefálico vagal pode aumentar a frequência de contrações anrais à eletrogastrografia e que isso ocorre independente da efetiva deglutição do alimento (STERN *et al.*, 2001). Os mesmos estudos evidenciam que quando não há essa fase o alimento tende a ser rejeitado, o que também pode justificar a ID encontrada nas crianças com SZC. E no caso delas, são bem reconhecidas as alterações oculares, tanto em consequência ao dano central quanto pelo tropismo do vírus à retina, resultando em déficit visual importante (DEL CAMPO *et al.*, 2017). Embora isso seja mais um agravante às dificuldades alimentares desses pacientes (pela não antecipação visual do alimento), já se sabe que o estímulo oral é mais importante para a função gástrica que a visão (POWER; SCHULKIN, 2008).

Em segundo lugar, o relaxamento gástrico e a fase de acomodação receptiva dos volumes iniciam-se desde a fase oral, a partir de estímulos oriundos da orofaringe e do esôfago, e suas alterações independem da ocorrência da fase cefálica (BERGHE *et al.*, 2009). A acomodação receptiva é uma propriedade reflexa do estômago, que o torna capaz de funcionar como reservatório de alimento, permitindo tolerar volumes sem grandes incrementos de pressão (JOHNSON, 2013). Dentre os principais achados nos pré-escolares com SZC e microcefalia, destacou-se a intolerância a volumes de dieta, que pode sugerir disfunção da acomodação receptiva e manifestar-se por principalmente por saciedade precoce (BEKKELUND *et al.*, 2019; BERGHE *et al.*, 2009; MAURER, 2012).

Outra causa de saciedade precoce e, conseqüentemente ID, poderia ser a hiperalgesia visceral, situação em que estímulos não dolorosos (distensão, pressão) acarretam sensibilidade álgica por alteração no limiar de geração da dor, o que é descrito em situações de inflamação ou insultos cirúrgicos (HAUER, 2018). Como já foram relatados quadros predominantemente gastrointestinais na infecção aguda pelo vírus Zika (SLAVOV *et al.*, 2017) e lesão direta por outros flavivírus ao Sistema Nervoso Entérico (SNE) (WHITE *et al.*, 2018), inflamação e disfunção da parede gástrica, então, poderiam ocorrer por insulto direto do vírus, especialmente às células relacionadas ao sistema nervoso, dado o seu neurotropismo. Na infecção congênita, a possibilidade de lesão ao SNE ainda não foi avaliada, porém estudos de anatomia patológica não encontraram lesões gastrointestinais pelo vírus (SCHWARTZ, 2017).

Os achados deste estudo não permitem corroborar ou refutar todas essas explicações. No entanto, a presença e as características da dismotilidade gástrica encontrada permitem

formular algumas hipóteses. A primeira delas diz respeito à ausência de contratilidade antral em mais da metade (62%) das crianças com SZC. A geração das contrações do estômago são determinadas pelas células intersticiais de Cajal (CIC), que funcionam como marcapasso do órgão (HIRST; EDWARDS, 2006; KOMURO, 2006). No estômago intacto, o marcapasso dominante gera cerca de cinco contrações por minuto e é oriundo de CICs do tipo intramusculares localizadas na grande curvatura do corpo gástrico, cuja função é modulada pelo SNC, pelo SNE e por fatores hormonais (HIRST; EDWARDS, 2004, 2006). As contrações progridem de forma anelar em direção ao antro, onde as CICs do tipo mioentéricas assumem a função de propagar a contratilidade (HIRST; EDWARDS, 2004, 2006). Desse modo, especula-se que o grave dano neurológico encontrado nessas crianças tenha prejudicado a modulação neuro-hormonal da contratilidade antral.

No caso dos pacientes com SZC, destacou-se, ainda, que quando as contrações ocorreram, parecem ter tido amplitude semelhante às dos controles saudáveis. Embora o pequeno número de pacientes que apresentaram contrações prejudique a interpretação, essa semelhança pode sugerir também alterações às células mioentéricas. Isso porque essas células poderiam atuar independente da regulação central. Quando há disfunção das CICs intramusculares ou de sua regulação extrínseca, as mioentéricas tendem a assumir a função de marcapasso, mantendo uma contratilidade de menor frequência, em torno de três contrações por minuto, além de menor amplitude das contrações (DANIEL, 2004; GOYAL; GUO; MASHIMO, 2019; HIRST; EDWARDS, 2004, 2006). Ou seja, se a razão da dismotilidade encontrada nos pacientes deste estudo fosse apenas a disfunção central, esperava-se o padrão de contratilidade antral originado pelas CICs mioentéricas, já que elas não recebem estímulos externos e podem ter função autônoma (HIRST; EDWARDS, 2006).

Assim, a ausência de contrações na maioria dos pacientes pode sugerir disfunção dos dois tipos de CIC. A ocorrência de contrações de amplitude semelhante ao das crianças saudáveis possivelmente reflete preservação parcial das intramusculares. Nesse caso, a ação dessas células remanescentes pode acontecer por serem elas sítios de convergência também de estímulos mecânicos: o alongamento das fibras musculares tem efeito semelhante e provavelmente aditivo ao excitatório neural, podendo gerar potenciais mesmo em situações de disfunção nervosa extrínseca grave (WARD; SANDERS, 2006).

Portanto, ausência, diminuição ou disfunção de CICs podem gerar disritmias e gastroparesia. E a hipomotilidade antral generalizada resultante é um dos mecanismos do

retardo do esvaziamento gástrico (BEKKELUND *et al.*, 2019), observado nesses pacientes. Dentre as etiologias de gastroparesia, está a pós-viral, na qual já foi constatada a diminuição do número de CICs (BEKKELUND *et al.*, 2019; NAFTALI *et al.*, 2006; VITTAL *et al.*, 2007). Vírus neurotrópicos, como os da família herpes, estão entre os principais agentes da gastroparesia pós-infecciosa. A fisiopatologia mais provável é a destruição das CICs pelos vírus (NAFTALI *et al.*, 2006). Essa hipótese ainda não foi testada no caso da SZC, mas poderia justificar tanto os achados de dismotilidade nos pacientes estudados em relação aos controles saudáveis como a preservação da característica das contrações em alguns pacientes, que poderiam ser oriundas de CICs intramusculares residuais, preservadas da destruição viral.

Outro dado digno de nota foi que, tanto na avaliação clínica quanto na ultrassonográfica, os achados de ID e dismotilidade gástrica foram mais frequentes nos pacientes alimentados por via alternativa (VA). Isso poderia ser justificado tanto pelo fato de que essas tendem a ser as crianças com disfagia mais grave (e conseqüentemente maior dano central) (ANDREW; PARR; SULLIVAN, 2012; GANTASALA *et al.*, 2013; QUITADAMO *et al.*, 2016), quanto por uma possível interferência da inserção da sonda na motilidade. Essa última explicação é tema ainda controverso: em 2013 *Chen* e colaboradores compararam retrospectivamente o EG de 700 crianças, sendo que cerca de metade alimentava-se por VA, encontrando EG mais rápido nessas últimas (CHEN *et al.*, 2013); enquanto isso, em 2017, em estudo menor, porém prospectivo, *Franken* comparou o EG de 50 crianças, antes e após a GTT, constatando lentificação do mesmo após o procedimento (FRANKEN *et al.*, 2017).

Supõe-se que a inserção da GTT poderia prejudicar a contratilidade, por lesão à musculatura lisa gástrica e/ou de ramos nervosos (FRANKEN *et al.*, 2017) ou mesmo por predispor à hiperalgesia visceral – situações que não são descritas nos pacientes em uso de SNG (HAUER, 2018). Nesta pesquisa, as crianças com SZC e gastrostomia aparentemente apresentaram maior frequência de achados clínicos de ID e também piores parâmetros ultrassonográficos de motilidade gástrica. Entretanto, o número de pacientes em SNG não foi suficiente para adequada comparação entre os dois tipos de VA estudados.

Destaca-se que os pacientes em VA, especialmente aqueles em GTT, apresentaram pior tolerância a volumes de dieta. De acordo com *Okabe* e colaboradores, o volume é o fator primordial à velocidade de esvaziamento gástrico (EG): quanto maior o volume ingerido, mais longa a duração até o esvaziamento completo do alimento líquido pelo estômago. Todavia, os mesmos autores destacam que nos primeiros minutos após a ingestão é maior o

esvaziamento quanto maior o volume (OKABE; TERASHIMA; SAKAMOTO, 2016). Ou seja, as diferenças encontradas nas áreas de 15 minutos poderiam refletir o esvaziamento inicial mais rápido dos pacientes em VO por terem ingerido proporcionalmente maiores volumes do composto lácteo.

Naquelas em uso de GTT salienta-se também que já havia diferença entre as áreas desde o jejum, quando a desse grupo teve o dobro da mediana daquelas em VO. A menor tolerância a volume e a maior área de jejum encontrada nas crianças em GTT sugerem estase de líquidos e secreções (DEVANARAYANA *et al.*, 2013). Isso pode refletir alterações no Complexo Motor Migratório (CMM), que compreende as contrações gástricas responsáveis pelo EG no jejum (JOHNSON, 2013). Essas contrações resultam da ação da motilina, sob influências colinérgica e serotoninérgica. A liberação da motilina pelas células duodenais é inibida pela presença de alimento no duodeno e os receptores dela parecem estar no músculo gástrico e nas terminações nervosas vagais (TAKAHASHI, 2012). A inserção da GTT, portanto, poderia alterar o CMM tanto pela infusão mais lenta de alimentos quanto pela lesão de fibras musculares ou nervosas. A primeira hipótese é refutada por estudo de 1999 que demonstrou que nem mesmo a infusão contínua de alimentos é capaz de interromper o CMM (SOLZI *et al.*, 1999).

Diante desses achados, a etiologia da dismotilidade gástrica nessas crianças parece ser multifatorial. O fator comum a todos os pacientes foi o agravo neurológico e a associação do mesmo com dismotilidade gastrointestinal já é bem estabelecida na literatura em outras situações de lesões cerebrais (ALTAF; SOOD, 2008; HAUER, 2018; QUITADAMO *et al.*, 2016). Embora todas as crianças apresentaram função motora grossa gravemente comprometida, a localização e o tipo das lesões cerebrais foram variáveis, o que pode justificar também a diversidade dos padrões de dismotilidade encontrados. Além disso, assim como em nível motor já são descritas na SZC alterações de nervos periféricos, a possibilidade já referida de lesão direta do vírus não deve ser descartada dentre os fatores (KAPOGIANNIS *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017).

Diante de todos esses possíveis fatores contribuintes com a dismotilidade gástrica, não apenas se justificam os achados de ID já descritos, como é esperado prejuízo nutricional importante aos pacientes com SZC. Inclusive, muitas crianças com desordens pediátricas da alimentação têm restrição de qualidade, quantidade ou variedade de alimentos, o que as

coloca em riscos nutricionais, tanto de desnutrição quanto de hiperalimentação e deficiências de micronutrientes (GODAY *et al.*, 2019).

Do ponto de vista do estado nutricional, destacou-se que quase 40% das crianças apresentaram baixo peso para idade e metade delas tinha baixa altura. Embora o aporte calórico insuficiente possa justificar esses achados, fatores não nutricionais podem também estar envolvidos, incluindo alterações de padrão de crescimento específicas da síndrome e gasto energético diferenciado nesses pacientes.

Na avaliação das alterações fenotípicas das crianças com SZC, *Del Campo* e colaboradores descrevem que o crescimento somático delas parece estar prejudicado desde a vida fetal e ser proporcional à falha no crescimento craniano (DEL CAMPO *et al.*, 2017). Além disso, estudo prévio com lactentes (no primeiro ano de vida) com SZC, já demonstrara baixa altura para idade e tendência progressiva de queda dessa classificação (SILVA *et al.*, 2016). Conclui-se que houve restrições de crescimento desde a vida intrauterina e/ou fatores não-nutricionais relacionados à síndrome e ao dano neurológico estariam envolvidos (PENAGINI *et al.*, 2015).

Nesta pesquisa, apesar da marcante ocorrência de baixo peso e baixa altura para a idade, foi interessante a distribuição de P/A nos pacientes, já que nas crianças estudadas observaram-se tanto desnutrição quanto excesso de peso, correspondendo ambos a situações de risco nutricional. Contudo, conforme proposto por *Waterlow* na década de 1970, esse não seria bom índice para avaliação nutricional em situações de desnutrição crônica, devido à alta prevalência de baixa altura associada (SAMSON-FANG; STEVENSON, 2000). Ou seja, a desnutrição poderia ter sido subestimada por esse índice e o risco de sobrepeso superestimado. Do mesmo modo, os achados de aumento da razão cintura/altura, que também foram frequentes nos pacientes estudados, poderiam estar superestimados.

Nas crianças com agravo neurológico, a avaliação nutricional através das medidas antropométricas varia com a disfunção motora (GARCÍA IÑIGUEZ *et al.*, 2018; KUPERMINC *et al.*, 2010): naquelas com maiores graus de comprometimento motor pelo GMFCS, como as deste estudo, as medidas antropométricas subestimam a porcentagem de gordura corporal (KUPERMINC *et al.*, 2010), sendo o estado nutricional mais precisamente avaliado pela medida das dobras cutâneas (SAMSON-FANG; STEVENSON, 2000), em especial a dobra cutânea tricípital (DCT), que parece não ser influenciada por fatores não-

nutricionais (HOLENWEIG-GROSS *et al.*, 2013). Estudo recente sugere que nas crianças de comprometimento neurológico mais grave, tanto DCT quanto P/A tiveram tendência maior de déficits que naquelas com agravos mais leves (HOLENWEIG-GROSS *et al.*, 2013).

Todavia, salienta-se que, considerando o ponto de corte equivalente ao percentil 10 para DCT, proposto por *Samsom-Fang* e *Stevenson* como bom rastreio de desnutrição e ratificado pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição pediátricas (ESPGHAN) em sua última diretriz de cuidado com neuropatas (ROMANO *et al.*, 2017; SAMSON-FANG; STEVENSON, 2000), nos pré-escolares com SZC estudados, a quantidade de crianças com diagnóstico de desnutrição por P/A foi a mesma que a diagnosticada por DCT. Ou seja, nesses pré-escolares, apesar da frequente baixa altura, P/A demonstrou classificação equivalente de desnutrição. Quanto aos excessos, houve divergência entre os índices, o que pode refletir maior sensibilidade de P/A em situações de baixa altura. Contudo, ressalta-se que 14 crianças não foram submetidas à medida de DCT, o que pode ter alterado a interpretação desses resultados.

Independente das divergências de índices e classificações, as crianças com agravos cerebrais precoces, cujo protótipo mais estudado é o das com diagnóstico de paralisia cerebral, têm maior risco de desnutrição, especialmente quando grave prejuízo da função motora grossa pelo GMFCS (PERENC; PRZYSADA; TRZECIAK, 2015), como no caso dos pacientes deste estudo. As crianças neurologicamente comprometidas tendem a ser menores e crescer mais devagar que as neurotípicas (KUPERMINC *et al.*, 2010) e, quanto maior o dano neurológico, piores são peso e altura (GARCÍA-IÑIGUEZ *et al.*, 2017). Isso ocorre porque, além das maiores desordens de alimentação, esses pacientes não conseguem comunicar fome nem buscar alimentos nos intervalos das refeições principais (CALIS *et al.*, 2010). Além disso, as lesões cerebrais podem cursar com danos aos centros endócrinos de controle do crescimento e desenvolvimento. E quanto mais graves essas lesões, menor também a mobilidade desses pacientes, cursando com perda de massa osteomuscular por desuso e por menor carga imposta (CALIS *et al.*, 2010; IBRAHIM; HAWAMDEH, 2007).

Devido a essa menor mobilidade, as crianças com grave comprometimento motor têm também menor gasto energético, demandando menos calorias que as neurotípicas de mesma faixa etária (ROMANO *et al.*, 2017). Daí nos pré-escolares com Zika a distrofia também ter ocorrido por excessos de P/A e de DCT. Se esse fator não é considerado, aumenta-se o risco de essas crianças desenvolverem excesso de peso e adiposidade. Adicionalmente, elas

possuem dificuldade em comunicar saciedade, o que exacerba o risco de hiperalimentação, especialmente se em via alternativa (ROMANO *et al.*, 2018).

Com efeito, quando se comparou o estado nutricional dos pacientes deste estudo de acordo com a via de alimentação, observou-se que baixo peso foi praticamente duas vezes mais frequente naqueles em VO, enquanto baixa altura distribuiu-se igualmente entre os grupos. Inclusive, a única das variáveis antropométricas estudadas que não teve correlação com o tempo de VA foi justamente a altura; ou seja, as crianças com suporte nutricional invasivo melhoraram todos os índices, exceto o crescimento, o que reforça a influência dos fatores não nutricionais na baixa altura encontrada nesses pacientes. Afinal, o papel dos fatores nutricionais no crescimento linear é claramente estabelecido pela ocorrência *catch-up growth* após o suporte nutricional com gastrostomia (HOLENWEG-GROSS *et al.*, 2013) e essa recuperação não ocorreu nos pacientes deste estudo até o momento.

A comparação dos demais índices revelou que magreza e déficit de circunferência braquial (CB) e de DCT foram mais frequentes nas crianças em VO, enquanto excessos o foram nas em VA. Ambas as situações são prejudiciais à saúde dessas crianças, visto que a desnutrição compromete o neurodesenvolvimento e o sobrepeso aumenta o risco de doenças metabólicas e cardiovasculares, especialmente em população com menor atividade física (GEORGIEFF, 2007; PENAGINI *et al.*, 2015; RIMMER *et al.*, 2011; ROMANO *et al.*, 2018). Salienta-se que, nesse caso, não houve influência da baixa altura (BA) na comparação entre as vias, pois ambos os grupos tinham frequência semelhante desse índice.

Identificar uma possível hiperalimentação seria importante não apenas por ela justificar o excesso ponderal e a adiposidade na VA, quanto pelo fato de os sinais e sintomas de intolerância à dieta mais frequentes nesse grupo também poderem dever-se a ela (ROMANO *et al.*, 2018).

Assim, esse trabalho demonstrou alta frequência de intolerância à dieta, dismotilidade gástrica e desvios nutricionais em pré-escolares com microcefalia por SZC acompanhados em Serviço de referência, comprovando que suas dificuldades alimentares vão além da disfagia previamente descrita (DA SILVA *et al.*, 2016; KAPOGIANNIS *et al.*, 2017; LEAL *et al.*, 2017). Chama a atenção a constatação de dismotilidade gástrica acentuada como um dos prováveis fatores determinantes dessas desordens.

A uniformidade da gravidade das lesões neurológicas das crianças e o fato de serem todas acompanhadas em um mesmo serviço de referência para dificuldades alimentares foram vantagens desta pesquisa, evitando-se esses possíveis fatores de confundimento. A discordância encontrada entre os métodos de avaliação da deglutição já é relatada na literatura e deve-se especialmente ao escopo de avaliação de cada exame (LEAL *et al.*, 2017). A avaliação clínica tem melhor potencial de avaliação da fase oral, enquanto a VED não avalia a fase oral, mas permite avaliação mais completa da fase faringolaríngea. Além da presença do nasofibroscópio para o exame endoscópico, o que pode trazer hiperreatividade faríngea e laríngea, acarretando choro, irritabilidade e conseqüentemente maior risco de aspiração (LEAL *et al.*, 2017). Provavelmente por isso neste estudo o diagnóstico de disfagia moderada a grave foi proporcionalmente mais frequente pela endoscopia, embora menos pacientes tenham sido submetidos a esse exame. Desse modo, ambos os testes são complementares na avaliação da disfagia, razão por que neste trabalho foi considerada disfagia moderada a grave quando esse foi o resultado em qualquer um desses métodos (CALVO *et al.*, 2016).

Além disso, a possibilidade de avaliar a motilidade gástrica pela ultrassonografia, permitiu, de maneira segura e não-invasiva, o estudo adequado do esvaziamento antral de líquidos, de forma fisiológica, já que o exame não interfere na motilidade.

Embora a comparação com o grupo de crianças saudáveis permitiu constatar diferenças no padrão de motilidade antral nos pacientes, o pequeno número de saudáveis e a falta de um segundo grupo de controle, formado por crianças com outros agravos cerebrais, não permitem concluir que as alterações encontradas são específicas da síndrome. O tipo de avaliação também não permite definir se essas diferenças se devem a alterações musculares ou nervosas, nem tampouco se centrais ou periféricas. Portanto, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas: exames histológicos e pesquisa direta do vírus no tecido gástrico poderiam esclarecer se as alterações encontradas devem-se apenas ao dano central ou também à ação direta do vírus no estômago.

6 CONCLUSÕES

Crianças com agravo cerebral precoce por SZC apresentaram elevada frequência de intolerância à dieta, manifesta principalmente por vômitos e regurgitações, cuja presença foi ainda maior naquelas alimentadas por via alternativa.

A avaliação ultrassonográfica da motilidade de antro gástrico desses pacientes demonstrou hipocontratilidade antral, lentificação do esvaziamento gástrico (em relação a crianças saudáveis). A intolerância ao volume de dieta necessário à realização do exame também teve ocorrência importante, o que pode refletir menor capacidade de acomodação gástrica. Da mesma maneira, nas poucas crianças que apresentaram contrações, as características destas aparentavam ser semelhantes as dos controles saudáveis.

Esses pré-escolares apresentaram também grande frequência de baixo peso e baixa altura. Paradoxalmente, também houve adiposidade, especialmente a central. Os déficits nutricionais foram mais encontrados nas crianças em via oral, enquanto excesso de peso e adiposidade, naquelas em via alternativa.

As crianças em via alternativa apresentaram piores parâmetros de motilidade antral, o que pode ter ocorrido pela própria presença da sonda ou por esses serem pacientes com disfagia e dano neurológico mais graves.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As desordens pediátricas da alimentação originam-se dos mais diversos contextos e agravos (GODAY *et al.*, 2019). No caso da Síndrome de Zika Congênita, este trabalho demonstrou sua ocorrência por intolerância à dieta, a qual se manifestou de forma complexa e heterogênea, envolvendo tanto aspectos neurológicos centrais como dismotilidade gástrica, de forma multifatorial. As repercussões nutricionais desse agravo cerebral tão extremo e precoce foram significativas, porém, ainda não estão completamente esclarecidas.

Conforme estudos recentes, fatores epigenéticos e socioambientais parecem explicar porque a prevalência dessa síndrome foi quase exclusiva de áreas de pobreza (CAMPOS *et al.*, 2018; KAID *et al.*, 2018). Esse dado merece ser destacado, pois pode ser mais um agravante à adequada alimentação dessas crianças. O entendimento da complexidade da síndrome, que ocorre em fase tão ímpar do crescimento e do desenvolvimento humano é indispensável ao melhor suporte a essas crianças e famílias, que deve ser integral e multidisciplinar (RUSSELL *et al.*, 2016).

Dentre as peculiaridades da espécie humana, está a intercambialidade de crescimento entre corpo e cérebro. A criança humana depende dos adultos para alimentar-se por mais tempo que nas outras espécies. Um dos motivos é justamente que o crescimento corporal é mais lento, pois tem de priorizar nutrientes ao adequado desenvolvimento cerebral (CUNNANE; CRAWFORD, 2014; SAID-MOHAMED; PETTIFOR; NORRIS, 2018). Alimentar uma criança, então, é primordial e ao mesmo tempo indispensável ao futuro. Daí ser grande e frequente a angústia de adultos que não conseguem alimentar suas crianças, pelos mais diversos motivos.

Estudos longitudinais poderão esclarecer as consequências do desequilíbrio evolutivo que é crescer um corpo humano em que o cérebro praticamente não cresce. Todavia, compreensão dos fatores que prejudicam a alimentação dessas crianças é a alternativa de contenção de danos, de permitir, com a nutrição adequada, o melhor desenvolvimento possível, apesar de tamanho agravo.

REFERÊNCIAS

- ABADIE, V; COULY, G. Congenital feeding and swallowing disorders. Handbook of Clinical Neurology, v.113, c. 159. Elsevier, 2013.
- ALBUQUERQUE, M. F. et al. Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. Caderno de Saúde Pública, v. 10, n. 34, p. 1–14, 2018.
- ALOTAIBI, M. et al. The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): a literature review. Disability and Rehabilitation, v.36, n. 8, p. 617-27.
- ALTAF, M; SOOD, M. The Nervous System and Gastrointestinal Function. Developmental Disabilities Research Reviews, v. 14, p. 87–95, 2008.
- ANDREW, M. J; PARR, J. R; SULLIVAN, P. B. Feeding difficulties in children with cerebral palsy. Archives of disease in childhood. Education and practice edition, v. 97, n. 6, p. 222–229, 2012.
- ARVEDSON, J. C. Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties. European Journal of Clinical Nutrition, v. 67, p. S9- S12, 2013.
- BEKKELUND, M. et al. Pathophysiology of idiopathic gastroparesis and implications for therapy. Scandinavian Journal of Gastroenterology, n.54, v.1, p. 8–17, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1558280>>
- BENNINGA, M. A. et al. Upper gastrointestinal motility: prenatal development and problems in infancy. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, v. 11, p. 545–555, 2014.
- BERGHE, P. V. et al. Contribution of different triggers to the gastric accommodation reflex in humans. American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology, v. 1, p. 902–906, 2009.
- BLASER, A. R. et al. Comparison of different definitions of feeding intolerance: A retrospective observational study. Clinical Nutrition, v.34, n. 5 p.956-61, 2014.
- BOTELHO, A. C. G. et al. Infecção congênita presumível por Zika vírus: achados do desenvolvimento neuropsicomotor – relato de casos. Revista Brasileira de Saúde Maternoinfantil, v. 16, p. 545–50, 2016.
- BROWNING, K. N; TRAVAGLI, R. A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. Comprehensive Physiology, v.4, n. 4, p. 1339-1368, 2014.
- BURD, I; BALAKRISHNAN, B; KANNAN, S. Models of Fetal Brain Injury, Intrauterine Inflammation, and Preterm Birth. American Journal of Reproductive Immunology, v. 67, n. 4, p. 287–294, 2012.

- CALIS, E. A. C. et al. Energy intake does not correlate with nutritional state in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. *Clinical Nutrition*, v. 29, n. 5, p. 617–621, 2010.
- CALVO, I. et al. Diagnostic accuracy of the clinical feeding evaluation in detecting aspiration in children: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 58, n. 6, p. 541–53, 2016.
- CAMPOS, M. C. et al. Zika might not be acting alone: Using an ecological study approach to investigate potential co-acting risk factors for an unusual pattern of microcephaly in Brazil. *PLOS ONE*, n.13, v.8, p. 1–16, 2018.
Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201452>>.
- CHEN, W et al. Tube Feeding Increases the Gastric-Emptying Rate Determined by Gastroesophageal Scintigraphy. *Clinical Nuclear Medicine*, v. 38, n. 12, p. 962–965, 2013.
- CHIMELLI, L. et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathologica*, v. 133, n.6, p. 983-999, 2017.
- CORONA-RIVERA, J. R. et al. Report and review of the fetal brain disruption sequence. *European Journal of Pediatrics*, v. 160, p. 664–667, 2001.
- COYNE, C. B; LAZEAR, H. M. Zika virus — reigniting the TORCH. *Nature Reviews Microbiology*, v.14, n.11, p. 707-715, 2016.
- CUNNANE, S. C; CRAWFORD, M.A. Energetic and nutritional constraints on infant brain development: implications for brain expansion during human evolution. *Journal of human evolution*, n.77, p. 88-98, 2014.
- DA SILVA, A. A. M. et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. *Emerging Infectious Diseases*, v. 22, n. 11, p. 1953–1956, 2016.
- DAHLSENG, M. O. et al. Gastrostomy tube feeding of children with cerebral palsy: Variation across six European countries. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 54, n. 10, p. 938–944, 2012.
- DAHLSENG, M. O. et al. Feeding problems, growth and nutritional status in children with cerebral palsy. *Acta paediatrica*, v. 101, n. 1, p. 92–98, 2012.
- DANIEL, E. E. Communication between interstitial cells of Cajal and gastrointestinal muscle. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 16, n. 1, p. 118–122, 2004.
- DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, v. 173, p. 841–857, 2017.
- DELANEY, A. L.; ARVEDSON, J. C. Development of swallowing and feeding: Prenatal through first year of life. *Developmental Disabilities Research Reviews*, v. 14, p. 105–117, 2008.

DEVANARAYANA, N. M. et al. Delayed gastric emptying rates and impaired antral motility in children fulfilling Rome III criteria for functional abdominal pain. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 24, p. 420–e207, 2012.

DEVANARAYANA, N. M. et al. Ultrasonographic assessment of liquid gastric emptying and antral motility according to the subtypes of irritable bowel syndrome in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, v. 56, p. 443–8, 2013.

DEVANARAYANA, N. M.; RAJINDRAJITH, S; BENNINGA, M. A. Abdominal migraine in children: Association between gastric motility parameters and clinical characteristics. *BMC Gastroenterology*, v. 16, p. 1–8, 2016.

DI LORENZO, C; THAPAR, N; FAURE, C. *Pediatric Neurogastroenterology*. Springer International Publisher, 2017.

FAN, X. P. et al. Sonographic evaluation of proximal gastric accommodation in patients with functional dyspepsia. *World Journal of Gastroenterology*, v. 19, n. 29, p. 4774–4780, 2013.

FANARO, S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Human Development*, p. 1-8, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.07.013>.

FERLUGA, E. D. et al. Surgical intervention for feeding and nutrition difficulties in cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 56, p. 31-43 2013.

FRANKEN, J. et al. The Effect of Gastrostomy Placement on Gastric Function in Children: a Prospective Cohort Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 21, p. 1105-1111, 2017.

FREDRIKSEN, P. M; SKÅR, A; MAMEN, A. Waist circumference in 6–12-year-old children: The Health Oriented Pedagogical Project (HOPP). *Scandinavian Journal of Public Health*, v. 46, p. 12–20, 2018.

FURKIM, A.M; SILVA, R.G. *Programas de reabilitação em disfagia neurogênica*. São Paulo: Frôntis, 1999.

GANTASALA, S et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 31, n.7, CD003943, 2013.

GARCÍA-IÑIGUEZ, J. A. et al. Assessment of anthropometric indicators in children with cerebral palsy according to the type of motor dysfunction and reference standard. *Nutrición Hospitalaria*, v. 34, n. 2, p. 315–322, 2017.

GARCÍA IÑIGUEZ, J. A. et al. Energy expenditure is associated with age, anthropometric indicators and body composition in children with spastic cerebral palsy. *Nutrición Hospitalaria*, v. 35, n. 4, p. 903-907, 2018.

GEORGIEFF, M. K. *Nutrition and the Developing Brain*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 85, p. 614S–20S, 2007.

GIBSON, R. *Principles of Nutritional Assessment*. Second edition, Oxford University Press,

2005.

GODAY, P. S. et al. Pediatric Feeding Disorder — Consensus Definition and Conceptual Framework. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, v. 68, n. 1, p. 124–129, 2019.

GOYAL, R K; GUO, Y; MASHIMO, H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 4, n. 31, p. 1–14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nmo.13546>>

GUPTA, A. et al. Effect of Postnatal Maturation on the Mechanisms of Esophageal Propulsion in Preterm Human Neonates: Primary and Secondary Peristalsis. *American Journal of Gastroenterology*, v. 104, n. 2, p. 411–419, 2009.

HAUER, J. Feeding Intolerance in Children with Severe Impairment of the Central Nervous System: Strategies for Treatment and Prevention. *Children*, v. 5, n.1, p. 1-11, 2018.

HERMANSEN, M. C; HERMANSEN, M. G. Perinatal infections and cerebral palsy. *Clinics in Perinatology*, v. 33, p. 315–33, 2006.

HERRERA-ANAYA, E. et al. Association between gross motor function and nutritional status in children with cerebral palsy: a cross-sectional study from Colombia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 58, p. 936-941, 2016

HIRST, G. D. S; EDWARDS, F. R. Critical Review Role of Interstitial Cells of Cajal in the Control of Gastric Motility. *Journal of Pharmacological Sciences*, v. 96, p. 1–10, 2004.

HIRST, G. D. S; EDWARDS, F. R. Electrical events underlying organized myogenic contractions of the guinea pig stomach. *The Journal of Physiology*, v. 576, n. 3, p. 659–665, 2006.

HOLENWEIG-GROSS, C. et al. Child: Undernutrition in children with profound intellectual and multiple disabilities (PIMD): its prevalence and influence on quality of life. *Child: care, health and development*, v. 40, n. 4, p. 525–532, 2013.

IBRAHIM, A. I; HAWAMDEH, Z. M. Evaluation of physical growth in cerebral palsied children and its possible relationship with gross motor development. *International Journal of Rehabilitation Research*, v. 30, p. 47–54, 2007.

JOHNSON, Leonard. *Gastrointestinal Physiology*. 8th. ed: Mosby, Inc., 2013.

KAID, C. et al. Zika virus selectively kills aggressive human embryonal CNS tumor cells in vitro and in vivo. *Cancer Research*, v. 78, n. 12, p. 3363–3374, 2018.

KAPOGIANNIS, B. G. et al. Bridging Knowledge Gaps to Understand How Zika Virus Exposure and Infection Affect Child Development. *JAMA Pediatrics*, v. 171, n. 5, p. 478–485, 2017.

KELLY S. J.; NEWELL, E. J. Gastric ontogeny: clinical implications. *Archives of disease in childhood*, v. 71, n. 2 p. 136–141, 1994.

- KIM, J-S. et al. Characteristics of Dysphagia in Children with Cerebral Palsy, Related to Gross Motor Function. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 92, n.10, p. 912–919, 2013.
- KOMURO, T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *The Journal of Physiology*, v. 576, n. 3, p. 653–658, 2006.
- KUPERMINC, M. N. et al. Anthropometric measures: poor predictors of body fat in children with moderate to severe cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 52, n. 9, p. 824–30, 2010.
- LaMANTIA, A. S. et al. Hard to swallow: Developmental biological insights into pediatric dysphagia. *Developmental Biology*, v. 409, n. 2, p. 329–342, 2016.
- LAU, C. Development of infant oral feeding skills: What do we know? *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 103, p. 616S–21S, 2016.
- LEAL, M. C. et al. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, v. 23, n. 8, p. 1253–1259, 2017.
- LEVINE, A. et al. Fat Intolerance in Developmentally Impaired Children with Severe Feeding Intolerance. *Journal of Child Neurology*, v. 21, n.2, p. 167–170, 2006.
- LI, H. et al. The Neurobiology of Zika Virus. *Neuron*, v.92, p. 949-958, 2016
- MARCHAND, V.; MOTIL, K. J. Nutrition support for neurologically impaired children: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, v. 43, n. 1, p. 123–135, 2006.
- MÁRQUEZ, G.G. *El amor em los tiempos del cólera*, p. 212, 1.ed. Bogotá: Oveja negra, 1985.
- MÁRQUEZ, G.G. *La Increíble y Triste Historia de la Cándida Eréndira y de su Abuela Desalmada - Siete Cuentos*, p.41, 1. ed. Bogotá: Sudamericana, 1972.
- MARTIN-CALVO, N; MORENO-GALARRAGA, L; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. Association between body mass index, waist-to-height ratio and adiposity in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, v. 512, n. 8, p. 1-11, 2016.
- MATSUMOTO, Y. et al. Relation between histologic gastritis and gastric motility in Japanese patients with functional dyspepsia: Evaluation by transabdominal ultrasonography. *Journal of Gastroenterology*, v.43, p. 332-337, 2008.
- MAURER, A. H. Advancing gastric emptying studies: standardization and new parameters to assess gastric motility and function. *Seminars in nuclear medicine*, v.2, n. 42, p. 101-12, 2012.
- MCMENAMIN, C. A; TRAVAGLI, R. A; BROWNING, K. N. Inhibitory Neurotransmission

regulates vagal efferent activity and gastric motility. *Experimental Biology and Medicine*, v. 241, p. 1343–1350, 2016.

MEHTA, S. K. Waist Circumference to Height Ratio in Children and Adolescents. *Clinical Pediatrics*, v. 54, n. 7, p. 652–658, 2015.

MERHAR, S. L. et al. A retrospective review of cyproheptadine for feeding intolerance in children less than three years of age: effects and side effects. *Acta Paediatrica*, v. 105, n.8, p.967-70, 2016.

MOORE, C. A. et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatrics*, v. 171, n. 3, p. 288-295, 2017.

MOORE, C. A; WEAVER, D. D; BULL, M. J. Fetal brain disruption sequence. *The Journal of pediatrics*, v. 116, n.3, p. 383–6, 1990.

MURESAN, C. et al. Abdominal ultrasound for the evaluation of gastric emptying revisited. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, v. 24, n. 3, p. 329–338, 2015.

NAFTALI, T. et al. Post-infectious gastroparesis: Clinical and electrogastrographic aspects. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 22, p. 1423–1428, 2006.

OFTEDAL, S. et al. Longitudinal Growth, Diet, and Physical Activity in Young Children With Cerebral Palsy. *PEDIATRICS*, v. 138, n.4, p.1-8, 2016.

OKABE, T; TERASHIMA, H; SAKAMOTO, A. What is the manner of gastric emptying after ingestion of liquids with differences in the volume under uniform glucose-based energy content? *Clinical Nutrition*, v. 36, n. 5, p. 1283–1287, 2016.

PALISANO R. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 39, n. 4, p. 214–223, 1997.

PENAGINI, F. et al. Dietary intakes and nutritional issues in neurologically impaired children. *Nutrients*, v. 7, p. 9400–9415, 2015.

PERENC, L; PRZYSADA, G; TRZECIAK, J. Cerebral Palsy in Children as a Risk Factor for Malnutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 66, n. 4, p. 224–232, 2015.

POWER, M. L.; SCHULKIN, J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. *Appetite*, v. 50, n. 2–3, p. 194–206, 2008.

QUITADAMO, P. et al. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children. *European Journal of Paediatric Neurology*, v. 20, n. 6, p. 810–815, 2016.

REES, S.; INDER, T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Human Development*, v. 81, p. 753–761, 2005.

RIMMER, J. H. et al. Obesity and Overweight Prevalence Among Adolescents With Disabilities. *Journal of intellectual developmental disability*, v. 8, n. 2, p. A41, 2011.

ROMANO, C. et al. ESPGHAN- Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 65, p. 242-264, 2017.

ROMANO, C. et al. Gastrointestinal and nutritional issues in children with neurological disability. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 60, p.892-896, 2018.

ROSENBAUM, P. L. et al. Prognosis for Gross Motor Function Creation of Motor Development Curves. *Journal of the American Medical Association*, v. 288, n. 11, p. 1357–1363, 2002.

RUSSELL, K. et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, August 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 65, n. 33, p. 870–78, 2016.

SAID-MOHAMED, R; PETTIFOR, J.M; NORRIS, S. A. Life History theory hypotheses on child growth: Potential implications for short and long-term child growth, development and health. *American journal of physical anthropology*, v. 1, n. 165, p. 4-19, 2018.

SAITO, Y. et al. Dysphagia-gastroesophageal reflux complex: Complications due to dysfunction of solitary tract nucleus-mediated vago-vagal reflex. *Neuropediatrics*, v.37, n. 3, p. 115-20, 2006.

SALIAKELLIS, E; FOTOULAKI, M. Gastroparesis in children. *Annals of Gastroenterology*, v. 26, p. 204–211, 2013.

SAMSON-FANG, L. J; STEVENSON, R. D. Identification of malnutrition in children with cerebral palsy: poor performance of weight-for-height centiles. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 42, p. 162–168, 2000.

SANTORO, A. et al. A Proposed Multidisciplinary Approach for Identifying Feeding Abnormalities in Children with Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*, v. 27, n. 6, p. 708–712, 2012.

SATTERFIELD-NASH, A. et al. Health and Development at Age 19–24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak — Brazil, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 66, n. 49, p. 1347-1351, 2017.

SCHWARTZ, D.A. Autopsy and postmortem studies are concordant: Pathology of zika virus infection is neurotropic in fetuses and infants with microcephaly following transplacental transmission. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, v. 141, n. 1, p. 68–72, 2017.

SHIELDS, T.M; LIGHTDALE, J.R. Vomiting in Children. *Pediatrics in review*, v. 39, n. 7, p. 342–358, 2018.

SLAVOV, S. et al. Zika virus infection in a pediatric patient with acute gastrointestinal involvement. *Pediatric Reports*, v.9, n.4, 2017.

SOLZI, G. et al. Role of bowel rest in gastrostomy and jejunostomy tube feedings. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, v. 29, n. 4, p.514,1999.

STERN, R M. et al. The stomach' s response to unappetizing food: cephalic \pm vagal effects on gastric myoelectric activity. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 13, p. 151–54, 2001.

STEVENSON, R. D.; ROBERTS, C.D.; VOGTLE, L. The effects of non-nutritional factors on growth in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v.37, n.2, p.124-30, 1995.

SULLIVAN, P. B. Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities. *Developmental Disabilities Research Reviews*, v. 14, p. 128–136, 2008.

SZARKA, L. A; CAMILLERI, M. Methods for measurement of gastric motility. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, v. 296, n.3, p. G461-75, 2009.

TAKAHASHI, T. Mechanism of Interdigestive Migrating Motor Complex. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 18, n. 3, p. 246–257, 2012.

TUME, L. N.; VALLA, F. V. A review of feeding intolerance in critically ill children. *European Journal of Pediatrics*, v. 177, n. 11, p. 1675-83, 2018.

VERNON-ROBERTS, A. et al. Gastrostomy feeding in cerebral palsy: Enough and no more. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v.52, p. 1099-1105, 2010.

VITTAL, H. et al. Mechanisms of Disease: the pathological basis of gastroparesis — a review of experimental and clinical studies. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, v. 4, n. 6, p. 336–346, 2007.

WARD, S. M; SANDERS, K. M. Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. *The Journal of Physiology*, v. 576, n. 3, p. 675–682, 2006.

WHITE, J. P. et al. Intestinal Dysmotility Syndromes following Systemic Infection by Flaviviruses. *Cell*, v.175, n.5, p. 1198-1212, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Infant and young child feeding*, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation*, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age - methods and development*, 2006.

**APÊNDICE A - ACHADOS DE NEUROIMAGEM CONSIDERADOS SUGESTIVOS
DE SÍNDROME DE ZIKA CONGÊNITA.**

1. Redução do volume cerebral;
2. Ventriculomegalia;
3. Malformações do desenvolvimento cortical;
4. Calcificações cerebelares, periventriculares, de tronco cerebral, de gânglios da base, de cisterna magna ou em substância branca cortical ou subcortical;
5. Alargamento do espaço liquórico extra-axial;
6. Hipoplasia de cerebelo ou tronco cerebral;
7. Aumento de cisterna magna.

**APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (EM
RELAÇÃO AO PACIENTE).**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS - EBSEH

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS)

1. Identificação do paciente e responsável legal:

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: __/__/____

Endereço: _____

Telefone: (____) _____

Nome do responsável: _____

Grau de Parentesco: _____

2. Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho(a) ou menor que está sob sua responsabilidade _____ para participar, como voluntário (a), da pesquisa **DISFUNÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR E SUAS CONSEQUÊNCIAS EM PRÉ-ESCOLARES COM MICROCEFALIA POR SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**.

Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora Georgia Lima de Paula, residente à Av. Cônsul Joseph Noujaim, 146/2203-Pina- Recife-PE, CEP 51110-150, telefone: 997550225, email gelipaula@gmail.com. Também participam desta pesquisa a pesquisadora: Maria das Graças Moura Lins, telefone para contato: 999269950 ,e está sob a orientação de: Margarida Maria Castro Antunes, telefone: 993799886, e-mail margarida.mmcastro@gmail.com.

O/a Senhor/a será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida a respeito da participação dele/a na pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e o/a Senhor/a concordar que o (a) menor faça parte do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias.

Uma via deste termo de consentimento lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. O/a Senhor/a estará livre para decidir que ele/a participe ou não desta pesquisa. Caso não aceite que ele/a participe, não haverá nenhum problema, pois desistir que seu filho/a participe é um direito seu. Caso não concorde, não haverá penalização para ele/a, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

3. INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Você e seu filho (a) estão sendo convidados (as) a participar de uma pesquisa que será realizada com crianças com diagnóstico de microcefalia por Síndrome da Zika Congênita e acompanhadas no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica, com o objetivo de descrever a ocorrência de dificuldade alimentar, disfagia, doença do refluxo gastroesofágico e gastroparesia nele/nela. Com esse conhecimento, tentaremos amenizar esses sinais e sintomas, facilitando para as crianças e cuidadores o processo da alimentação e, acima de tudo, permitindo que sua função se cumpra: a de nutrir e permitir o crescimento e desenvolvimento os mais adequados possíveis.

Se concordar na participação deste estudo, o(a) menor participante terá seu prontuário avaliado, para obtenção de informações relacionadas ao tema da pesquisa e você será submetido a questionamentos sobre informações clínicas importantes, por parte dos pesquisadores.

As crianças participantes serão avaliadas clinicamente por equipe especializada e com vários profissionais de saúde (gastroenterologista pediátrica, nutricionista, fonoaudióloga) e realizarão os exames de ultrassonografia para avaliar o esvaziamento do alimento nos seus estômagos. Todos os exames serão realizados no Hospital das Clínicas de Pernambuco, no período de março a agosto de 2019. Serão realizadas apenas duas consultas clínicas, pois em cada um desses momentos passará a criança com todos os profissionais envolvidos na avaliação clínica. Não será necessária a realização de nenhum exame laboratorial (coleta de sangue, líquido, urina ou fezes) direcionado à pesquisa.

As informações obtidas serão confidenciais e os dados referentes a seu filho poderão ser excluídos do estudo a qualquer momento se você quiser.

Seu filho receberá o acompanhamento e tratamento normalmente mesmo que vocês não aceitem participar do estudo. A participação no estudo é inteiramente voluntária e não existirá nenhuma taxa, nem recompensa financeira para os participantes e suas famílias.

4. CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo DISFUNÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR E SUAS CONSEQUÊNCIAS EM PRÉ-ESCOLARES COM MICROCEFALIA POR SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA, como voluntário(a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento para mim ou para o (a) menor em questão.

Local e data _____

Assinatura do (da) responsável: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: Assinatura:

Nome: Assinatura:

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa, questionários, entrevistas e resultados de exames, ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada e nem receberá nenhum pagamento para ele/ela participar desta pesquisa, pois deve ser de forma voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação dele/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

Assinatura do pesquisador (a)

**APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (EM
RELAÇÃO AO RESPONSÁVEL).**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS – EBSEH

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **DISFUNÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR E SUAS CONSEQUÊNCIAS EM PRÉ-ESCOLARES COM MICROCEFALIA POR SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Georgia Lima de Paula, residente à Av. Cônsul Joseph Noujaim, 146/2203-Pina- Recife-PE, CEP 51110-150, telefone: 997550225, email gelipaula@gmail.com. Também participam desta pesquisa a pesquisadora: Maria das Graças Moura Lins, telefone para contato: 999269950 ,e está sob a orientação de: Margarida Maria Castro Antunes, telefone: 993799886, e-mail margarida.mmcastro@gmail.com.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Você está sendo convidado/a a participar de uma pesquisa que será realizada com cuidadores e crianças com diagnóstico de microcefalia por Síndrome da Zika Congênita e acompanhadas no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica, com o objetivo de descrever a ocorrência de dificuldade alimentar, disfagia, doença do refluxo gastroesofágico e gastroparesia nele/nela. Com esse conhecimento, tentaremos amenizar esses sinais e sintomas, facilitando para as crianças e cuidadores o processo da alimentação e, acima de tudo, permitindo que sua função se cumpra: a de nutrir e permitir o crescimento e desenvolvimento os mais adequados possíveis.

Se concordar na participação deste estudo, será entrevistado, em consulta clínica, para obtenção de informações relacionadas ao tema da pesquisa por parte dos pesquisadores.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa, questionários, entrevistas e resultados de exames, ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos. Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade,

as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **DISFUNÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR E SUAS CONSEQUÊNCIAS EM PRÉ-ESCOLARES COM MICROCEFALIA POR SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura _____

APÊNDICE D - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS.

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS- <i>PARTIDA</i>			
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE(ID):			
Nome:		REG:	
Data de nascimento:		IDADE:	
PERGUNTAS		NOME (BANCO)	CÓDIGO
CARACTERÍSTICAS GERAIS			
01. Qual o sexo da criança? <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> feminino		(CGSEX)	
02. Qual adulto cuida da criança por mais tempo: <input type="checkbox"/> mãe <input type="checkbox"/> pai <input type="checkbox"/> avó/avô <input type="checkbox"/> tia/tio <input type="checkbox"/> outros, especificar:		(CGCUID)	
03. Com quantas semanas de gestação a criança nasceu?		(CGIG)	
04. Com qual peso a criança nasceu? (gramas)		(CGPN)	
05. Qual o valor do Apgar do 5º minuto de vida da criança?		(CGAPGAR)	
06. Qual foi a classificação do peso da criança quanto à idade gestacional? <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> GIG		(CGPIG)	
07. Com que comprimento a criança nasceu? (em cm)		(CGCNASC)	
08. Qual foi o percentil do comprimento da criança quanto à idade gestacional? <input type="checkbox"/> <10 <input type="checkbox"/> 10-50 <input type="checkbox"/> >50		(CGCIG)	
09. Quanto mediu o perímetro cefálico da criança ao nascimento? (cm)		(CGPCN)	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
10. A criança apresenta vômitos ou regurgitações? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		(CCVOM)	
11. A criança tem crises convulsivas? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		(CCEPI)	
12. A criança é portadora de válvula de derivação ventriculoperitoneal (DVP) para tratamento de hidrocefalia? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		(CCDVP)	
13. A criança faz uso de medicações para tratar convulsões? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		(CCMEDEPI)	
14. A criança apresenta artrogripose? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		(CCARTRO)	
15. Qual a classificação da função motora grossa da criança pela GMFCS? Nível 1 <input type="checkbox"/> , Nível 2 <input type="checkbox"/> , Nível 3 <input type="checkbox"/> , Nível 4 <input type="checkbox"/> , Nível 5 <input type="checkbox"/>		(CCGMFCS)	
16. Na avaliação clínica por fonoaudióloga, como foi descrita a disfagia? <input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> disfagia ausente <input type="checkbox"/> disfagia leve <input type="checkbox"/> disfagia moderada <input type="checkbox"/> disfagia grave		(CCDISFAG)	
ALIMENTAÇÃO			
17. Que tipo de alimento a criança recebe? <input type="checkbox"/> não láctea <input type="checkbox"/> láctea		(ALIDIETA)	
18. Qual a consistência predominante dos alimentos? <input type="checkbox"/> Sólidos <input type="checkbox"/> Liquidificados <input type="checkbox"/> Amassados com garfo		(ALICONSI)	
19. Quanto tempo a criança leva para completar uma refeição de almoço? (minutos)		(ALIDURAC)	
20. Quantas vezes a criança alimenta-se por dia?		(ALINREF)	
21. A criança possui algum tipo de sonda para alimentação? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> SNG <input type="checkbox"/> SNE <input type="checkbox"/> GTT		(ALIVIA)	
22. A criança apresenta engasgos, tosse ou cansaço durante as refeições? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		(ALIRESP)	
23. A criança recebeu diagnóstico de pneumonia nos últimos doze meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		(ALIPNM)	
24. Quantos episódios de pneumonia nos últimos 12 meses (1 ano)?		(ALINUPNM)	
25. A criança precisa fazer uso de espessantes ou engrossantes para ingerir líquidos sem apresentar engasgos? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Engrossante/farináceo <input type="checkbox"/> Espessante		(ALIESPES)	

SINTOMAS		
26. Quantas crises convulsivas a criança teve nas últimas 24 horas?	(SCRICONV)	
27. Quantas horas de choro a criança apresentou nas últimas 24h?	(SIRRIT)	
28. Nas últimas 24h, quantos episódios aconteceram de vômitos ou regurgitações?	(SFVOM)	
29. A criança aguenta todo a quantidade de alimento que o médico ou nutricionista recomendam? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(SSACIP)	
30. Essa quantidade precisa ser fracionada em intervalos menores que três horas? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(SFRAC)	
31. A criança apresenta dor abdominal até 30 minutos após ter-se alimentado? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(SDORPP)	
32. A criança apresenta choro até 30 minutos após ter-se alimentado? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(SCHOROPP)	
33. A criança apresenta barriga inchada até 30 minutos após a refeição?	(SDISTPP)	
MEDICAÇÕES		
34. Quantos remédios diferentes para convulsão a criança recebe por dia?	(MEDEPI)	
35. A criança faz uso da medicação baclofeno? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim ÍNÍCIO:	(MEDRELAX)	
36. A criança faz uso de omeprazol? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE: ÍNÍCIO:	(MEDOMP)	
37. A criança faz uso de ranitidina? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE: ÍNÍCIO:	(MEDRAN)	
38. A criança faz uso de domperidona ou motilium ou peridal? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE: ÍNÍCIO:	(MEDDOMP)	
39. A criança faz uso de eritromicina ou eritrex? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE: ÍNÍCIO:	(MEDERIT)	
40. A criança faz uso de ciproptadina ou apevitin? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE: ÍNÍCIO:	(MEDCIPRO)	
AVALIAÇÃO NUTRICIONAL		
41. A criança apresentou perda de peso ou deixou de ganhar peso adequadamente para a sua idade nos últimos 2-3 meses? <input type="checkbox"/> Perda <input type="checkbox"/> Ganho ausente <input type="checkbox"/> Ganho Insuficiente <input type="checkbox"/> Ganho satisfatório <input type="checkbox"/> Ganho excessivo/catch up growth	(ANEVPOND)	
42. Consumo energético diário, em Kcal (quantificado por nutricionista)	(ANENERG)	
43. Consumo proteico diário, em gramas (quantificado por nutricionista)	(ANPROT)	
44. Qual o tipo de leite que a criança toma com maior frequência? <input type="checkbox"/> Leite integral <input type="checkbox"/> Composto lácteo <input type="checkbox"/> Fórmula hipercalórica láctea <input type="checkbox"/> Composto/fórmula de soja <input type="checkbox"/> Fórmula parcialmente hidrolisada <input type="checkbox"/> Fórmula extensamente hidrolisada <input type="checkbox"/> Fórmula de aminoácidos	(ANFORM)	
45. Qual a relação entre caseína e proteína do soro do leite no mesmo?	(ANCASORO)	
46. Qual a sua densidade calórica?	(ANDENS)	
47. Qual a sua osmolaridade?	(ANOSM)	
48. Peso (Kg):	(ANPESO)	
49. Altura (cm):	(ANALT)	
50. Índice de Massa Corporal – IMC (Kg/m ²):	(ANIMC)	
51. Perímetro cefálico (cm):	(ANPC)	
52. Peso para idade (score Z):	(ANP/I)	
53. Altura para a idade (score Z):	(ANA/I)	
54. Peso para altura (score Z):	(ANP/A)	
55. IMC para idade(score Z):	(ANIMC/I)	
56. Perímetro cefálico para idade (score Z)	(ANPC/I)	
57. Dobra cutânea tricipital (mm):	(ANDT)	

58. Circunferência do braço (cm):	(ANCB)	
59. Circunferência abdominal (cm):	(ANCA)	
REABILITAÇÃO		
60. A criança vem em acompanhamento com fonoaudiologia nos últimos trinta dias? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(REFONO)	
61. Quantas vezes por semana a criança é consultada por fonoaudiologia?	(REFRFONO)	
62. Nas consultas com a Fono, ela trabalha com alimentos?	(REFONO)	
63. A criança vem em acompanhamento com fisioterapia motora nos últimos trinta dias? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(REFISM)	
64. A criança vem em acompanhamento com fisioterapia respiratória nos últimos trinta dias? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(REFISRES)	
65. A criança vem em acompanhamento com terapeuta ocupacional nos últimos trinta dias? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(RETO)	
EXAMES COMPLEMENTARES		
66. Caso a criança tenha sido submetida ao exame de videoendoscopia da deglutição (VED), qual o seu resultado? <input type="checkbox"/> disfagia ausente <input type="checkbox"/> disfagia leve <input type="checkbox"/> disfagia moderada <input type="checkbox"/> disfagia grave	(EXVED)	
67. Caso a criança tenha sido submetida à pHmetria, qual foi seu índice de refluxo?	(EXIREF)	
68. Caso a criança tenha sido submetida à pHmetria, qual foi a duração de seu maior refluxo?	(EXDURREF)	
69. Caso a criança tenha sido submetida à pHmetria, qual foi a quantidade detectada de refluxos com duração maior que 5min?	(EXREPROL)	
70. Caso a criança tenha sido submetida à pHmetria, qual foi a detecção de seu clearance esofágico?	(EXCLEAR)	
71. No exame de ultrassonografia, como foi avaliada a velocidade do esvaziamento gástrico? <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> alterada	(EXUSG)	
SATISFAÇÃO MATERNA- EM CASO DE GASTROSTOMIA		
72. Na sua opinião, a gastrostomia foi boa para a criança? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe	(SMBOAGTT)	
73. A gastrostomia fez algum mal à criança? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe	(SMMALGTT)	
74. Na sua opinião, a gastrostomia melhorou a saúde da criança? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe	(SMSAUGTT)	
75. Na sua opinião, a gastrostomia lhe fez gastar menos tempo com os cuidados da criança? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe	(SMTEMGTT)	
FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS- SEGUIMENTO		
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE(ID):		
Nome:	REG:	
Data de nascimento:	IDADE:	DATA:
PERGUNTAS	NOME (BANCO)	CÓDIGO
ALIMENTAÇÃO		
1. Que tipo de alimento a criança recebe? <input type="checkbox"/> não láctea <input type="checkbox"/> láctea	(ALIDIETA)	
2. Qual a consistência predominante dos alimentos? <input type="checkbox"/> Sólidos <input type="checkbox"/> Liquidificados <input type="checkbox"/> Amassados com garfo	(ALICONSI)	
3. Quanto tempo a criança leva para completar uma refeição de almoço? (minutos)	(ALIDURAC)	
4. Quantas vezes a criança alimenta-se por dia?	(ALINREF)	
5. A criança possui algum tipo de sonda para alimentação? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> SNG <input type="checkbox"/> SNE <input type="checkbox"/> GTT	(ALIVIA)	

6. A criança apresenta engasgos, tosse ou cansaço durante as refeições? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(ALIRESP)	
7. A criança recebeu diagnóstico de pneumonia nos últimos doze meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(ALIPNM)	
8. Quantos episódios de pneumonia nos últimos 12 meses (1 ano)?	(ALINUPNM)	
9. A criança precisa fazer uso de espessantes ou engrossantes para ingerir líquidos sem apresentar engasgos? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Engrossante/farináceo <input type="checkbox"/> Espessante	(ALIESPES)	
SINTOMAS		
10. Quantas crises convulsivas a criança teve nas últimas 24 horas?	(SCRICONV)	
11. Quantas horas de choro a criança apresentou nas últimas 24h?	(SIRRIT)	
12. Nas últimas 24h, quantos episódios aconteceram de vômitos ou regurgitações?	(SFVOM)	
13. A criança aguenta todo a quantidade de alimento que o médico ou nutricionista recomendam? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(SSACIP)	
14. Essa quantidade precisa ser fracionada em intervalos menores que três horas? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(SFRAC)	
15. A criança apresenta dor abdominal até 30 minutos após ter-se alimentado? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(SDORPP)	
16. A criança apresenta choro até 30 minutos após ter-se alimentado? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(SCHOROPP)	
17. A criança apresenta barriga inchada até 30 minutos após a refeição?	(SDISTPP)	
MEDICAÇÕES		
18. Quantos remédios diferentes para convulsão a criança recebe por dia?	(MEDEPI)	
19. A criança faz uso da medicação baclofeno? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(MEDRELAX)	
20. A criança faz uso de omeprazol? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE:	(MEDOMP)	
21. A criança faz uso de ranitidina? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE:	(MEDRAN)	
22. A criança faz uso de domperidona ou motilium ou peridal? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE:	(MEDDOMP)	
23. A criança faz uso de eritromicina ou eritrex? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE:	(MEDERIT)	
24. A criança faz uso de ciproptadina ou apevitin? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe DOSE:	(MEDCIPRO)	
AValiação Nutricional		
25. A criança apresentou perda de peso ou deixou de ganhar peso adequadamente para a sua idade nos últimos 2-3 meses? <input type="checkbox"/> Perda <input type="checkbox"/> Ganho ausente <input type="checkbox"/> Ganho Insuficiente <input type="checkbox"/> Ganho satisfatório <input type="checkbox"/> Ganho excessivo/catch up growth	(ANEVPOND)	
26. Consumo energético diário, em Kcal (quantificado por nutricionista)	(ANENERG)	
27. Consumo proteico diário, em gramas (quantificado por nutricionista)	(ANPROT)	
28. Qual o tipo de leite que a criança toma com maior frequência? <input type="checkbox"/> Leite integral <input type="checkbox"/> Composto lácteo <input type="checkbox"/> Fórmula hipercalórica láctea <input type="checkbox"/> Composto/fórmula de soja <input type="checkbox"/> Fórmula parcialmente hidrolisada <input type="checkbox"/> Fórmula extensamente hidrolisada <input type="checkbox"/> Fórmula de aminoácidos	(ANFORM)	
29. Qual a relação entre caseína e proteína do soro do leite no mesmo?	(ANCASORO)	
30. Qual a sua densidade calórica?	(ANDENS)	
31. Qual a sua osmolaridade?	(ANOSM)	
32. Peso (Kg):	(ANPESO)	
33. Altura (cm):	(ANALT)	
34. Índice de Massa Corporal – IMC (Kg/m ²):	(ANIMC)	
35. Perímetro cefálico (cm):	(ANPC)	
36. Peso para idade (escore Z):	(ANP/I)	
37. Altura para a idade (escore Z)	(ANA/I)	
38. Peso para altura (escore Z):	(ANP/A)	
39. IMC para idade(escore Z):	(ANIMC/I)	

40. Perímetro cefálico para idade (escore Z)	(ANPC/I)	
41. Dobra cutânea tricipital (mm):	(ANDT)	
42. Circunferência do braço (cm):	(ANCB)	
43. Circunferência abdominal (cm):	(ANCA)	
REABILITAÇÃO		
44. A criança vem em acompanhamento com fonoaudiologia nos últimos trinta dias? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(REFONO)	
45. Quantas vezes por semana a criança é consultada por fonoaudiologia?	(REFRFONO)	
46. Nas consultas com a Fono, ela trabalha com alimentos?	(REFONO)	
47. A criança vem em acompanhamento com fisioterapia motora nos últimos trinta dias? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(REFISM)	
48. A criança vem em acompanhamento com fisioterapia respiratória nos últimos trinta dias? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(REFISRES)	
49. A criança vem em acompanhamento com terapeuta ocupacional nos últimos trinta dias? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	(RETO)	
EXAMES COMPLEMENTARES		
50. Caso a criança tenha sido submetida ao exame de videoendoscopia da deglutição (VED), qual o seu resultado? <input type="checkbox"/> disfagia ausente <input type="checkbox"/> disfagia leve <input type="checkbox"/> disfagia moderada <input type="checkbox"/> disfagia grave	(EXVED)	
51. Caso a criança tenha sido submetida à pHmetria, qual foi seu índice de refluxo?	(EXIREF)	
52. Caso a criança tenha sido submetida à pHmetria, qual foi a duração de seu maior refluxo?	(EXDURREF)	
53. Caso a criança tenha sido submetida à pHmetria, qual foi a quantidade detectada de refluxos com duração maior que 5min?	(EXREPROL)	
54. Caso a criança tenha sido submetida à pHmetria, qual foi a detecção de seu <i>clearance</i> esofágico?	(EXCLEAR)	
55. No exame de ultrassonografia, como foi avaliada a velocidade do esvaziamento gástrico? <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> alterada	(EXUSG)	
SATISFAÇÃO MATERNA- EM CASO DE GASTROSTOMIA		
56. Na sua opinião, a gastrostomia foi boa para a criança? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe	(SMBOAGTT)	
57. A gastrostomia fez algum mal à criança? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe	(SMMALGTT)	
58. Na sua opinião, a gastrostomia melhorou a saúde da criança? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe	(SMSAUGTT)	
59. Na sua opinião, a gastrostomia lhe fez gastar menos tempo com os cuidados da criança? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sabe	(SMTEMGTT)	

APÊNDICE E - FREQUÊNCIAS DE DIAGNÓSTICOS NUTRICIONAIS POR ESCORES Z E PERCENTIS.

Frequências (%) dos diagnósticos de agravos nutricionais, de acordo com a classificação em escores Z ou percentis.

Índice	Escore Z n (%)	Percentil n (%)	p*
Baixo peso para idade [†] (n=54) (Z<-2; P<3)	21 (38,9)	22 (40,7)	0,84
Baixa altura para idade [†] (n=54) (Z<-2; P<3)	27 (50,0)	26 (48,1)	0,84
Peso para altura [†] (n=54)			
Magreza (Z<-2; P<3)	14 (25,9) †	16 (29,6)	0,67
Risco/excesso (Z > 1; P> 85)	12 (22,2)	12 (22,2)	1,00
Circunferência braquial para idade [†] (n=53)			
Baixa (Z< -2; P<10)	5 (9,4)	10 (18,9) [‡]	0,16
Elevada (Z> 2; P>97)	7 (13,2)	8 (15,1)	0,78
Dobra cutânea tricipital [†] (n=40)			
Baixa (Z< -2; P<10)	3 (7,5)	14 (35,0) [‡]	0,003
Elevada (Z> 2; P>97)	7 (17,5)	7 (17,5)	1,00

* Quiquadrado de *Pearson* ou Teste exato de *Fisher*.

† Organização Mundial de Saúde, 2006.

‡ Romano *et al*, 2017.

ANEXO A - COMPOSIÇÃO DO MILNUTRI PREMIUM.



MILNUTRI COMPOSTO LÁCTEO COM ÓLEOS VEGETAIS E FIBRAS

Descrição / Características:

Composto lácteo com óleos vegetais e fibras, adicionado de prebióticos 0,8g/100ml (10%FOS e 90%GOS). Contém LcPUFAs ácidos graxos de cadeia longa - ácido docosahexaenóico (DHA). Fonte de cálcio, ferro e zinco. Rico em vitaminas C e D. Fonte de vitaminas A, B2, B12, B5, E e K. Contém soro de leite. Atende a todas as recomendações da Legislação Brasileira.

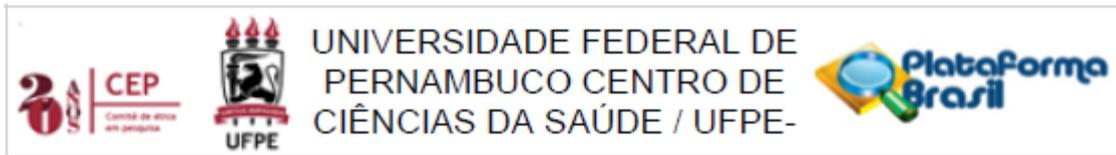
Ingredientes: leite parcialmente desnatado, lactose, óleo de girassol, óleo de colza, óleo de coco, óleo de palma, maltodextrina, proteína do soro de leite, galactooligossacarídeo, frutooligossacarídeo, óleo de peixe, cálcio, vitamina C, ferro, inositol, zinco, vitamina E, colina, carnitina, cobre, ácido pantotênico, niacina, vitamina A, vitamina B1, vitamina B6, manganês, vitamina B2, potássio, ácido fólico, selênio, vitamina K, vitamina D, biotina e aromatizante. **NÃO CONTÉM GLÚTEN.**

Informação Nutricional:

INFORMAÇÃO NUTRICIONAL		
Porção de 30g (6 colheres-medida)*		
Quantidade por porção		% VD (**)
Valor Energético	139 kcal = 582 kJ	7
Carboidratos	16 g	5
Proteínas	4,1 g	5
Gorduras totais	6,4 g, das quais:	12
Gorduras saturadas	2,5 g	12
Gorduras trans	0	***
Gorduras moninsaturadas	2,4 g	***
Gorduras poliinsaturadas	1,3 g	***
Ácido docosahexaenóico	0,03 g	***
Ácido alfa-linolênico	0,2 g	***
Ácido linoléico	1,1 g	***
Ácido oléico	2,3 g	***
Fibra alimentar	1,6 g	6
Sódio	72 mg	3
Vitamina A	133 mcg RE	22
Vitamina D	4,1 mcg	81
Vitamina E	2,2 mg	22
Vitamina K	10 mcg	16
Vitamina C	29 mg	63
Vitamina B1	0,10 mg	9
Vitamina B2	0,22 mg	17
Vitamina B5	0,75 mg	15
Vitamina B6	0,08 mg	6
Vitamina B12	0,51 mcg	21
Ácido fólico	23 mcg	9
Biotina	3,7 mcg	12
Cálcio	153 mg	15
Ferro	2,8 mg	20
Zinco	1,8 mg	26
Iodo	24 mcg	19
Magnésio	13 mg	5
Fósforo	99 mg	14
Cobre	84 mcg	9
Selênio	4,7 mcg	14

* Quantidade suficiente para o preparo de 200 ml. ** % Valores Diários de referência com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas. *** VD não estabelecido.

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DISFUNÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR E SUAS CONSEQUÊNCIAS EM PRÉ-ESCOLARES COM MICROCEFALIA POR SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA.

Pesquisador: GEORGIA LIMA DE PAULA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80556017.9.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.489.577

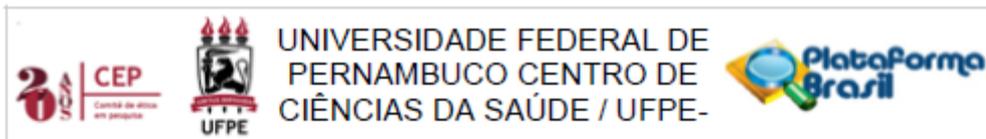
Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa da mestranda Georgia Lima de Paula, orientada pela Prof. Dra. Margarida Maria de Castro Antunes e pela Dra. Maria das Graças Moura Lins Silva, com a finalidade de ser apresentado ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

O estudo será observacional e descritivo, do tipo série de casos, com pré-escolares portadores de microcefalia por Síndrome da ZiKa Congênita, acompanhados nos serviços de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Pernambuco e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. A casuística, de conveniência, é estimada em 75 crianças. Haverá revisão de prontuários, aplicação de formulário, avaliação clínica multidisciplinar e realização de exames complementares. Com isso, será calculada a frequência de cada uma das disfunções e suas relações com agravo nutricional e dificuldade alimentar.

Tem como objetivo descrever a ocorrência de disfunções do trato gastrointestinal superior (disfagia, refluxo gastroesofágico e gastroparesia) nesses pacientes e avaliar a relação dessas disfunções com agravos nutricionais e dificuldades alimentares.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-800
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.489.577

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Descrever a ocorrência e características de disfunções do trato gastrointestinal superior (disfagia, refluxo gastroesofágico e gastroparesia).

Objetivos secundários:

Descrever antropometria e composição corporal;

Descrever a concordância entre cintilografia e ultrassonografia na avaliação do esvaziamento gástrico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios desse estudo serão melhor compreender os fatores relacionados às disfunções do trato gastrointestinal superior nessas crianças, com o intuito de tentar amenizar seus sintomas e dificuldades alimentares, não apenas das crianças que participam do estudo, como através da divulgação científica dos achados, para que possam contemplar outras crianças afetadas, nas mais diversas partes do mundo.

Os procedimentos serão realizados de forma o menos invasiva possível, de modo a evitar dor ou desconforto nos pacientes. As crianças cuja avaliação clínica ou complementar revelar alterações que requeiram tratamento, terão o mesmo iniciado por equipe pesquisadora.

Entretanto os riscos do estudo em questão não foram bem avaliados, uma vez que não contemplaram as várias possibilidades e os respectivos modos para minimizá-los.

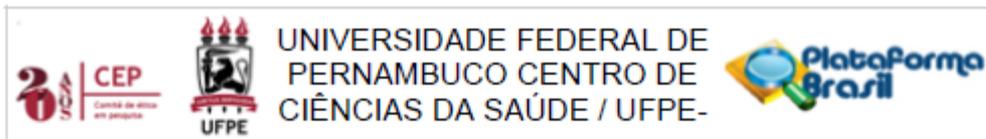
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo mostra-se relevante por ser nova a Síndrome da Zika Congênita, além de sua definição e progressão ainda estão por ser definidas. As informações sobre desfechos médicos e de desenvolvimento a longo prazo nessas crianças ainda é escassa.

O número de crianças que nascem com complicações ainda é grande e a trajetória do desenvolvimento a longo prazo e os efeitos para pacientes e cuidadores ainda são incertos.

Estudo de seguimento até oito meses de idade demonstrou decréscimo progressivo nas curvas de

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.489.577

peso, estatura e perímetro cefálico, mas essa evolução precisa ser traçada também durante período maior de acompanhamento.

Então, a injúria precoce intra-útero repercute não apenas no desenvolvimento neurológico, como pode comprometer toda a formação do embrião ou do feto, incluindo o trato gastrointestinal e a sua motilidade.

O estudo busca compreender melhor o trato gastrointestinal das crianças com SZC, como forma de propor intervenções que possam diminuir suas dificuldades alimentares e, conseqüentemente, através da adequada nutrição, ajudar a promover a máxima reabilitação possível, inclusive no que tange ao neurodesenvolvimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Currículos: OK;
- Termo de Confidencialidade: OK;
- Carta de Anuência da Pediatria do Hospital das Clínicas: OK;
- Carta de Anuência do SAME do HC: OK;
- Declaração de Vínculo: OK;
- Carta de Anuência da Gerência de Produção Científica: OK;
- Declaração de Autorização de Uso de Dados: OK;
- TCLE: faltou explicar melhor os termos técnicos (cintilografia, pHmetria e videoendoscopia da deglutição);
- Faltou a Carta de Anuência do HUOC.

Recomendações:

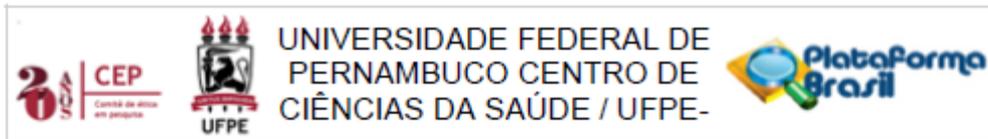
Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1) No Projeto Detalhado, abaixo da Tabela do Cronograma faltou a declaração: "A coleta de dados só será iniciada após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP e o cronograma será devidamente cumprido".

2) Anexar a Carta de Anuência do HUOC, uma vez que parte da amostra será recrutada de lá.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.489.577

3) Descrever melhor os riscos (na Plataforma Brasil, no Projeto Detalhado e no TCLE). É necessário considerar a população alvo e os possíveis riscos durante a realização dos procedimentos, bem como explicar melhor como esses riscos serão minimizados.

4) No Projeto Detalhado, no item Operacionalização da pesquisa, alterar o texto, redigindo-o para os pais ou responsáveis pelos pré-escolares, pois estes sim, serão os convidados a comparecerem ao ambulatório com as suas crianças.

5) No Projeto Detalhado, no item Aspectos éticos, reformular o texto: "Os participantes desta pesquisa e seus responsáveis serão esclarecidos sobre...", considerar apenas os responsáveis e não os pré-escolares.

Considerações Finais a critério do CEP:

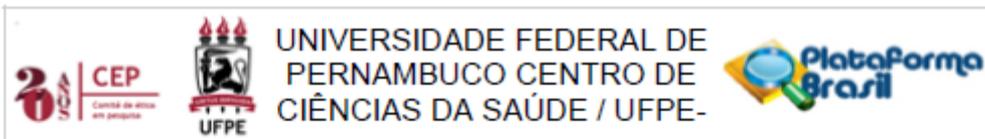
O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está em PENDÊNCIA. O (A) pesquisador (a) deverá atender as considerações deste Parecer Consubstanciado, corrigindo as pendências diretamente na Plataforma, no Projeto detalhado e no TCLE, se for o caso. Todas as modificações realizadas devem ser destacadas em amarelo.

É obrigatório anexar à parte, uma carta de RESPOSTA ÀS PENDÊNCIAS, informando onde foram feitas as correções (em qual documento/item/página). Siga as instruções do link "Para resolver pendências", disponível no site do CEP/UFPE. O (A) pesquisador (a) tem 30 dias para responder aos quesitos formulados pelo CEP em seu parecer. Após esse prazo, o projeto será considerado arquivado (res.466/12).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1023773.pdf	30/11/2017 13:28:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	finalmesmo.pdf	30/11/2017 13:18:51	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLEMaiores18.pdf	30/11/2017 13:18:30	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.489.577

Justificativa de Ausência	TCLMajores18.pdf	30/11/2017 13:18:30	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEResponsaveismenores.pdf	30/11/2017 13:17:51	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	30/11/2017 13:16:16	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	dadoshc.pdf	30/11/2017 02:09:29	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	arquivoufpe.pdf	30/11/2017 02:08:28	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	anuenciaufpe.pdf	30/11/2017 02:06:17	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	anuenciahtotal.pdf	30/11/2017 02:05:32	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	declaracaovinculo.pdf	30/11/2017 02:02:19	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	anuenciahokatia.pdf	30/11/2017 02:00:47	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	compromisso.pdf	30/11/2017 01:58:03	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	graca.pdf	31/10/2017 02:28:25	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	margarida.pdf	31/10/2017 02:27:16	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito
Outros	lattes.pdf	31/10/2017 02:25:57	GEORGIA LIMA DE PAULA	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 07 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br