



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

ANDRÉIA VERAS GONÇALVES

**INVESTIGAÇÃO DE DISFUNÇÃO HORMONAL DO EIXO HIPOTÁLAMO-  
HIPÓFISE NAS CRIANÇAS COM MICROCEFALIA ASSOCIADA  
À INFECCÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA**

Recife

2019

ANDRÉIA VERAS GONÇALVES

**INVESTIGAÇÃO DE DISFUNÇÃO HORMONAL DO EIXO HIPOTÁLAMO-  
HIPÓFISE NAS CRIANÇAS COM MICROCEFALIA ASSOCIADA  
À INFEÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como critério para obtenção do título de Mestra em Medicina Tropical.

**Área de concentração:** Medicina Tropical

**Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

**Coorientador:** Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho

Recife

2019

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

G635i Gonçalves, Andréia Veras  
Investigação de disfunção hormonal do eixo hipotálamo-hipófise nas crianças com microcefalia associada à infecção congênita pelo vírus Zika/ Andréia Veras Gonçalves. – 2019.  
96 f.; il.

Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Medicina Tropical. Recife, 2019.  
Inclui referências, apêndices e anexo.

1. Microcefalia. 2. Zika virus. 3. Sistema Hipotálamo-Hipofisário. 4. Hormônios. 5. Puberdade Precoce. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar (orientador). II. Título.

616.9792 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2019 - 292)

ANDREIA VERAS GONÇALVES

**INVESTIGAÇÃO DE DISFUNÇÃO HORMONAL DO EIXO HIPOTÁLAMO-  
HIPÓFISE NAS CRIANÇAS COM MICROCEFALIA ASSOCIADA  
À INFEÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA**

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

Aprovado em: 06/09/2019.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Amélia Vieira Maciel (Examinadora Interna)  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sophie Helena Eichmann (Examinadora Externa)  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Zulma Maria de Medeiros  
Instituto Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ)

## AGRADECIMENTOS

Sempre achei essa a parte mais difícil de escrever. As pessoas entram nas nossas vidas e sempre acabam contribuindo para nosso crescimento, direta ou indiretamente, tanto pessoal como profissionalmente. Pode até ser que não percebamos naquele momento. Mas se estivermos atentos aos detalhes do que ocorre ao nosso redor, essa percepção vai nos dando a clareza que precisamos para esse exato momento. Só tenho gratidão a vida e a todos que fazem parte dela. Sinto que fui muito abençoada por tudo e me esforço para conseguir retribuir fazendo mil coisas ao mesmo tempo. Aqui eu tenho muito a agradecer e desculpem-me se não pude atender as expectativas esperadas. Mas vamos lá...

Primeiro de tudo, gostaria de agradecer a Deus por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos, mesmo quando desanimei diante das dificuldades, sua fé me motivou a seguir meu caminho. Agradeço a Ele também por manter meus pais com a saúde que estão hoje.

Agradeço a minha família, principalmente aos meus pais, Divanize e Manoel, por todo amor e ensinamentos, que sempre me motivaram, entenderam as minhas faltas e momentos de afastamento e me mostraram o quanto era importante estudar, vocês são minha inspiração sempre, meu guia, de valores, de trabalho, de compromisso, um exemplo na minha vida. Aos meus irmãos, Juliana e Danilo, por sempre me apoiarem em todas as minhas decisões e, mesmo distante, conseguem se fazer tão perto, uma presença constante de amor em minha vida.

Agradeço ao meu esposo, sempre ao meu lado, me apoiando e me tranquilizando, dividindo os meus sonhos, que me escolheu como par e prometeu na saúde ou na doença, na alegria ou na tristeza, na riqueza ou na pobreza, sempre juntos, em todos os dias de nossas vidas.

Aos meus filhos, Gabriel e Letícia, meu mundo, amor maior que a vida, que compreendem minha ausência com uma maturidade que fico sem acreditar, me dão conforto e um amor incondicional, vocês são o maior presente que Deus já me deu.

Não posso deixar de agradecer a família que me acolheu com tanto amor, me recendo como filha, irmã e tia, fortalecendo minha união com meu esposo, especialmente meu sogro Ocílio (*in memoriam*) e minha sogra Adaltiva. Obrigada pela confiança e torcida de sempre.

Agradeço a Deus também por ter colocado a professora Dra Ana Catarina Lopes em meu caminho, agradeço por sua amizade, apoio, incentivo e por não ter permitido que eu interrompesse o processo.

Agradeço a professora Dra Líbia, exemplo profissional, por atender meus pedidos de socorro e pela confiança em mim. Você é um exemplo de pessoa e de profissional.

Agradeço a meu coorientador, professor Dr Demócrito por proporcionar o conhecimento e oportunidade de ingressar nesse projeto e acreditar na minha capacidade mesmo nas horas de desespero. Por seu tempo dedicado a mim, por ensinar e me fazer aprender todo esse processo de pesquisa.

Gostaria de expressar meu agradecimento especial e agradecer ao meu orientador, professor Dr Ricardo Ximenes, você tem sido um mentor para mim, por incentivar minha pesquisa e por permitir que eu crescesse como pesquisadora. Seus conselhos foram inestimáveis.

Agradeço aos meus colegas do Mestrado, e aos amigos que fiz da turma de Doutorado 2017.1, em especial a Regina Coeli, pela paciência e companheirismo, por me aconselhar, por ter confiado em mim e, ainda, pelo carinho e bate-papo regado a café.

Agradeço aos professores, funcionários da pós em Medicina Tropical, pela solicitude e solidariedade perante minhas dificuldades, em especial a seu Walter Galindo, por toda paciência, bondade e disponibilidade de sempre.

Agradeço a Dra Ângela por ter me recebido em seu serviço e ter me acolhido, uma grande conselheira para a vida profissional.

Agradeço aos pacientes e as mães desses pacientes com microcefalia relacionado ao vírus Zika, vocês são guerreiras, exemplos de coragem, amor e superação.

Agradeço a toda a equipe de campo desse projeto maior de estudo do vírus Zika. Vocês fazem acontecer com dedicação, paciência e disponibilidade, em especial a Juliana e a Cris, mutio obrigada a vocês.

Com vocês compartilho a alegria desta experiência.

As crianças estão crescendo em um mundo muito diferente hoje, um mundo que vai mudar ainda mais à medida que a tecnologia evoluir. Mas as mudanças irão além da tecnologia. Essas crianças também estão crescendo em um mundo que enfrenta desafios sociais e ecológicos sem precedentes, os quais terão de ajudar a superar.

(GOLEMAN; SENGE, 2015, p. 7)

## RESUMO

A infecção pelo vírus Zika é conhecida desde 1942, sendo considerado um patógeno emergente. Somente a partir de abril de 2007, ocorreu o primeiro surto da doença na ilha de Yap nos Estados Federados da Micronésia na Oceania, e uma verdadeira pandemia se espalhou pela África, Ásia e Américas. Durante este período, numerosas formas de acometimento do sistema nervoso central têm sido descritas, principalmente microcefalia e outras malformações cerebrais associadas ao vírus Zika. São escassos os estudos sobre o comprometimento endócrino e espectro de comprometimento nas crianças com microcefalia associada ao vírus Zika, portanto, admitindo-se a importância desta nova síndrome, foi realizado um estudo exploratório, descritivo de uma série de casos com o objetivo de verificar a presença de disfunção endócrina, apresentando-se com deficiência do hormônio do crescimento e/ou hipotireoidismo e/ou insuficiência adrenal secundária e/ou puberdade precoce, assim como outras manifestações endócrinas nas crianças com microcefalia relacionada ao vírus Zika. Foi realizado exame clínico com medidas antropométricas e exames laboratoriais com dosagem basais de LH, IGF-1, TSH ultra, T4 livre, cortisol, glicemia jejum e SDHEA. Foi encontrado disfunção endócrina em 76% na nossa amostra de crianças com microcefalia associada ao vírus Zika. As disfunções endócrinas mais frequentes na nossa amostra foram como manifestações isoladas: puberdade precoce e suas variantes; baixa estatura; hipotireoidismo e, obesidade. Dentre as manifestações combinadas encontradas: puberdade precoce e hipotireoidismo; puberdade precoce e baixa estatura; baixa estatura e hipotireoidismo; baixa estatura e insuficiência adrenal; puberdade precoce, obesidade e baixa estatura; puberdade precoce, insuficiência adrenal e obesidade. Assim, disfunção endócrina pode ser mais uma manifestação nessas crianças com microcefalia associada ao vírus Zika. Essas disfunções exigem monitoramento cuidadoso nessas crianças para um diagnóstico precoce e tratamento adequado quando necessário.

**Palavras-chave:** Microcefalia. Zika vírus. Sistema Hipotálamo-Hipofisário. Hormônios. Puberdade Precoce.

## ABSTRACT

The Zika virus was discovered in 1942 and is considered an emerging pathogen. From April 2007, the first outbreak of the disease occurred on the island of Yap in the Federated States of Micronesia in Oceania, and a veritable pandemic spread across Africa, Asia, and the Americas. During this period, several reports of central nervous system involvement, such as microcephaly and other Zika virus-associated brain malformations have been described. There are few studies on endocrine impairment in children with Zika virus-associated microcephaly. Therefore, assuming the importance of this new syndrome, an exploratory study was carried out, describing a series of cases aiming to verify the presence of endocrine dysfunction. , presenting with growth hormone deficiency and/or hypothyroidism and/or secondary adrenal insufficiency and/or precocious puberty, as well as other endocrine manifestations in children with Zika virus-related microcephaly. Clinical examination and laboratory tests with the basal dosage of LH, IGF-1, ultra TSH, free T4, cortisol, fasting glucose and SDHEA were performed. Endocrine dysfunction was found in 76% of our sample of children with Zika virus-associated microcephaly. The most frequent endocrine dysfunctions in our sample were as isolated manifestations: precocious puberty and its variants; short; hypothyroidism and obesity. Among the combined manifestations found: precocious puberty and hypothyroidism; precocious puberty and short stature; short stature and hypothyroidism; short stature and adrenal insufficiency; precocious puberty, obesity, and short stature; precocious puberty, adrenal insufficiency, and obesity. Thus, endocrine dysfunction may be another manifestation in these children with Zika virus-associated microcephaly. These dysfunctions require careful monitoring in these children for early diagnosis and appropriate treatment when necessary.

**Keywords:** Microcephaly. Zika virus. Hypothalamus-Pituitary System. Precocious Puberty. Hormones.

## **LISTA DE FIGURAS**

### **Revisão de Literatura**

Figura 1 – Lactente com microcefalia congênita .....	<b>19</b>
Figura 2 – Sistema Endócrino .....	<b>22</b>
Figura 3 – Hipotálamo-Hipófise .....	<b>23</b>
Figura 4 – Sistema Porta-hipofisário .....	<b>24</b>
Figura 5 – Células Neuroendócrinas .....	<b>25</b>
Figura 6 – Eixo Hipotálamo-Hipófise.....	<b>26</b>
Figura 7 – Eixo GH-IGF-1 .....	<b>29</b>
Figura 8 – Estadiamento de Tanner .....	<b>30</b>

### **Materiais e Métodos**

Figura 9 – Fluxograma Procedimentos e técnicas .....	<b>43</b>
--	-----------

## **LISTA DE TABELAS**

### **Revisão de Literatura**

Tabela 1 – Classificação Nutricional pelo IMC .....	<b>32</b>
---	-----------

### **Artigo**

Tabela 1 – Características gerais das crianças com microcefalia associada ao ZIKV com disfunção endócrina e sem disfunção endócrina na cidade de Recife em 2019 .....	<b>51</b>
Tabela 2 – Disfunções endócrinas de crianças com microcefalia associada ao ZIKV na cidade de Recife em 2019 .....	<b>52</b>
Tabela 3 – Caracterização clínica-laboratorial de puberdade precoce e suas variantes .....	<b>53</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AACD</b>	Associação de Assistência à Crianças deficientes
<b>ACTH</b>	Hormônio Adrenocorticotrófico
<b>ADH</b>	Hormônio Anti-diurético
<b>ADP</b>	Adrenarca Precoce
<b>ARC</b>	Núcleo Arqueado
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>DI</b>	Diabetes Insípido
<b>DIP</b>	Doenças Infecto-Parasitárias
<b>DHEA</b>	Desidroepiandrosterona
<b>DMH</b>	Hipotálamo Dorsomedial
<b>DV</b>	Diencefalo Ventral
<b>EEG</b>	Eltroencefalograma
<b>EM</b>	Eminência Mediana
<b>FSH</b>	Hormônio Folículo Estimulante
<b>GH</b>	Hormônio do Crescimento
<b>GHD</b>	Deficiência do Hormônio do Crescimento
<b>GHIH</b>	Hormônio Inibidor Hormônio do Crescimento
<b>GHRH</b>	Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento
<b>GnRH</b>	Hormônio de Liberação das Gonadotrofinas
<b>HHG</b>	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal
<b>HNO</b>	Hipoplasia do Nervo Óptico
<b>HUOC</b>	Hospital Universitário Osvaldo Cruz
<b>IGF-1</b>	Fator de Crescimento Insulina Símile tipo 1
<b>LCR</b>	Liquor cefalorraquidiano
<b>LH</b>	Hormônio Luteinizante
<b>MSH</b>	Hormônio Estimulante dos Melanócitos
<b>NOS</b>	Núcleo Supra-Óptico
<b>NSQ</b>	Núcleo Supraquiasmático
<b>PC</b>	Perímetro Cefálico
<b>PIG</b>	Pequeno para Idade Gestacional
<b>PNO</b>	Palidez do Nervo Óptico

<b>POMC</b>	Proopiomelanocortina
<b>PP</b>	Puberdade Precoce
<b>PR</b>	Bolsa de Rathke
<b>PrP</b>	Pubarca Precoce
<b>PRL</b>	Prolactina
<b>PVN</b>	Núcleo Paraventricular
<b>SCZ</b>	Síndrome Congênita pelo vírus Zika
<b>SDHEA</b>	Sulfato de Dehidroepiandrosterona
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SRC</b>	Síndrome da Rubéola Congênita
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TORCH</b>	Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes Simples
<b>TSH</b>	Hormônio Estimulante da Tireoide
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>VPP</b>	Núcleo periventricular anterior
<b>VMH</b>	Hipotálamo Ventromedial
<b>WHO</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>ZIKV</b>	Vírus Zika

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
2.1	ASSOCIAÇÃO ENTRE O VÍRUS ZIKA E UMA NOVA SÍNDROME CONGÊNITA.....	16
2.2	FILOGENÉTICA DO ZIKV .....	17
2.3	VÍRUS ZIKA E MICROCEFALIA .....	18
2.4	SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA E MANIFESTAÇÕES ALÉM DA MICROCEFALIA .....	19
2.5	SISTEMA ENDÓCRINO .....	22
2.6	HIPOTÁLAMO .....	22
2.7	HIPÓFISE.....	25
2.8	HORMÔNIOS DA HIPÓFISE ANTERIOR .....	26
2.9	PUBERDADE PRECOCE E VARIANTES .....	29
2.10	OBESIDADE .....	31
2.11	SISTEMA NEUROENDÓCRINO, DISFUNÇÃO ENDÓCRINA E ASSOCIAÇÃO COM INFECCÇÕES .....	32
2.12	ANORMALIDADES DO NERVO ÓPTICO, MALFORMAÇÕES CEREBRAIS DA LINHA MÉDIA E HIPOPITUITARISMO.....	35
2.13	PERSPECTIVA DA HISTÓRIA NATURAL DA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA.....	37
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>39</b>
3.1	OBJETIVO GERAL .....	39
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	39
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>40</b>
4.1	DESENHO DO ESTUDO .....	40
4.2	POPULÇÃO E LOCAL DO ESTUDO .....	40
4.3	TAMANHO E SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	40
4.4	OPERACIONALIZAÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	40
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	44
<b>5</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>45</b>

<b>6</b>	<b>PROBLEMAS METODOLÓGICOS.....</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
7.1	ARTIGO - DISFUNÇÃO ENDÓCRINA EM CRIANÇAS COM MICROCEFALIA RELACIONADA A INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA, NASCIDAS DURANTE A EPIDEMIA DE 2015 NO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL.....	47
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>63</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>64</b>
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>72</b>
	<b>APÊNDICE B – FORMULÁRIO .....</b>	<b>73</b>
	<b>APÊNDICE C – VERSÃO ARTIGO EM INGLÊS.....</b>	<b>75</b>
	<b>ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO COMPLEXO HOSPITALAR HUOC/PROCAPE .....</b>	<b>90</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome da Zika (SCZ) apresenta algumas características como microcefalia, calcificações intracranianas e doença ocular que estão presentes nas TORCHS, porém na SCZ as calcificações intracranianas e a microcefalia podem ser mais graves, com importante desproporção craniofacial e “cútis girata” (MIRANDA-FILHO et al, 2016). O desenvolvimento anormal do cérebro juntamente com a disfunção hipotálamo hipofisária tem sido descrito em infecções congênicas como as TORCHS (SETIAN et al., 2002; SIAHANIDOU et al., 2006; NOLT et al., 2002). Apesar do conhecimento sobre os danos cerebrais do vírus Zika (ZIKV) e, por se tratar de uma causa de infecção emergente, as consequências sobre a função hipotálamo hipofisária nas crianças com microcefalia associada à SZC requerem estudos.

As lesões cerebrais mais comumente encontradas foram as calcificações cerebrais na junção entre a substância branca cortical e subcortical associada a malformações do desenvolvimento cortical, anormalidades do corpo caloso, ventriculomegalia e mielinização retardada (HAZIN et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; VAN DER LINDEN). Chimelli et al (2017) descreveram nos achados neuropatológicos de dez natimortos e/ou recém-nascidos que morreram nas primeiras 37 horas, calcificação microscópica focal em duas hipófises, além de hipoplasia do quiasma e nervo óptico em alguns casos. Ventura et al (2016) relataram em lactentes com microcefalia associada ao ZIKV, alterações oftalmológicas como hipoplasia do nervo óptico, sendo esta alteração associada à disfunção hipotálamo-hipofisária (COSTIN e MURPHREE, 1985; LOHMÜLLER et al., 2017; KOIZUME et al., 2017).

Quando a hipoplasia do nervo óptico vem associada com a disgenesia do septo pelúcido e/ou do corpo caloso, a disfunção hipotálamo-hipofisária é mais comum, sendo o hipotireoidismo central e deficiência de hormônio do crescimento as alterações mais frequentes, seguidas de insuficiência adrenal secundária/terciária e diabetes insípida (CEMEROGLU et al., 2015). No entanto, apesar dessas alterações anatômicas também serem descritas na SCZ, não se sabe a repercussão destas sobre a função hipotálamo-hipofisária e na microcefalia associada à SCZ.

Além de serem escassos os conhecimentos sobre a evolução natural da doença, os graves danos ao SNC e suas sequelas aliadas ao hipopituitarismo quando descoberto tardiamente pode resultar em mortes inesperadas. Assim, propõe-se esse estudo de série de casos para exploração do espectro de disfunção hipotálamo-hipofisária, principalmente em uma síndrome recém descrita como a SCZ, através das dosagens séricas basais dos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise nas crianças com microcefalia associada à SCZ.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Um surto de infecção pelo vírus zika (ZIKV) foi identificado no nordeste do Brasil no início de 2015. Em setembro de 2015, as autoridades de saúde começaram a receber relatos de médicos daquela região sobre um aumento no número de recém-nascidos com microcefalia.

### 2.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE O VÍRUS ZIKA E UMA NOVA SÍNDROME CONGÊNITA

O Ministério da Saúde do Brasil estabeleceu uma força-tarefa para investigar a possível associação de microcefalia com a infecção pelo ZIKV durante a gestação e criou um registro de casos incidentes de microcefalia (perímetro cefálico igual ou menor que - 2 desvios-padrão [SD] abaixo da média para sexo e idade gestacional no nascimento) e dos resultados da gravidez entre mulheres com suspeita de terem sido infectadas pelo vírus zika durante a gestação. Em um grupo de 35 crianças com microcefalia nascidas entre agosto e outubro de 2015, em oito dos 26 estados brasileiros, onde a doença foi relatada no registro, as mães de todas as 35 crianças viveram ou visitaram áreas afetadas pelo vírus zika durante a gestação. (SCHULER-FACCINI et al, 2016)

Médicos e pesquisadores do Nordeste do Brasil levantaram a hipótese de uma associação entre casos de microcefalia em recém-nascidos e uma possível infecção pelo ZIKV em suas mães durante a gravidez (ALBUQUERQUE et. al., 2016; MIRANDA-FILHO et. al., 2016; BRITO, 2015).

Membros do Grupo de Pesquisa em Microcefalia Epidêmica (Microcefaly Epidemic Reserch Group – MERG), formado por pesquisadores da Fiocruz Pernambuco, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Universidade de Pernambuco (UPE), Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (Imip) e Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco e London School of Hygiene and Tropical Medicine-UK, descreveram dados que incluem os casos de lactentes e a ocorrência dos casos de microcefalia de 2015-2016, especialmente em Pernambuco. Eles destacaram a relação temporal entre a transmissão do ZIKV precedente e o aumento abrupto da prevalência de microcefalia ao nascer (ALBUQUERQUE et. al., 2016).

Nesse estudo de Albuquerque et al., os registros de doença exantemática durante a gravidez foram encontrados na anamnese, porém como esses dados foram coletados no pós-parto, poderiam estar sujeitos a viés de recordação. As imagens de crânio/encéfalo revelaram achados que, embora se assemelhassem a alguma outra patologia associada TORCH, tinham suas particularidades . Inicialmente, foi descrito um padrão recorrente na tomografia

computadorizada dos crânios revelando outros achados em relação ao envolvimento do sistema nervoso central, incluindo a ocorrência de microcefalia com malformação do desenvolvimento cortical, ventriculomegalia e calcificações distróficas multifocais no córtex e substância branca subcortical, juntamente com atrofia cortical, ( RIBEIRO B.G. et, 2017) o que levou os médicos a classificarem o conjunto de achados como o surgimento de uma nova doença (RIBEIRO E.M. et. al., 2017 ). Apenas dois casos de transmissão perinatal tinham sido descritos anteriormente, causando doença leve nos recém-nascidos (BESNARD et al, 2014).

## 2.2 FILOGENÉTICA DO ZIKV

O ZIKV é um arbovírus que pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. Existem duas linhagens do ZIKV, africano e asiático, com a cepa asiática causando surtos na Micronésia em 2007 e a Polinésia Francesa em 2013-2014 (WHITE et. al., 2016).

O ZIKV foi assim nomeado após ter sido isolado na área florestal Zika, em Uganda, onde foi primeiramente isolado do soro de um macaco rhesus pirexal (*Rhesus 766*) em abril de 1947 e depois em mosquitos *Aedes africanus* em janeiro de 1948 ((DICK at.al., 1952). Surtos históricos, mais recentemente na última década, fez o ZIKV ganhar atenção global. Em abril de 2007, o primeiro grande surto de ZIKV fora de África e Ásia ocorreu na Ilha Yap nos Estados Federados da Micronésia, localizado no noroeste do Oceano Pacífico. Após este surto, apenas casos isolados ou pequenos grupos de infecção aguda por ZIKV foram diagnosticados até meados de 2010. Em outubro de 2013, o segundo grande surto do ZIKV começou na Polinésia Francesa no Oceano Pacífico do centro-sul. Ao contrário dos surtos anteriores, observou-se um aumento de 20 vezes na incidência da síndrome de Guillain-Barré pela primeira vez durante esse surto, suscitando preocupações quanto a uma associação entre a infecção por ZIKV e a síndrome de Guillain-Barré (YUN e LEE, 2017).

O ZIKV é um patógeno emergente que resultou em uma epidemia mundial. Ele se propaga principalmente através da picada dos mosquitos *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus* infectados (ROUTHU et. al., 2017). O ZIKV também pode ser transmitido sexualmente por um homem a seus parceiros ou pela grávida ao feto (SCHRAM, 2016). Desde a sua introdução no Brasil, a ZIKV se espalhou de forma explosiva em grande parte da América do Sul e Central e nas Ilhas do Caribe, e tem havido evidências crescentes de seu vínculo epidemiológico com vários distúrbios neurológicos (como síndrome de Guillain-Barré) e malformações neonatais (como microcefalia) (YUN e LEE, 2017).

Comparado com outros flavivírus, pouco se sabe sobre a morfologia, replicação e patogênese de ZIKV. O ZIKV é um vírus isocáedrico envelopado com aproximadamente 40 nm de diâmetro. A cápside de ZIKV é constituída por três proteínas estruturais: a proteína da cápside, prM e a proteína do envelope. A conexão entre glicosilação, estrutura, tropismo, imunidade, mecanismos de reconhecimento / evasão e patogênese de ZIKV permanecem em grande parte desconhecidos.

Conforme descrito acima, o primeiro ZIKV foi isolado na floresta de Zika em 1947, e as estirpes posteriores com linhagens asiáticas e africanas não causaram um número significativo de infecções humanas até 2007. ZIKV sofreu muitas mudanças estruturais e sequenciais de 1947 a 2016, o que aumentou a virulência e tornou-se responsável por muitas epidemias em todo o mundo. Esses estudos sugeriram que a patogenicidade do ZIKV evoluiu gradualmente durante a transmissão entre espécies, tornando uma cepa viral relativamente não patogênica para uma cepa patogênica. (ROUTHU et al, 2017)

### 2.3 VÍRUS ZIKA E MICROCEFALIA

A microcefalia é definida como uma circunferência cefálica mais de dois desvios padrão abaixo da média para gênero e idade. Microcefalia congênita está presente no nascimento, enquanto a microcefalia pós-natal ocorre mais tarde na vida. O prognóstico é geralmente pior para as crianças que experimentaram uma infecção intra-uterina. O ZIKV espalhou-se rapidamente desde 2015 e a infecção materna com este vírus está associada à microcefalia e a outras anormalidades cerebrais graves (SOUZA, 2016; EICKMANN et al, 2016).

Antes do ZIKV, as infecções congênitas mais comuns que causavam microcefalia eram infecções por TORCH. O citomegalovírus é a infecção TORCH mais reconhecida e comum causando microcefalia. A microcefalia devido ao ZIKV é uma nova epidemia, e os resultados a longo prazo são desconhecidos (EMILY HANZLIK and JOSEPH GIGANTE, 2017). A figura 1 mostra um lactente com microcefalia.

**Figure 1.** Lactente com microcefalia congênita..



Fonte: Adaptado Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015.

#### 2.4 SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ALÉM DA MICROCEFALIA

Miranda-Filho et al., descreveram uma síndrome congênita presumivelmente associada à infecção pelo ZIKV cujas principais características foram microcefalia, desproporcionalidade facial, cutis girata, hipertonia/espasticidade, hiperreflexia e irritabilidade. Foram descritas ainda neuroimagens anormais que incluíram calcificações, ventriculomegalia e lisencefalia. (ALBUQUERQUE et. al., 2016; MIRANDA-FILHO et. al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016).

A SCZ pode estar associada a microcefalia e, também, a perda fetal no primeiro trimestre de gestação. Entre março 2015 e abril de 2016, mais de 5000 casos de microcefalia foram relatados entre recém-nascidos no Brasil, o que representa um aumento de mais de 20 vezes comparado com o ano anterior. Outros problemas graves devido a esta infecção viral restrição do crescimento fetal, insuficiência placentária e morte fetal (SCHRAM, 2016).

Além da microcefalia, outras anormalidades neurológicas foram observadas em lactentes com infecções congênitas do vírus Zika, incluindo calcificações intracranianas (principalmente periventriculares), ventriculomegalia, polimicrogria, hipoplasia do cerebelo e do corpo caloso, perda auditiva, achados oculares (atrofia coriorretiniana, atrofia do nervo óptico, vasculatura anormal da retina) (RUSSEL et al, 2016).

Microcefalia, calcificações do SNC e padrões dos giros cerebrais anormais podem ser observadas como sequelas de outras infecções congênicas, mas no caso da SCZ, esses aspectos foram mais pronunciados (DEL CAMPO et al, 2017).

Foi descrito um fenótipo congênito da SCZ. Entretanto, os defeitos de nascimento observados não são únicos para esta infecção, e a gama completa de defeitos da SCZ ainda não é conhecida. Dados sobre malformações congênicas nos anos anteriores à epidemia pelo ZIKV podem servir como referência para verificar os defeitos congênicos possivelmente associados ao ZIKV. Além disso, fornecem um contexto em que se pode avaliar o impacto de exposições teratogênicas com a infecção pelo ZIKV. Entre as gestações com evidências epidemiológicas e clínico-laboratorial sugestivas de infecção pelo ZIKV sustenta a relação entre o ZIKV e defeitos congênicos (CRAGAN et. al., 2017).

Carvalho et al. 2017, apresentaram a primeira descrição de EEG de uma coorte de recém-nascidos e lactentes com microcefalia devido à SCZ. Os EEGs de sono nesta infecção são consistentemente anormais, mesmo em lactentes que ainda não desenvolveram epilepsia. Todos os lactentes apresentaram uma variedade de achados anormais de EEG, tais como anormalidades de fundo, atividade epileptogênica ictal e interictal, bem como ondas lentas focais de alta amplitude localizadas principalmente sobre regiões frontais.

Em uma série de sete crianças com artrogripose associada à SCZ, Vanessa van der Linden et.al. 2016, descreveram que todas apresentaram malformações do desenvolvimento cortical, calcificações predominantemente no córtex e substância branca subcortical, redução do volume cerebral, ventriculomegalia e hipoplasia do tronco encefálico e cerebelo. As sete crianças foram submetidas a ultrassonografia de alta definição das articulações, com atenção específica à cartilagem, sinovia, estruturas pericapsulares e musculares e tecido ao redor das articulações. A artrogripose não estava relacionada às anormalidades das próprias articulações, mas era possivelmente de origem neurogênica, com comprometimento crônico de neurônios motores centrais e periféricos, levando a deformidades como resultado de posturas fixas no útero. Atualmente, 8% das crianças com SCZ seguida pela Associação de Assistência à Crianças deficientes (AACD) em Recife, Brasil têm artrogripose (ARAGÃO et. al., 2017).

Outra alteração descrita associada a infecções virais congênicas como a perda auditiva foi relatada em uma análise retrospectiva de avaliações auditivas em 70 crianças com idade entre 0 e 10 meses com microcefalia e evidência laboratorial de infecção pelo ZIKV. Embora não tenham sido detectadas associações estatisticamente significativas de perda auditiva com o tempo de erupção cutânea durante a gestação e grau de microcefalia, a deficiência auditiva

neurossensorial ocorreu predominantemente em lactentes cujas mães tiveram doença erupitiva durante o primeiro trimestre da gravidez e todos os lactentes com perda auditiva neurossensorial tinham microcefalia grave. Portanto, a microcefalia grave em crianças com evidência de SCZ deve ser considerada um fator de risco para comprometimento auditivo (LEAL et al., 2016).

Anormalidades oculares vem sendo observadas nessas crianças. Em um estudo, dez lactentes com diagnóstico clínico presumido de microcefalia associada à SZC, apresentavam alterações maculares (depósito pigmentar grosseiro e/ou atrofia coriorretiniana) em 15 olhos (75,0%) e alterações do nervo óptico (hipoplasia do disco com sinal do duplo anel, palidez e/ou aumento da escavação papilar) em nove olhos (45,0%) ( VENTURA et al, 2016). A perda de epitélio pigmentar da retina, a presença de uma coróide fina, um infiltrado inflamatório coroideo perivasculoso e alterações atróficas dentro do nervo óptico estavam consistentemente presentes em outro estudo (FERNANDEZ et al, 2017).

É sabido que a infecção congênita pelo vírus Zika pode causar microcefalia e anormalidades cerebrais graves, porém estudos vem fornecendo evidências de que crianças com exposição pré-natal ao ZIKV, a ausência de microcefalia ao nascimento não exclui a infecção congênita associada ao ZIKV e a presença de outras anormalidades (VAN DER LINDEN V, 2016; CARDOSO et al, 2018).

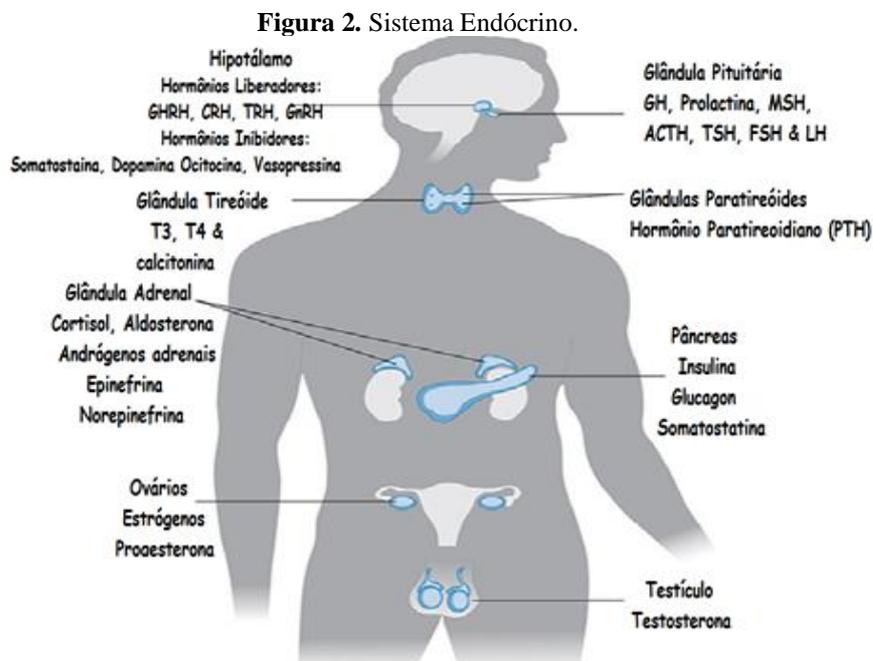
No protocolo do estudo ZIP (estudo de coorte observacional prospectivo internacional sobre zika em crianças e gestantes), espera-se que forneçam resultados em relação aos desfechos adversos na gravidez, ampliando o conhecimento do espectro clínico associado à exposição ao ZIKV durante a gravidez. Também pode oferecer uma possível resposta sobre o impacto da exposição à infecção congênita associada ao ZIKV (LEBOV et al, 2019).

Em um estudo de coorte para avaliar o neurodesenvolvimento de crianças expostas à infecção congênita pelo ZIKV, relataram que crianças com infecção congênita associada ao ZIKV, mas sem microcefalia também tinham alteração na avaliação geral do movimento (EINSPIELER C. et al, 2019).

Em um estudo de modelo animal foi demonstrado que a infecção associada ao ZIKV poderia acarretar inflamação hipotalâmica e o antígeno ZIKV foi detectável em células neuroendócrinas que produzem hormônio liberador de tireotropina. Entretanto o efeito associado à expressão do RNA do ZIKV no hipotálamo e em outros tecidos endócrinos em crianças com a infecção congênita associada ao ZIKV ainda é desconhecido (WU et al, 2018).

## 2.5 SISTEMA ENDÓCRINO

Os órgãos endócrinos estão distribuídos por todo o corpo, e sua função é controlada por hormônios liberados no sistema circulatório ou produzidos localmente ou por estimulação neuroendócrina direta. A integração da produção hormonal pelos órgãos endócrinos é regulada pelo hipotálamo. O sistema endócrino é definido como uma rede integrada de múltiplos órgãos, de diferentes origens embriológicas, que liberam hormônios, incluindo desde pequenos peptídeos a glicoproteínas, que exercem seus efeitos em células-alvo, próximas ou distantes. (MOLINA, 2014).



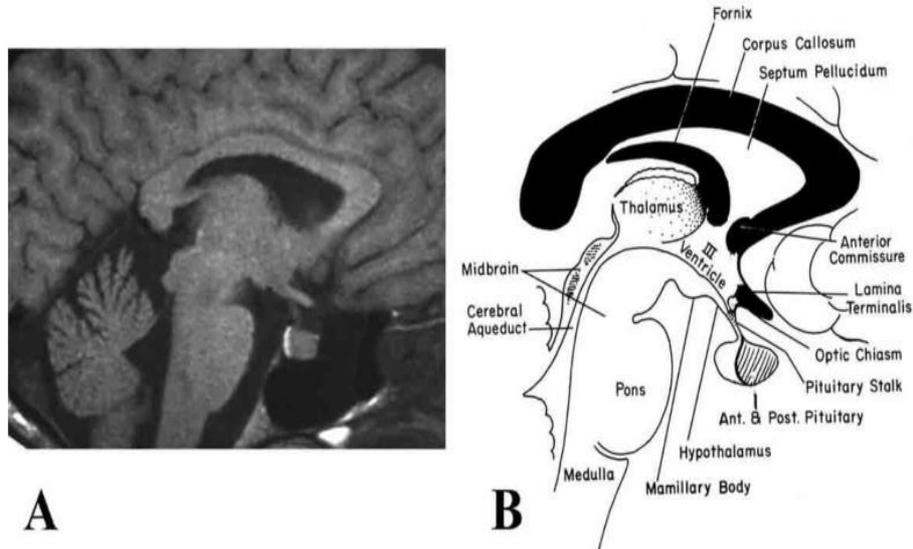
Fonte: Adaptado Molina 2014. Fisiologia Endócrina 4 ed.

## 2.6 HIPOTÁLAMO

O hipotálamo localiza-se na base do cérebro, abaixo do terceiro ventrículo e logo acima do quiasma óptico e da hipófise (Figura 3). Constitui a parte do diencéfalo localizada abaixo do tálamo e entre a lâmina terminal e os corpos mamilares, formando as paredes e o assoalho do terceiro ventrículo. Nesse assoalho encontra-se a eminência mediana, local onde os terminais axônicos dos neurônios hipotalâmicos liberam os neuropeptídeos envolvidos no controle da função da hipófise anterior. Além disso, ela é atravessada pelos axônios dos neurônios hipotalâmicos que terminam na hipófise posterior. O controle e a integração pelo sistema nervoso central constituem componentes chaves da regulação hormonal, através de

neurotransmissores, com o hipotálamo exercendo um papel fundamental nesse controle neural de liberação hormonal (MOLINA, 2014).

**Figura 3.** Hipotálamo-Hipófise.



- (A) Imagem de ressonância magnética (MRI) e (B) ilustração esquemática correspondente do hipotálamo humano (H) e glândula pituitária vista na orientação sagital. Observe a alta intensidade ou "ponto luminoso" da hipófise posterior pela ressonância magnética em (A), definindo com clareza o limite entre a glândula pituitária anterior. III = terceiro ventrículo

Fonte: Adaptado: Modified from Lechan RM. **Neuroendocrinology of Pituitary Hormone Regulation. Endocrinology and Metabolism Clinics**, 1987

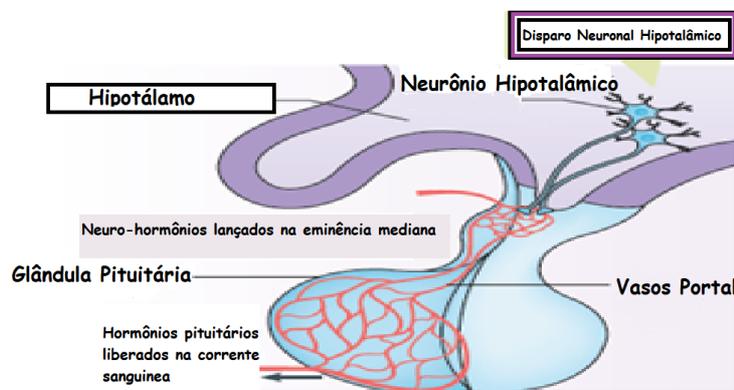
O hipotálamo consolida sinais derivados de entradas corticais superiores, sinais ambientais, como luz e temperatura, e feedback endócrino periférico. Além disso, a neurogênese hipotalâmica demonstrou ter um papel importante no controle do apetite e no metabolismo energético (ELSON and SIMERLY, 2015; CARON and RICHARD, 2016).

Uma das funções do hipotálamo é secretar fatores reguladores que atuam nas células da hipófise anterior, estimulando a secreção de hormônios que controlam outras glândulas endócrinas do corpo (CLARKE, 2015).

O hipotálamo pode ser anatomicamente dividido em hipotálamo pré-óptico, anterior, tuberal e mamilar, cada qual com uma zona lateral, medial e periventricular (MARKAKIS, 2002). Cada região hipotalâmica possui partes distintas dos núcleos e funções associadas (BURBRIDGE ET AL., 2016). O hipotálamo anterior, incluindo o núcleo supra-óptico (NSO), o núcleo supraquiasmático (NSQ), o núcleo paraventricular (PVN) e o núcleo periventricular anterior (VPP). O hipotálamo tuberal inclui o núcleo arqueado (ARC), eminência mediana (EM) e hipotálamo ventromedial (VMH) e dorsomedial (DMH). O hipotálamo mamilar inclui os corpos mamilares (VANN and NELSON, 2015).

O controle hipotalâmico da liberação dos hormônios hipofisários é regulado por dois tipos de neurônios neuroendócrinos. Os neurônios magnocelulares estão localizados no PVN e SCN. Os neurônios parvocelulares estão localizados nos núcleos tuberal, núcleos pré-ópticos, ARC, aPV e PVN, e se projetam para a EM onde secretam hormônios liberadores ou inibidores no sistema sanguíneo portal conectado à hipófise anterior (XIE and DORSKY, 2017). A figura 4 mostra o sistema porta-hipofisário e sua interação entre os neurônios hipotalâmicos e estímulo para produção hormonal hipofisária ou liberação hormonal no sangue periférico.

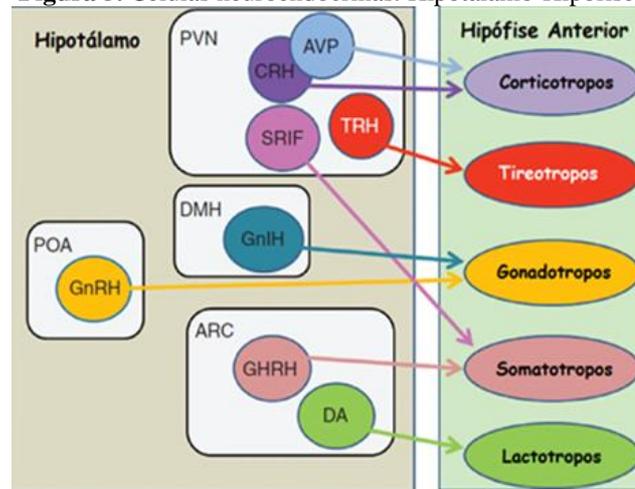
**Figura 4.** Sistema porta-hipofisário.



Fonte: Adaptado de TISSIER, Nat Rev Endocrinol 2017

As células neuroendócrinas do hipotálamo são definidas como aquelas que secretam fatores reguladores no sangue portal hipofisário ou na circulação periférica, conforme mostrado na figura 5. O sangue portal transporta uma mistura de todos os fatores hipotalâmicos e a especificidade ao nível da glândula hipofisária é alcançada em virtude dos receptores nas células hipofisárias (CLARKE, 2015).

**Figura 5.** Células neuroendócrinas. Hipotálamo-Hipófise.



POA = área pré-óptica; PVN = núcleo paraventricular; DMH = núcleo dorsomedial do hipotálamo; ARC = núcleo arqueado do hipotálamo GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; AVP = vasopressão com arginina; CRH = hormônio liberador de corticotropina; SRIF = hormônio inibitório da liberação de somatotropina ou somatostatina; TRH = hormônio liberador de tireotropina; GnIH = hormônio inibitório de gonadotrofina; GHRH = hormônio liberador do hormônio do crescimento; DA = dopamina.

Fonte: Adaptado: Clarke JI. **Hypothalamus as an endocrine organ.** Compr Physiol. 2015

## 2.7 HIPÓFISE

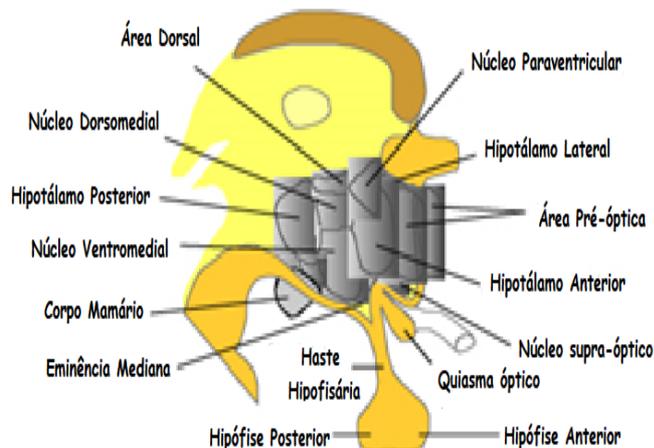
A hipófise é uma pequena glândula endócrina encapsulada em uma depressão do osso esfenóide chamada sela turca, na base do crânio, logo abaixo do hipotálamo. A conexão entre a hipófise e o hipotálamo é crucial, inicialmente no embrião para a correta morfogênese de ambos os componentes do eixo hipotalâmico-hipofisário e no pós-natal porque o hipotálamo controla as secreções da glândula através do pedúnculo hipofisário. A hipófise anterior surge da bolsa de Rathke da cavidade oral, e a hipófise posterior surge do ectoderma neural no assoalho do prosencéfalo.

Após o nascimento, os diferentes núcleos ou grupos de neurônios que constituem o hipotálamo detectam informações periféricas, direta e/ou indiretamente através de outras partes do cérebro, secretando neuro-hormônios específicos. Embriologicamente, a hipófise é composta de células que se originam da superfície oral do ectoderma, do ectoderma neural e do mesênquima. O ectoderma oral forma os lobos anterior e intermediário, e o ectoderma neural forma o lobo posterior, enquanto o mesênquima forma vasculatura e tecido conectivo dentro e ao redor da glândula (CHEUNG L.Y. et al., 2017). A placa neural anterior é antecessora do prosencéfalo, nervos ópticos, hipotálamo e lobos hipofisários anterior e posterior (BANCALARI R. E. et al., 2012).

Uma importante função do eixo hipotalâmico-hipofisário é manter um equilíbrio interno geral ou homeostase. Situações patológicas que levam ao desequilíbrio hormonal hipofisário podem resultar em significativa morbidade e até mortalidade. (RIZZOTI, 2015). As relações anatômicas do eixo hipotálamo-hipófise são mostradas na figura 6.

A hipófise anterior consiste em 5 tipos distintos de células produzindo 6 hormônios diferentes: somatotróficos, produzindo hormônio de crescimento (GH), tireotrofos, produzindo hormônio estimulante da tireóide (TSH), lactotrofos, produzindo prolactina (PRL), gonadotrofos, produzindo hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) e corticotróficos, produzindo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (DAVIS et al., 2013; XATZIPSALTI M. et. al., 2019). O lobo intermediário secreta proopiomelanocortina (POMC), que é o precursor do hormônio estimulante dos melanócitos (MSH) e endorfinas. O lobo posterior é responsável para armazenar e secretar hormônio antidiurético (ADH) e ocitocina, que são produzidos nos sistemas paraventricular e supra-óptico-núcleos do hipotálamo. (XATZIPSALTI M. et. al., 2019).

**Figura 6.** Eixo hipotálamo-hipófise.  
**Eixo Hipotálamo-Hipófise**



Relações Anatômicas do Eixo Hipotálamo-Hipófise. Hormônios liberados do hipotálamo são lançados na eminência mediana e chegam na hipófise através da haste hipofisária. *Adaptado de: Krieger DT, em: Neuroendocrinologia, Krieger DT, Hughes JC (Eds), Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1980, cap. 2*

## 2.8 HORMÔNIOS DA HIPÓFISE ANTERIOR

TSH – Hormônio Tireoestimulante

Os tireotrofos sintetizam e liberam TSH em resposta à estimulação do TRH, o qual é sintetizado no núcleo paraventricular do hipotálamo, predominantemente por neurônios parviceculares, e é liberado a partir de terminações nervosas na eminência mediana. O TSH estimula todos os envolvidos na síntese e liberação dos hormônios tireoidianos. A liberação de TSH da hipófise anterior é inibida pelo hormônio tireoidiano, particularmente a tri-iodotironina, por retroalimentação negativa (MOLINA, 2014; SAYED, 2019). Para avaliar se a doença da tireoide é primária ou secundária, o TSH deve ser avaliado em comparação com os níveis de T3 / T4. Se TSH e T3 / T4 diminuem ou ambos aumentam juntos, isso indica hipotireoidismo secundário (central) ou hipertireoidismo secundário. No entanto, se o TSH e T3 / T4 mudarem nas direções opostas, isso indica doença tireoidiana primária (PIRAHANCI and JIALAL, 2019).

#### FSH – Hormônio Folículo Estimulante e LH – Hormônio Luteinizante

Os hormônios gonadotróficos LH e FSH são sintetizados e secretados pelos gonadotrofos da hipófise anterior em resposta à estimulação pelo hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH). O GnRH é sintetizado e secretado pelo hipotálamo de modo pulsátil. O FSH e o LH exercem seus efeitos fisiológicos sobre os testículos e os ovários. A síntese e liberação das gonadotrofinas estão sob controle por retroalimentação tanto positiva quanto negativa pelos esteroides e peptídeos gonais. Os hormônios gonadais podem diminuir a liberação das gonadotrofinas reduzindo a liberação de GnRH pelo hipotálamo e afetando a sua capacidade de estimular a secreção de gonadotrofinas pela hipófise (MOLINA, 2014).

#### ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

A liberação de ACTH é estimulada por estresse psicológico e físicos, como infecção, hipoglicemia, cirurgia e traumatismo. Os efeitos fisiológicos do ACTH no córtex suprarrenal consistem em estimular a produção e liberação de glicocorticoides (cortisol) e em menor grau, de mineralocorticoides (aldosterona). A inibição por retroalimentação negativa da liberação do ACTH e de CRH é mediada pelo cortisol (MOLINA, 2014). Ambas as ações de feedback negativo inibem a quantidade de ACTH produzido pela hipófise anterior e, portanto, reduzem os efeitos estimulatórios do ACTH no córtex adrenal (RAWINDRARAJ, 2019).

## GH – Hormônio do Crescimento

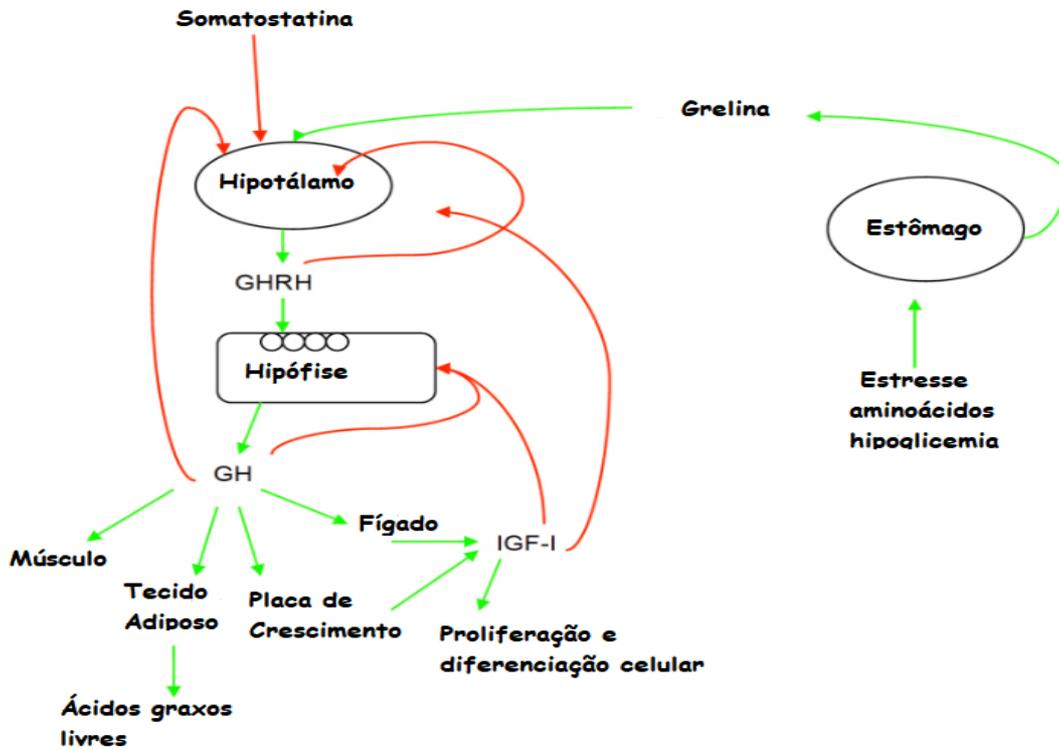
A liberação de hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH) do hipotálamo regula a secreção de GH a partir dos somatotróficos da hipófise anterior de forma pulsátil. A liberação de GHRH é influenciada pela somatostatina e pela grelina. A grelina é produzida no estômago e atua via receptor de secretagogo de GH (GHSr) (KOJIMA, 1999). Além do papel na secreção de GH, a grelina também atua como estimulante do apetite e estimula a secreção de insulina, ACTH e prolactina (TAKAYA, 2000). A somatostatina atua diminuindo a secreção de GH pela inibição da secreção de GHRH e antagoniza a atividade e secreção da grelina. A amplitude do pulso é máxima nos anos da puberdade, compatível com os níveis elevados de IGF-I e a velocidade de crescimento neste momento (CARREIRA, 2013). A liberação de GH está sob duplo controle pelo hipotálamo. O fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) fornece feedback negativo para inibir a liberação de GH dos somatotróficos. O GH estimula a produção de IGF-1 a partir dos hepatócitos. O IGF-1 medeia os efeitos promotores do crescimento do GH no esqueleto. Estes efeitos são cruciais para o crescimento durante a infância até o final da adolescência (SAYED, 2019).

### Fisiologia do Eixo GH-IGF-I

O crescimento pode ser dividido em quatro fases - fetal, primeira infância, infância e crescimento puberal. Embora o crescimento ocorra como um evento contínuo, o controle endócrino de cada fase é distinto. A fase fetal inclui o período mais rápido de crescimento. O crescimento durante essa fase depende da função placentária e da nutrição materna, além dos fatores hormonais, principalmente IGF-I, IGF-II e insulina. Embora o tamanho ao nascer (e, portanto, o crescimento fetal) seja profundamente afetado pela deficiência de IGF-I durante a vida fetal, os efeitos da deficiência congênita de GH são muito menos marcados com uma leve redução no tamanho do nascimento (MURRAY, 2016).

Durante os dois primeiros anos de vida há um período significativo de crescimento de *catch-up*. Enquanto o tamanho ao nascer não está bem correlacionado com a altura dos pais, a correlação entre as alturas dos pais e das crianças melhora aos dois anos de idade. Durante a infância, o crescimento é controlado principalmente pela influência do eixo GH-IGF-I, juntamente com o hormônio tireoidiano (MURRAY, 2016). A figura 7 mostra o eixo GH-IGF-1, desde a liberação do GHRH pelo hipotálamo.

Figura 7. Eixo GH-IGF-1.



**Fisiologia** do Eixo GH-IGF-I. A liberação de GHRH do hipotálamo está sob o controle da somatostatina (inibitória) e da grelina (estimulante). Alterações no tônus do GHRH levam à liberação pulsátil de GH a partir da hipófise anterior. O GH tem efeitos generalizados no músculo, gordura e na placa de crescimento. O IGF-I é produzido no fígado e nos tecidos locais em resposta à estimulação do GH. Linhas vermelhas indicam loops de feedback.

Fonte: Adaptado do MURRAY P.G., CLAYTON P.E., 2016

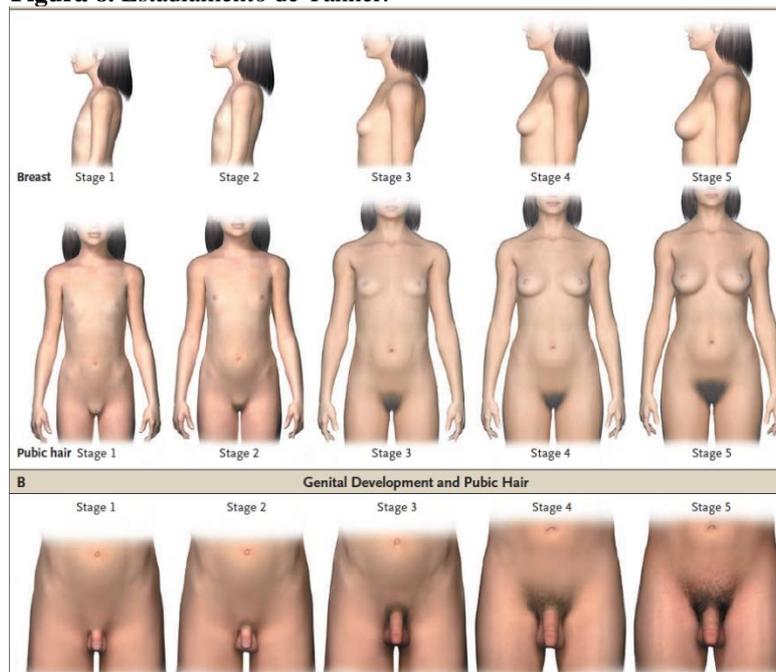
Durante o primeiro ano de vida, o crescimento diminui de uma velocidade inicial de cerca de 25 cm / ano para cerca de 10 cm / ano. Além do hormônio do crescimento, o hormônio tireoidiano e a nutrição adequada são vitais para o crescimento durante a infância (MURRAY, 2016).

## 2.9 PUBERDADE PRECOCE E VARIANTES

O início da puberdade é anunciado pelo aparecimento de características sexuais secundárias, em particular o aparecimento de mama nas meninas e aumento testicular em meninos (volume testicular maior que 4 ml ou comprimento testicular maior que 25mm) e pêlos pubianos/axilares em ambos os sexos (BECCUTI and GHIZZONI, 2015; CAREL and LÉGER, 2008).

A puberdade precoce (PP) leva ao desenvolvimento progressivo de características sexuais secundárias, o desenvolvimento dos pêlos pubianos e uma aceleração da velocidade de crescimento e da maturação óssea. A PP pode ser causada por mecanismos centrais ou periféricos (CAREL and LÉGER, 2008). Essas características evoluem na aparência para a idade adulta e são classificadas em 5 estágios, de acordo com os critérios de Tanner, mostrados na figura 8.

**Figura 8.** Estadiamento de Tanner.



Fonte: CAREL JC, LÉGER J. *Clinical practice. Precocious puberty.* N Engl J Med. 2008

A puberdade resulta da ativação e maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG). Ao nascimento, há uma breve ativação do eixo HHG que resulta no aumento da produção de hormônios esteróides. Esta ativação pode resultar em desenvolvimento de mamas em meninas e pêlos pubianos em meninos. Este fenômeno é conhecido como a “mini-puberdade da infância” geralmente regride nos primeiros dois anos de vida. Embora seja considerado benigno, há pouca informação sobre sua etiologia e significado clínico.

O eixo HHG então se torna dormente até sua ativação subsequente na adolescência. A liberação pulsátil do GnRH do hipotálamo estimula a secreção do FSH e LH pela hipófise anterior. A ativação das gônadas é conhecida como gonadarca. **Telarca** é o desenvolvimento das mamas, que é uma resposta ao estrogênio. **Pubarca** é o desenvolvimento de pêlos pubianos, que é uma resposta aos andrógenos. **Adrenarca** é o início da produção de andrógeno adrenal, que contribui para a pubarca (BECCUTI and GHIZZONI, 2015).

O início da puberdade é precedido por um aumento nos níveis de andrógenos secretados pelas glândulas supra-renais. A partir dos 6 anos de idade, há um aumento gradual da adrenal secreção de andrógeno e sua secreção aumenta gradualmente com a idade (BECCUTI and GHIZZONI, 2015). Adrenarca é a "puberdade" da glândula adrenal, caracterizado pela ativação na produção de androgênio adrenal, desidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de desidroepiandrosterona (SDHEA) (IBÁÑEZ et al, 2000).

A pubarca precoce é o aparecimento de pêlos pubianos e / ou axilares antes dos 8 anos em meninas e 9 anos em meninos, podendo ser manifestação de amadurecimento do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG) e, portanto, tratar-se de puberdade precoce, ou ser apenas um evento isolado, sem evolução posterior (BORDINI and ROSENFELD, 2011; MÄNTYSELKÄ et al, 2014).

Estudos mostram que há uma sobreposição genética entre a idade da menarca e o IMC, consistente com a associação entre a menarca precoce e o IMC mais elevado (HERMANN-GIDDENS, 1997; BECCUTI and GHIZZONI, 2015).

Muitos fatores, tanto locais quanto circulantes, desempenham um papel no crescimento e na adrenarca. O eixo GH - IGF - 1 e os hormônios relacionados à massa corporal, como a insulina e a leptina, têm sido sugeridos como moduladores desse evento multifatorial. A relação temporal entre a adrenarca e o início da puberdade sugere que os andrógenos adrenais possam ter uma influência regulatória no momento da puberdade, entretanto parece que os dois eventos sejam processos independentes (BECCUTI and GHIZZONI, 2015).

## 2.10 OBESIDADE

O estado nutricional desempenha um papel importante no crescimento e regulação do peso corporal. Crianças obesas são frequentemente altas para a idade, com maturação acelerada da placa de crescimento epifisário, apesar dos baixos níveis de hormônio de crescimento. Vários hormônios podem afetar o processo de crescimento linear na constelação de obesidade, pois altos níveis de insulina e leptina são observados em crianças obesas. A leptina pode atuar como um fator de crescimento esquelético, com um efeito direto nos centros de crescimento do esqueleto. A constatação de que crianças com sobrepeso, especialmente meninas, tendem a amadurecer mais precocemente do que crianças magras levou à hipótese de que o grau de gordura corporal pode desencadear os eventos neuroendócrinos que levam ao início da puberdade. Os receptores de leptina foram identificados no hipotálamo, assim como

nas células gonadotrópicas, foliculares ovarianas e células de Leydig. Os níveis aumentados de leptina e andrógenos observados em crianças obesas podem estar implicados no início precoce da puberdade e no crescimento puberal acelerado (SHALITIN S, KIESS W, 2017).

A principal ferramenta usada para identificar a obesidade é o índice de massa corporal (IMC). Definido como a razão do peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros, o IMC. Por causa das mudanças com o crescimento, o IMC é apenas um indicador moderadamente sensível e específico de excesso de gordura em crianças com alto IMC (STEVENSON RD, 2018).

O limite de normalidade do peso é estabelecido por curvas de IMC específicos para idade e sexo, sendo classificadas como sobrepeso e obesidade, respectivamente quando maior ou igual a +1 e +2 escores Z-IMC após os 5 anos de idade (os detalhes das condições de nutrição em crianças e adolescentes baseadas no Z-IMC são apresentados na Tabela 2).

**Tabela 2.** Classificação nutricional pelo IMC.

CONDIÇÃO	IDADE: DO NASCIMENTO ATÉ 5 ANOS** PONTOS DE CORTE	IDADE: DE 5 A 19 ANOS* PONTOS DE CORTE
Magreza grave*/ Desnutrido grave**	Escore Z < -3	Escore Z < -3
Magro*/ Desnutrido**	Escore Z < -2	Escore Z < -2
Eutrófico	Escore Z ≥ -2 e ≤ +1	Escore Z ≥ -2 e ≤ +1
Risco de sobrepeso	Escore Z > +1 e ≤ +2	
Sobrepeso	Escore Z > +2 e ≤ +3	Escore Z ≥ +1 (equivalente ao IMC 25 kg/m <sup>2</sup> aos 19 anos) e ≤ +2
Obesidade	Escore Z > +3	Escore Z > +2 (equivalente ao IMC 30 kg/m <sup>2</sup> aos 19 anos) e ≤ +3
Obesidade grave		Escore Z > +3

Classificação da Organização Mundial da Saúde das condições de nutrição em crianças e adolescentes baseada em no IMC para idade (Escore Z do IMC).

## 2.11 SISTEMA NEUROENDÓCRINO, DISFUNÇÃO ENDÓCRINA E ASSOCIAÇÃO COM INFECÇÕES

A unidade hipotálamo-hipofisária é o centro das atenções quando se pretende entender a fisiopatologia de uma alteração hormonal. O melhor exemplo da regulação neural sobre a função endócrina é o do controle hipotalâmico sobre a secreção hipofisária. Alguns integrantes do SNC, como hipotálamo, hipófise e pineal, são peças chaves dentro do sistema neuroendócrino, que engloba estruturas nervosas e glandulares, cujas anomalias repercutem sobre o sistema endocrinológico. Assim infecções congênicas ou adquiridas, localizadas nessas

áreas do SNC, têm sido descritos em associação com estaturas baixas e elevadas, puberdade precoce, infantilismo sexual e diabetes insípido (SETIAN, 2002).

Na década de 60, Janigan, Smith, e Nichols, em um estudo de autópsia relataram dois casos de microcefalia humana em natimortos e observaram que o hipotálamo e regiões diencefálicas do cérebro, bem como partes da medula, estavam ausentes. As pituitárias estavam microscopicamente dentro dos limites normais, contudo os córtex adrenais eram marcadamente atróficos. Estes achados mostram que o estado secretor da hipófise nem sempre é aparente a partir do exame microscópico dentro da normalidade (JANIGAN and SMITH and NICHOLS, 1962).

Infecções virais com desenvolvimento de alterações da função endócrina, inclusive com quadros graves de comprometimento neurológico e, conseqüente disfunção do eixo neuroendócrino tem sido descrita. Yagasaki et.al relatam uma infecção grave por influenza levando a danos neurológicos, com encefalopatia em dois pacientes pediátricos que desenvolveram hipopituitarismo associado à gripe. Eles mostraram múltiplas deficiências de hormônio pituitário, e a terapia de substituição foi eficaz para a estabilização dos sinais vitais e sobrevivência prolongada (HIDEAKI et. al, 2013).

A infecção intra-selar é caracterizada por disfunção pituitária e danos às estruturas circundantes. As infecções supurativas podem se originar nos seios paranasais, meninges ou focos mais distantes. A tuberculose pituitária pode surgir de disseminação hematogênica ou extensão de lesões locais e pode ser confundida com uma variedade de outras doenças granulomatosas. A sífilis congênita e adquirida da hipófise é mais frequentemente diagnosticada na autópsia ou pela concordância da disfunção pituitária e evidência sorológica de sífilis. Embora a infecção viral possa estar associada a disfunção pituitária ou hipotalâmica, a infecção hipofisária manifesta é raramente documentada. Em contraste, uma variedade de parasitas e fungos foram encontrados no tecido pituitário (BERGER SA et al, 1986).

Foi relatado um bebê prematuro e de muito baixo peso nasceu de uma mãe com sífilis latente precoce que foi tratada por 10 dias e 3 dias antes do parto. A criança apresentou anormalidades clínicas, laboratoriais e radiográficas consistentes com a sífilis congênita, com hepatoesplenomegalia, testes anormais de função hepática, pneumonia, osteocondrite dos ossos longos e exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) que mostrou um teste reativo. A criança morreu no terceiro dia de vida, e uma autópsia revelou uma goma evolutiva da pituitária anterior (BENZICK et. al., 1999).

Na toxoplasmose congênita, o envolvimento das estruturas neuroendócrinas é incomum, entretanto, o envolvimento do hipotálamo e da pituitária tem sido descrito. O sistema

nervoso central é frequentemente afetado em pacientes com toxoplasmose congênita, contudo, a disfunção hipotálamo-pituitária raramente é relatada em crianças com toxoplasmose congênita, sendo descrito um recém-nascido com toxoplasmose congênita que apresentou febre devido a desregulação hipotálamo-pituitária e deficiências combinadas do hipotálamo-hipofisia consistindo em diabetes insípida central, hipotireoidismo e deficiência de ACTH (SIAHANIDOU et.al., 2000)

Em outro relato, uma criança do sexo masculino de 33 dias desenvolveu diabetes insípido central como uma complicação da toxoplasmose congênita, apresentando-se com poliúria e hipernatremia na admissão e boa resposta ao acetato de desmopressina intranasal. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro mostrou hidrocefalia obstrutiva com calcificação ganglionar basal periventricular e direita. A tomografia computadorizada da glândula pituitária, os testes de função da tireoide e os níveis séricos de cortisol foram todos normais (OYGUR et.al. 1998).

Em outra série de caso, três pacientes com toxoplasmose congênita e disfunção hipotálamo-pituitária foram relatados. Os três eram deficientes em hormônio do crescimento (GH), dois eram deficientes em gonadotropina e um tinha puberdade precoce além do diabetes insípido central (DI). A função pituitária e o crescimento devem ser monitorados em crianças com toxoplasmose congênita (MASSA et. al., 1989).

Em um estudo, foi mostrado que 20% ( 9/45 ) indivíduos nascidos em 1939-1944 na Austrália com síndrome da rubéola congênita (SRC ) tinham diabetes evidente ou latente até a idade de 35 anos. Outros nove indivíduos tiveram resposta insulínica anormal. Quase todos os os indivíduos eram surdos, e muitos tinham defeitos SRC adicionais. Essa prevalência foi confirmado 20 anos mais tarde na mesma coorte (MENSER et.al., 1982; FORREST et. al., 2002; SEVER et.al., 1985).

Mena et al. (1993) relataram cinco crianças com infecção congênita por citomegalovírus (CMV) em quem o diabetes insípido se desenvolveu antes do início do tratamento com ganciclovir. Quatro dos cinco bebês necessitaram de tratamento com desmopressina. A ressonância magnética do cérebro não mostrou destruição do hipotálamo ou glândula pituitária em qualquer criança. Os níveis de cortisol e os resultados dos estudos da função tireoidiana foram normais em todas as crianças.

Hirano et al. relataram uma criança com infecção congênita por CMV que desenvolveu a síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano às três semanas de idade. Este caso demonstra pela primeira vez uma possível associação da resistência ao hormônio tireoidiano com a infecção congênita por citomegalovírus (HIRANO et. al., 1989).

A experiência com outras infecções congênicas pode orientar o manejo clínico até que surjam mais dados sobre os resultados associados a infecção pelo vírus Zika congênito. Crianças com infecções congênicas, como citomegalovírus (CMV) e rubéola, podem desenvolver uma série de manifestações, incluindo perda auditiva, convulsões, retardo no neurodesenvolvimento e diabetes mellitus com início mais tardio na vida, mesmo sem manifestações clínicas aparentes de infecção no nascimento (RUSSEL et. al., 2016).

## 2.12 ANORMALIDADES DO NERVO ÓPTICO, MALFORMAÇÕES CEREBRAIS DA LINHA MÉDIA E HIPOPITUITARISMO

A hipoplasia do nervo óptico (HNO), uma malformação congênita caracterizada por um nervo óptico subdesenvolvido, é uma causa de cegueira infantil e deficiência visual com morbidade associada para vida toda. Menos de 30 casos de HNO foram relatados antes de 1970. Nos 30 anos subsequentes, a prevalência de HNO aumentou seis vezes para 1.1 por 10.000 crianças. Agentes infecciosos podem estar associados à HNO. Em 1976, Hittner et al apresentaram dois casos de HNO com exposição gestacional ao CMV. Posteriormente, Margalith et al (1984) e Burke et al (1991) relataram casos únicos de exposição prévia ao CMV em suas coortes retrospectivas de 51 e 46, respectivamente, utilizando testes seletivos para infecção viral. Outros dois casos de HNO com exposição ao CMV foram descritos em uma coorte prospectiva de 204 casos de HNO (GARCIA-FILION P. and BORCHERT M., 2013). Os sintomas da HNO variam de disfunção visual mínima a deficiência visual significativa com nistagmo com defeito sensorial e até cegueira (LOHMÜLLER, 2017).

A infecção pelo CMV é a infecção viral congênita mais comum nos Estados Unidos, afetando 0,5% a 2% dos nascidos vivos. Aproximadamente 90% dos bebês infectados são assintomáticos ao nascimento. Em um estudo prospectivo foram avaliadas 42 crianças sintomáticas e 83 crianças assintomáticas com infecção congênita por CMV, juntamente com 21 controles para determinar a incidência e etiologia da deficiência visual e outras anormalidades oftalmológicas em crianças com infecção congênita por CMV. Nove dos 42 pacientes (22%) no grupo sintomático apresentaram comprometimento visual moderado a grave em 16 olhos. O comprometimento visual foi principalmente devido a atrofia óptica em 6 dos 16 olhos (37%), cicatrizes maculares em 2 dos 16 (13%) olhos e deficiência visual cortical em 8 dos 16 (50%) olhos. Em comparação, nenhum dos 83 pacientes assintomáticos apresentou comprometimento visual severo ( $P < 0,001$ ). A deficiência visual e o estrabismo são comuns

em pacientes com infecção congênita por CMV sintomática e raros em pacientes com infecção congênita assintomática por CMV. (COATS D.K. et al., 2000)

Outro agente infeccioso associado à HNO foi descrito em um estudo transversal e retrospectivo que determinou a seqüela ocular e sistêmica em 17 pacientes com toxoplasmose congênita grave. Além da coriorretinite (100%), as características oculares anormais mais comuns foram a atrofia do nervo óptico (83%), a acuidade visual inferior a 0,1 (85%), estrabismo e microftalmia. A doença endocrinológica, diagnosticada em cinco de 15 pacientes, incluiu pan-hipopituitarismo (n = 2), insuficiência gonadal com nanismo (n = 1), puberdade precoce com nanismo e deficiência de tireoide (n = 1) e diabetes mellitus e deficiência de tireoide (n = 1). O envolvimento endocrinológico observado foi associado em todos os casos com hidrocefalia obstrutiva com um terceiro ventrículo dilatado e atrofia do nervo óptico (MEENKEN C. et al., 1995).

A HNO está associada a outras malformações do SNC. Foi descrito diferentes manifestações clínicas da doença observando dois casos (um feminino e um masculino) com um quadro clínico de aplasia e hipoplasia do nervo óptico, respectivamente. Ambos os casos apresentaram as seguintes características clínicas: defeitos de desenvolvimento do nervo óptico, microcefalia grave, anticorpos IgG positivos contra CMV. A associação do defeito do nervo óptico com microcefalia é devido à origem embriogênica da vesícula óptica pelo prosencéfalo. O quadro clínico resultante foi provavelmente o resultado de um processo de interferência que os autores presumiram em infecção intra-uterina por CMV, depois de terem excluído os agentes teratogênicos mais freqüentes (diabetes materno, tabagismo, consumo de álcool e drogas). Além disso, o diferente grau de envolvimento ocular e o diferente momento de início do insulto patogênico intra-uterino nos dois casos podem explicar os diferentes quadros clínicos (PISATURO C. et. al, 1996).

A associação entre hipoplasia do nervo óptico congênito e ausência do septo pelúcido foi descrita pela primeira vez por Reeves em uma criança de sete meses (REEVES DL., 1941). Morsier confirmou essa associação em 1956 e sugeriu o termo displasia septo-óptica que foi amplamente adotada. Hoyt et al (1970), relataram a associação de hipoplasia do nervo óptico, anormalidades do septo pelúcido e disfunção da pituitária anterior e posterior. Brook et al, em 1972 relataram quatro crianças que tiveram nervos ópticos hipoplásicos, ausência de septo pelúcido e disfunção endócrina em três com dois com deficiência do hormônio do crescimento isolada e um com pan-hipopituitarismo.

Em um estudo retrospectivo, em 24 crianças com displasia septo-óptica atendidas no período entre 1971 e 1992, evidenciou-se que a deficiência do hormônio do crescimento esteve

presente em 20 dos 24 casos. A deficiência de ACTH foi documentada em 15 casos. A deficiência de gonadotrofina foi demonstrada em 10 dos 14 casos testados com GnRH. Nove crianças tiveram diabetes insipidus. Sete dessas crianças eram cegas ou tiveram visão severamente restrita, sete apresentaram atraso mental moderado ou grave e quatro tiveram um ou mais episódios de hipoglicemia no início da infância. Diabetes insipidus foi um achado relativamente comum em pacientes com as formas completas e incompletas de displasia septo-óptica e o manejo do equilíbrio de fluidos podem ser difíceis em pacientes, particularmente se eles tiverem uma sensação prejudicada de sede (MASERA, N et al., 1994).

A puberdade precoce em associação com anormalidades do sistema nervoso central é bem conhecida, mas sua ocorrência com hipopituitarismo hipotalâmico é mais incomum. Foi relatado cinco indivíduos do sexo feminino com displasia septo-óptica e múltiplas deficiências de hormônios pituitários: todos tinham deficiência do hormônio do crescimento e hormônio adrenocorticotrópico, dois tiveram diabetes insipidus, um tinha puberdade precoce e um tinha maturação puberal precoce, enquanto três eram pré-puberais. Essas crianças mantiveram a capacidade de secretar gonadotropinas apesar da presença de doença hipotalâmica (HUSEMAN C.A. et al., 1978), assim como em outro relato de uma avaliação pituitária em uma menina de 12 anos que teve puberdade precoce, baixa estatura, hipoplasia do nervo óptico e agenesia do corpo caloso. A hipoplasia do nervo óptico e a deficiência de GH são características da displasia septo-óptica (STEWART C. et al, 1983).

## 2.13 PERSPECTIVA DA HISTÓRIA NATURAL DA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA

Ainda são escassos os conhecimentos sobre essa nova síndrome e sua evolução natural. Não se conhece a frequência de abortos e morte fetal ou neonatal, assim como todo o espectro de comprometimento das crianças afetadas e o grau de gravidade prognóstica das mesmas. É importante salientar que só estão avaliando no momento os recém-nascidos com microcefalia de moderada a grave, sem conhecer outros possíveis comprometimentos das crianças com microcefalia leve (PC entre 32 e 33cm para os recém-nascidos a termo) ou daquelas sem microcefalia, mas cujas mães tiveram infecção pelo ZIKV durante a gravidez (mesmo que assintomática) (EICKMANN et.al., 2016).

Há necessidade de participação de uma equipe multidisciplinar e de várias especialidades no acompanhamento desses pacientes, não somente em pediatria mas em neurologia, oftalmologia, fonoaudióloga, fisioterapia, terapia ocupacional, neonatologia, nutrição materno-fetal, genética clínica e endocrinologia (RUSSEL et. al., 2016).

Além disso, a infecção vertical pelo vírus Zika pode causar um amplo espectro de manifestações neurológicas que vão além da microcefalia, e mesmo a criança não microcefálica deve ser seguida durante os primeiros anos de vida, porque a infecção pode ser assintomática ou levar a atraso neuropsicomotor, epilepsia e anormalidades visuais. O acompanhamento prospectivo multidisciplinar apropriado desses pacientes visa compreender a história natural deste novo agente e proporcionar um melhor desenvolvimento e qualidade de vida para eles e suas famílias.(SAAD et.al., 2017)

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar disfunção hormonal do eixo hipotálamo-hipófise, assim como descrever outras manifestações endócrinas nas crianças com microcefalia associada à Síndrome da Zika Congênita.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Nas crianças com microcefalia associada à infecção congênita pelo vírus Zika:

1. Verificar a presença de deficiência do hormônio do crescimento.
2. Verificar e descrever a presença de baixa estatura.
3. Verificar a presença de hipotireoidismo.
4. Verificar a presença de insuficiência adrenal secundária.
5. Verificar a presença de puberdade precoce.
6. Verificar e descrever a presença de pubarca precoce.
7. Verificar e descrever a presença de adrenarca precoce.
8. Verificar a presença de disfunção hormonal do eixo hipotálamo-hipófise associado com a presença de hipoplasia do nervo óptico e anormalidades da linha média
9. Verificar e descrever outras manifestações endócrinas nas crianças com microcefalia relacionada ao vírus Zika, como obesidade, criptorquidia e micropênis.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de série de casos em crianças com microcefalia associada à infecção congênita pelo vírus Zika para verificar a presença de disfunção endócrina e do eixo hipotálamo-hipófise e descrever suas manifestações entre as crianças com microcefalia grave e microcefalia moderada relacionada ao vírus Zika.

### 4.2 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

As crianças com microcefalia associada à síndrome da Zika congênita participantes da coorte do MERG foram encaminhadas para avaliação por suspeita de disfunção endocrinológica pela infectologia pediátrica e do grupo de neurologia em um hospital de referência em doenças infecciosas na cidade de Recife PE, no período de de fevereiro a junho de 2019,.

### 4.3 TAMANHO E SELEÇÃO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi determinado pelo número de crianças encaminhadas para avaliação por suspeita de disfunção endocrinológica no período de investigação. Além disso, esse estudo por se tratar de um tema inédito na literatura, esse estudo teve o caráter exploratório. Foram avaliadas 39 crianças com microcefalia associada à síndrome da Zika congênita.

### 4.4 OPERACIONALIZAÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO

. As crianças com microcefalia associada à SZC foram encaminhadas para o ambulatório de endocrinologia por suspeita de disfunção endocrinológica no HUOC, referência em doenças infecciosas na cidade de Recife PE. A pesquisa foi apresentada aos responsáveis dos pacientes durante a consulta ambulatorial e aqueles que concordaram em participar da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida, foi realizado preenchimento de formulário especificamente preparado para a pesquisa. Após avaliação

clínica foi solicitado os seguintes exames laboratoriais: TSH ultra, T4L, LH, CORTISOL às 8 horas, IGF-1 e glicemia jejum. Todos os exames laboratoriais hormonais foram coletados em um único laboratório especializado. A condição da coleta foi realizada como se segue: o IGF-1: Soro - Jejum obrigatório de 4 horas. Cortisol: Soro - Jejum obrigatório de 8 horas – Cortisol matinal colher entre 7h e 10h da manhã. A coleta pode ser realizada até 2 horas depois de acordado. O TSH – T4 Livre – LH – SDHEA: Soro - Jejum não obrigatório ou conforme orientação médica. A figura 8 ilustra um fluxograma dos procedimentos e técnicas.

O perímetro cefálico foi medido com uma fita métrica inelástica posicionada sobre a proeminência occipital e sobre o arco das sobrancelhas, com a cabeça da criança fixa. A fita foi colocada firmemente ao redor do osso frontal sobre o sulco supra orbital, passando-a ao redor da cabeça, no mesmo nível de cada lado, e colocando-a sobre a proeminência occipital, máxima. A avaliação do perímetro cefálico, em escore z, foi realizada segundo os padrões de crescimento da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2006) no momento da consulta.

A definição de caso de microcefalia grave utilizada foi referente àqueles neonatos com um perímetro cefálico inferior ou igual ao ponto de corte de  $-3$  desvios-padrão (DP) abaixo do valor médio das curvas de crescimento estabelecidas segundo sexo e idade gestacional e o de microcefalia moderada foi referente àqueles neonatos com um perímetro cefálico superior ao ponto de corte de  $-3$  desvios-padrão (DP) abaixo do valor médio das curvas de crescimento e inferior ou igual ao ponto de corte de  $-2$  desvios-padrão (DP) abaixo do valor médio das curvas de crescimento.

O peso foi avaliado em uma balança digital de precisão, calibrada, tipo plataforma. Como as crianças não permaneciam na posição ortostática sem assistência foram avaliadas pela diferença de peso do conjunto (peso adulto mais peso da criança menos peso adulto). O comprimento da criança foi medido com estadiômetro horizontal. O estadiamento puberal foi definido segundo a classificação de Tanner e o volume testicular foi definido pela palpação e medido pelo orquidômetro de Prader.

A baixa estatura foi definida como uma altura abaixo de dois desvios-padrão da média para uma determinada idade e sexo numa população de referência. A deficiência de hormônio de crescimento (GH) foi definida pela dosagem do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) quando abaixo de 27 nanog/mL para o sexo masculino e abaixo 33,5 nanog/mL para o sexo feminino pelo método de quimioluminescência.

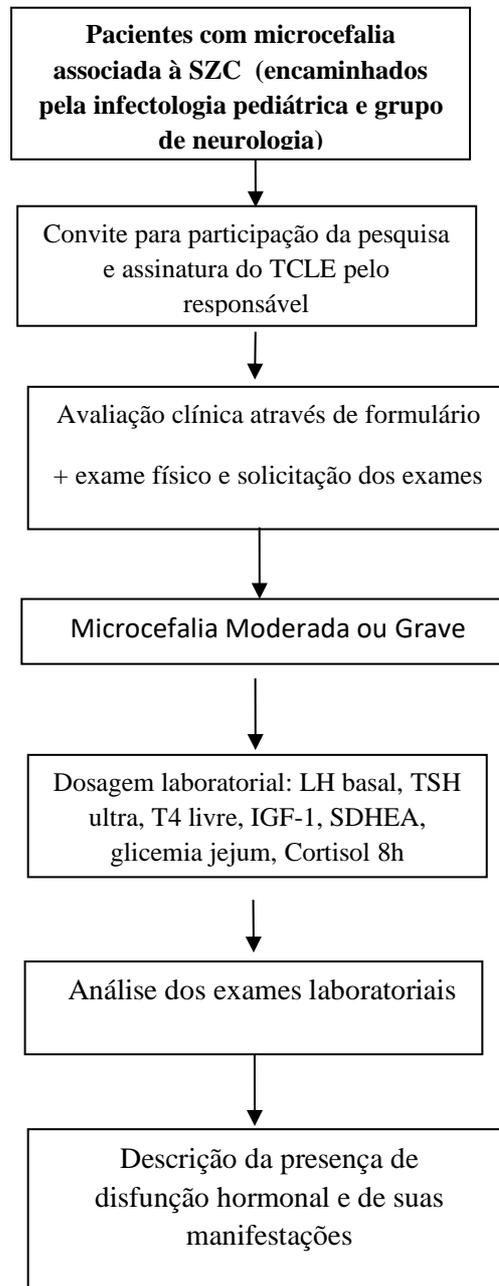
O hipotireoidismo central foi definido com um nível sérico de TSH inapropriadamente baixo ou normal ou alto (faixa normal- 0,4 a 5,5 mUI /mL) com um nível sérico de tiroxina livre  $<0,77$  ng /100mL pelo método de eletroquimioluminescência. O hipotireoidismo primário foi definido com um nível sérico de TSH  $> 5,5$  mUI /mL com um nível sérico de tiroxina livre normal ou menor que 0,77 ng /100mL pelo método de eletroquimioluminescência.

A insuficiência adrenal foi definida como um valor basal de cortisol (8:00 da MANHÃ) inferior a 3  $\mu$ g/100mL pelo método de eletroquimioluminescência.

Puberdade precoce e suas variantes foram definidas como: evidência laboratorial da elevação do nível basal de LH  $\geq 0,3$  mUI/mL pelo método eletroquimioluminescência associado ou não a aumento do volume das mamas nas meninas ou aumento do volume testicular nos meninos. Pubarca precoce foi definida como uma variante de puberdade caracterizada pela presença de pelos pubianos em meninas com menos de 8 anos de idade e em meninos com menos de 9 anos de idade. Adrenarca prematura foi definida como elevação dos níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona acima de 40  $\mu$ g/dL antes dos 8 anos para meninos e meninas. A telarca prematura isolada foi definida como desenvolvimento unilateral ou bilateral isolado das mamas, sem o desenvolvimento de outras características sexuais antes dos 8 anos de idade e sem o aparecimento de pelos pubianos.

A definição de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) foi de peso ao nascer inferior ao de 90% dos recém-nascidos com a mesma idade gestacional (abaixo do percentil 10). Foi utilizada uma ferramenta da Organização Mundial de Saúde, o software WHO Anthro versão 3.2.2 para o cálculo dos z-score do perímetro cefálico, peso, comprimento e IMC.

Figura 9. Fluxograma: Procedimentos e técnica



**Legendas:** TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido; DH – Disfunção Hormonal.

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram coletados e revisados pelo pesquisador para depois serem digitados. A máscara para entrada dos dados foi criada no EPIINFO versão 7.2.3.0 com inserção dos dados realizada por dupla entrada. Após a digitação dos questionários, para verificação de erros de digitação foi utilizado recurso check e validate e quando necessário, foram realizadas as correções pertinentes. A análise foi realizada utilizando o pacote estatístico STATA SE versão 14.2. Para a descrição das variáveis categóricas foram apresentados números absolutos e percentuais e as variáveis contínuas foram apresentadas as médias e desvios-padrão.

## 5 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Complexo Hospitalar HUOC/PROCAPE. Tratou-se de uma emenda com o objetivo de investigar disfunção endócrina como parte das manifestações da SZC. As considerações sobre a emenda foram aprovadas em conformidade com a Resolução 466/12, não havendo nenhum impedimento ético. **CAAE:** 52803316.8.0000.5192

## 6 PROBLEMAS METODOLÓGICOS

O aumento da incidência de microcefalia em recém-nascidos de mães infectadas pelo vírus Zika tem sido descrito recentemente, e seu espectro clínico ainda não está completamente esclarecido. As crianças foram avaliadas em um momento pontual, não sendo adequado para detecção de distúrbios hormonais do crescimento e puberais. Os exames laboratoriais disponíveis realizados foram apenas as dosagens basais, fazendo-se necessário muitas vezes testes provocativos para melhor avaliação, como também um seguimento a longo prazo. Não foi possível também obter a idade óssea nesse grupo de crianças devido a grande maioria ter espasticidade, sendo mais um subsídio na avaliação do crescimento e da puberdade, apesar de pouca acurácia do método de Greulich & Pyle em uma avaliação pontual. Exames de imagem da ressonância nuclear magnética do encéfalo com informações sobre hipófise e avaliação oftalmológica não estavam disponíveis em algumas crianças, como também algumas crianças não tinham disponíveis em seus cartões dados ao nascimento como comprimento ao nascer, consideradas como informações adicionais complementares para caracterização do quadro. Entretanto, trata-se de um estudo exploratório de novas manifestações sem descrições prévias, com alerta para necessidade de seguimento e detecção precoce, o que aponta para necessidade de seguimento a longo prazo.

## 7 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa serão apresentados na forma de artigo científico que será submetido ao periódico JAMA Pediatrics, qualis A1. MedicinaII.

### 7.1 ARTIGO - DISFUNÇÃO ENDÓCRINA EM CRIANÇAS COM MICROCEFALIA RELACIONADA A INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA, NASCIDAS DURANTE A EPIDEMIA DE 2015 NO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL.

#### 1. Introdução

A importância para a saúde pública do vírus Zika está em evidência, ligando-o à microcefalia em recém-nascidos e à síndrome de Guillain-Barré em adultos. A associação entre a infecção pelo zika vírus, microcefalia e síndrome de Guillain-Barré é uma preocupação urgente de saúde global e levou a novas pesquisas sobre o potencial neurotrópico e neuropático do vírus Zika. (1). Sabe-se desde a década de 1950 que Dick (1952), em seu trabalho utilizando camundongos, demonstrou a capacidade neurotrópica do vírus Zika, com detecção do vírus apenas no tecido cerebral, crescendo quando injetado intracranianamente (2). Bell e cols. observaram necrose em neurônios do hipocampo, inflamação e replicação ativa do vírus (3). De particular interesse, em um estudo foi demonstrado que o ZIKV pode infectar o hipotálamo, causando deficiências multi-hormonais e atraso no crescimento e desenvolvimento em um modelo de rato, porém em crianças com microcefalia pelo ZIKV não se tem conhecimento de como são ou quão extenso pode ser o comprometimento neuroendócrino (4). Esse estudo descreve os achados clínicos-laboratoriais em série de crianças com microcefalia associado à infecção congênita pelo vírus Zika com objetivo de verificar a disfunção hormonal do eixo hipotálamo-hipófise apresentando-se com deficiência do hormônio do crescimento e/ou hipotireoidismo central e/ou insuficiência adrenal secundária e/ou puberdade precoce e/ou obesidade nas crianças com microcefalia associada à infecção congênita pelo vírus Zika e descrever os tipos de disfunção hormonal do eixo hipotálamo-hipófise entre as crianças com microcefalia grave e moderada.

#### 2. Metodologia

De fevereiro a junho de 2019, crianças com microcefalia associada à Zika participantes da coorte do Grupo de Pesquisa da Epidemia de Microcefalia (Merg) foram encaminhadas para

avaliação por suspeita de disfunção endocrinológica pela infectologia pediátrica. A pesquisa foi apresentada aos pais ou responsáveis durante a consulta ambulatorial e aqueles que concordaram em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida, foi preenchido o formulário específico, constando de anamnese e exame físico, e solicitados as seguintes dosagens hormonais: TSH ultra-sensível, T4L, LH, CORTISOL às 8 horas, IGF-1 e sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) que foram feitos em um único laboratório especializado, pelo método de eletroquimioluminescência. A coleta foi realizada com jejum de 8 horas, entre 7h e 10h da manhã, até 2 horas depois da criança ter acordado.

O perímetro cefálico foi medido com uma fita métrica inelástica posicionada sobre a proeminência occipital e sobre o arco das sobrancelhas, com a cabeça da criança fixa. A fita foi colocada firmemente ao redor do osso frontal sobre o sulco supra orbital, passando-a ao redor da cabeça, no mesmo nível de cada lado, e colocando-a sobre a proeminência occipital, máxima. A avaliação do perímetro cefálico foi realizada segundo os padrões de crescimento WHO (2006). Consideramos microcefalia grave quando o Z-SCORE do perímetro cefálico foi  $\leq -3$  desvios-padrão pelas curvas de crescimento estabelecidas segundo sexo e idade gestacional; e microcefalia moderada quando o Z-SCORE do perímetro cefálico foi  $\leq -2$  e  $> -3$  desvios-padrão.

O peso foi avaliado em uma balança digital de precisão, calibrada, tipo plataforma. Como as crianças não permaneciam na posição ortostática sem assistência foram avaliadas pela diferença de peso do conjunto (peso adulto mais peso da criança menos peso adulto). O comprimento da criança foi medido com estadiômetro horizontal. O estadiamento puberal foi definido segundo a classificação de Tanner e o volume testicular foi definido pela palpação e medido pelo orquidômetro de Prader.

A baixa estatura foi definida como uma altura abaixo de dois desvios-padrão da média para uma determinada idade e sexo. A deficiência de hormônio de crescimento (GH) foi definida pela dosagem do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) quando  $<27\text{ng/mL}$  para o sexo masculino e  $<33,5\text{ng/mL}$  para o sexo feminino. Provas de teste de estímulo não foram feitas devido ao risco de efeitos colaterais.

O hipotireoidismo central foi definido pelo nível sérico de TSH inapropriadamente baixo ou normal ou até mesmo alto (faixa normal- 0,4-5,5 mUI /mL) associado a um nível sérico de tiroxina livre  $<0,77\text{ng}/100\text{mL}$ . O hipotireoidismo primário foi definido pelo nível sérico de TSH  $>5,5\text{mUI}/\text{mL}$  com nível sérico de tiroxina livre dentro da faixa de normalidade

ou abaixo dessa faixa (0,77-2,19ng/100mL). A insuficiência adrenal foi definida pelo valor basal de cortisol inferior a 3 µg/100mL.

Puberdade precoce e suas variantes foram definidas como: evidência laboratorial da elevação do nível basal de LH  $\geq$  0,3 mUI/mL associado ou não a aumento do volume das mamas nas meninas ou aumento do volume testicular nos meninos. Pubarca precoce foi definida como uma variante de puberdade caracterizada pela presença de pelos pubianos em meninas com menos de 8 anos de idade e em meninos com menos de 9 anos de idade. Adrenarca prematura foi definida como elevação dos níveis de SDHEA >40 µg/dL antes dos 8 anos para meninos e meninas. A telarca prematura isolada foi definida como desenvolvimento unilateral ou bilateral isolado das mamas, sem o desenvolvimento de outras características sexuais antes dos 8 anos de idade e sem o aparecimento de pelos pubianos.

A definição de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) foi de peso ao nascer <90% dos recém-nascidos com a mesma idade gestacional (abaixo do percentil 10). Utilizamos a ferramenta Anthro versão 3.2.2 da Organização Mundial de Saúde (WHO) para o cálculo dos z-score do perímetro cefálico, peso, comprimento e IMC. As avaliações oftalmológicas foram realizadas por oftalmologistas da Fundação Altino Ventura. O nervo óptico também foi avaliado através do exame de ressonância nuclear magnética.

Todos os dados foram coletados e revisados para depois serem digitados. A máscara para entrada dos dados foi criada no EPIINFO versão 7.2.3.0 com inserção dos dados realizada por dupla entrada. Após a digitação dos questionários, para verificação de erros de digitação foi utilizado recurso check e validate e, quando necessário, foram realizadas as correções pertinentes. A análise foi realizada utilizando o pacote estatístico STATA SE versão 14.2.

### 3. Resultados

Das 39 crianças avaliadas, 97% apresentavam microcefalia grave. Disfunção endócrina foi constatada em 30 crianças, sendo que 53% eram do sexo feminino. As características biológicas e antropométricas das crianças com microcefalia associada à SZC estão descritas na Tabela 1.

Não houve relato de hipoglicemia ao nascimento nas crianças com disfunção endócrina e apenas 1 criança sem disfunção endócrina teve relato de episódio de hipoglicemia ao nascimento por sua genitora. Nove crianças tinham relato de icterícia ao nascimento, sendo que 8 apresentavam disfunção endócrina. Foi constatado hérnia umbilical em 5 crianças com disfunção endócrina no momento da consulta, sendo que 2 crianças tinham hipotireoidismo e puberdade precoce e 3 crianças tinham baixa estatura. Foi encontrado 6 crianças com hipoplasia do nervo óptico e todas tinham hipoplasia do corpo caloso associado. De 12 crianças com baixa estatura, 8 apresentava hipoplasia de corpo caloso e destas 8 crianças, 3 tinha associado hipoplasia do nervo óptico. Palidez do nervo óptico foi descrito em 5 crianças com disfunção endócrina, sendo que 4 dessas crianças tinham obesidade. Hipoplasia do corpo caloso foi descrito no exame de imagem de 20 de 21 crianças com disfunção endócrina com exames de imagem disponíveis. Um total de 9 crianças das 30 com disfunção endócrina não tinham disponível essa informação. Crise convulsiva foi relatada em 35 das 39 crianças, das 4 crianças que não apresentava crises convulsivas, 3 tinham baixa estatura e 1 criança tinha pubarca e puberdade precoce. Criptorquidia foi evidenciado em 9 de 14 meninos com disfunção endócrina 1 tinha realizado orquidopexia bilateral em junho de 2018. Dessas 9 crianças, 5 tinham criptorquidia bilateral, 2 apenas à direita e 2 crianças apenas à esquerda. A idade média das crianças na consulta foi de 41 meses.

Epilepsia foi observada em 89,74% das 39 crianças avaliadas, caindo esse percentual para 86,7% quando se observa apenas as crianças com disfunção endócrina. Dentre as drogas antiepilépticas relatadas pelos pais estão: Levetiracetam, clobazam, ácido valproico, nitrazepam, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, lamotrigina e fenobarbital

Das 30 crianças com disfunção endócrina avaliadas, 23 tinham exame neurológico e eletroencefalograma. A alteração no traçado do eletroencefalograma mais observada foi o padrão epileptiforme focal (41%), seguido pelo padrão epileptiforme multifocal (30,77%) e padrão epileptiforme generalizado (10%) e apenas em uma criança foi evidenciado o traçado de hipsarritmia clássica. Sinais de liberação piramidal estava presente em todas as 23 crianças com disfunção endócrina e avaliadas pelo grupo de neurologia.

Tabela 1. Características gerais das crianças com microcefalia associada ao ZikV com disfunção endócrina e sem disfunção endócrina na cidade de Recife em 2019

	<b>Com Disfunção Endócrina N=30 N (%) / Média (SD)</b>	<b>Sem Disfunção Endócrina N=9 N (%) / Média (SD)</b>
Idade (meses)	41.66 ( $\pm$ 1.29)	41.11 ( $\pm$ 2.26)
Sexo (F/M)	16 F/14M (53,3 %/46,7%)	4F / 5M (44/ 56%)
PIG	13 /26 (50%)	4/7 (57,1%)
Prematuridade (IG< 37 sem)	5 / 27 (18,5%)	1/9 (11%)
Peso nascimento		
< 2500	9/28 (32%)	2/9 (22%)
> 2500	19/28 (68%)	7/9 (78%)
Relato de icterícia ao nascer	9/30 (30%)	2 (22%)
Relato de hipoglicemia ao nascer	-	1 (11%)
Hérnia umbilical	5/30 (16,7%)	-
Criptorquidia	9/14 (64,2%)	-
Nistagmo	19 /30(63,3%)	7 (77%)
Estrabismo	21/22 (95,4%)	5 (71%)
HNO/PNO	2/5 (9 / 22,7%)	- / -
Hipoplasia corpo caloso	20 (9* NI) (66,6%)	6 (3 NI) (66%)
Crises convulsivas	26/30 (86,6%)	9 (100%)
EEG PEF	11/27(40,7%)	5/9 (55%)
EEG PEM	9/27(33,33%)	3/9 (33,3%)
EEG PEG	8/27(29,6%)	2/9 (22,2%)
z-score PC atual	-5,89 ( $\pm$ 1,84)	-5.41 ( $\pm$ 0.96)
z-score IMC	1,07 ( $\pm$ 2,63)	-1.14 ( $\pm$ 1.94)
z-score comprimento	-1,70 ( $\pm$ 1,26)	-1.11 ( $\pm$ 0.51)
Magreza grave	1(3.33%)	1 (11%)
Magreza	2 (6.6%)	1 (11%)
Eutrófico	13 (43.3%)	6 (66.6%)
Risco de Sobrepeso	4 (13.3%)	-
Sobrepeso	4 (13.3%)	1 (11%)
Obesidade	6 (20%)	-
TSH	4,22 ( $\pm$ 2,87)	2.98 ( $\pm$ 1.31)
T4 livre	1,30 ( $\pm$ 0,19)	1.46 ( $\pm$ .34)
LH	0,19 ( $\pm$ 0,24)	0,1 (0)
Cortisol	8,78 ( $\pm$ 5,30)	8.01 ( $\pm$ 4.0)
SDHEA	19,72 ( $\pm$ 21,01)	9.88 ( $\pm$ 6.8)

IGF-1	181,39 ( $\pm$ 57,62)	172.73 ( $\pm$ 64.6)
-------	-----------------------	----------------------

PIG: Pequeno para Idade Gestacional; PC: Perímetro Cefálico; HNO/PNO: Hipoplasia Nervo Óptico/ Palidez Nervo Óptico \*9 crianças não constava a informação; IMC: Índice Massa Corpórea; NI: Não Informado; EEG: eletroencefalograma; PEF: Padrão Epileptiforme Focal; PEM: Padrão Epileptiforme Multifocal; PEG: Padrão Epileptiforme Generalizado

As disfunções endócrinas avaliadas foram baixa estatura, hipotireoidismo, obesidade, puberdade precoce e suas variantes pubarca precoce, adrenaça precoce e telarca isolada e encontram-se descritas na Tabela 2.

Uma das crianças com hipotireoidismo já tinha o diagnóstico prévio e encontrava-se em uso de reposição com hormônio tireoidiano. Todos os testes do pezinho das 7 crianças foram informados como normais. Uma descrição mais detalhada de puberdade precoce e suas variantes está relatado na tabela 3.

Tabela 2. Distribuição das disfunções endócrinas de crianças com microcefalia associada ao ZikV na cidade de Recife em 2019

<b>DISFUNÇÃO ENDÓCRINA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Puberdade precoce/ pubarca precoce/ adrenaça precoce	8	26,67%
Baixa estatura	5	16,67%
Hipotireoidismo	2	6,67%
Obesidade	3	10%
Puberdade precoce + Hipotireoidismo	4	13,33%
Puberdade precoce + Baixa estatura	3	10%
Baixa estatura + Hipotireoidismo	1	3,33%
Baixa estatura + Insuficiência adrenal	1	3,33%
Puberdade precoce + Obesidade + Baixa estatura	2	6,67%
Puberdade precoce + Obesidade + Insuficiência adrenal	1	3,33%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

Variantes de puberdade precoce foi observado em 18 crianças e com distribuição igual entre os sexos, mas quando cada variante é analisada separadamente, observa-se maior predomínio de pubarca precoce entre as meninas (8 meninas / 2 meninos) e elevação de LH (5 meninos / 1 menina), sendo que destes 5 meninos 3 apresentaram associação com hipotireoidismo e a única menina com elevação do LH apresentou pubarca sem adrenaça e sem hipotireoidismo. Destas 6 crianças com elevação dos níveis basais de LH, nenhuma tinha

aumento do volume testicular ou das mamas. Apenas uma menina apresentou aumento do volume das mamas e nenhuma teve relato de sangramento genital. Dentre os meninos, apenas 2 tinham pubarca precoce e nenhum apresentou aumento do volume testicular. Dos 5 meninos que apresentavam elevação do nível de LH, 2 apresentavam criptorquidia. Das 10 crianças com pubarca precoce, 2 tinham adrenaquia, sendo 1 sexo feminino e outra do sexo masculino. Das 18 crianças com variantes de puberdade precoce, 2 tinham pubarca e adrenaquia e 1 com pubarca e elevação de LH.

Tabela 3. Caracterização clínica-laboratorial de puberdade precoce e suas variantes nas crianças com microcefalia associada ao ZikV na cidade de Recife em 2019

<b>Puberdade precoce e variantes</b>	<b>N ou Média (N=18)</b>	<b>% ou SD</b>
Idade (meses)	42	±1,13
Sexo F/M	9 / 9	
Pubarca precoce	10	55,56%
Sexo F/M	8 / 2	
Adrenaquia precoce	5	27,77%
Elevação LH ≥ 0,3	6	33,33%
Obesidade	3	(16,67%)
PIG	7/16	(43,75%)
Prematuridade (IG < 37 semanas)	3/15	(20%)
Estadiamento de TANNER		
M1P1	1	
M1P2	7	
M2P3	1	
G1P1	7	
G1P2	2	
Volume testicular	1ml (±0)	(±0)
Criptorquidia	5/9	(55,56%)
Crise convulsiva	16	88,89%
LH basal	0,56	±0,34
SDHEA	60,2	±13,66

PIG: Pequeno para Idade Gestacional; F: Feminino; M: Masculino

#### 4. Discussão

Esse é o primeiro estudo direcionado para avaliar a presença de disfunção endócrina em crianças com infecção congênita associada ao ZIKV. Encontramos disfunção endócrina, definida com base em alterações clínico-laboratoriais, em 30 de 39 crianças avaliadas com suspeita de endocrinopatia, sendo evidenciado distúrbios puberais com variantes de puberdade precoce; hipotireoidismo; baixa estatura e obesidade como as disfunções endócrinas mais frequentes.

Essas disfunções ocorreram de forma isolada em 60% das crianças com microcefalia relacionada ao ZIKV, e de forma combinada em 40%. Dentre essas combinações, puberdade precoce com hipotireoidismo foram as disfunções mais frequentes representando um terço, seguida de puberdade precoce com baixa estatura em 25% dos casos e puberdade precoce, baixa estatura e obesidade em 16%. Esses achados sugerem que as manifestações endócrinas podem fazer parte do espectro dessa nova síndrome, podendo aparecer mais tardiamente, alertando para necessidade de um diagnóstico precoce.

Cerca de 96,67% das crianças com disfunção endócrina apresentavam microcefalia grave. Como o cérebro regula atividades neuroendócrinas e o ZIKV apresenta um neurotropismo característico (5,6,7), a presença dessas disfunções endócrinas sugere que o ZIKV pode afetar o eixo hipotálamo-hipofisário. Estudos nessa área são necessários para melhor compreensão da fisiopatologia.

Manifestações como estrabismo, nistagmo, hipoplasia do corpo caloso e crises convulsivas foram frequentes entre as crianças com disfunção endócrina sugerindo que determinadas lesões neurológicas podem implicar em alterações funcionais no eixo hipotálamo-hipofisário (8,9,10,11). Das vinte crianças com hipoplasia do corpo caloso e disfunção endócrina seis apresentavam também hipoplasia e/ou palidez do nervo óptico o que reforça que anormalidades cerebrais e anormalidades oculares podem vir acompanhadas com disfunção do eixo hipotálamo-hipofisária como descrito na condição de displasia septo-óptica (12). Esses pacientes devem ser avaliados cuidadosamente para hipopituitarismo e posteriormente monitorados para essa condição.

A única criança com microcefalia moderada apresentou uma variante de puberdade precoce - pubarca precoce -, sendo essa disfunção a mais frequentemente encontrada. Alterações compatíveis com variantes de puberdade precoce (pubarca precoce, adrenarca precoce e elevação dos níveis basais de LH) foram observadas em 18 crianças, sendo que 10 dessas crianças tinham pubarca.

Observamos na nossa série, eventos puberais com pubarca muito precoce, e nesse grupo específico, houve um predomínio no sexo feminino, a exemplo do que é descrito na literatura (13,14,15). No entanto, por se tratar de uma série de casos de crianças referidas para avaliação endocrinológica, não podemos afastar a possibilidade de viés de seleção.

Das dez crianças que tinham pubarca, apenas duas tinham adrenaarca e apenas uma tinha elevação dos níveis basais de LH sem telarca. Adrenaarca prematura é a causa mais frequente de pubarca precoce (13,14). Entretanto, na nossa série de crianças com microcefalia associada ao ZIKV, esses eventos puberais (aparentemente não sincrônicos) parecem ter um controle independente de secreção de esteróides supra-renais e gonadais, sugerindo que possa existir outro mecanismo neuroendócrino que regule a ativação e/ou inibição destes eventos. Adrenaarca e pubarca precoce geralmente apresentam um curso benigno e não progressivo sendo necessário um acompanhamento a longo prazo para esclarecer o comportamento desses distúrbios puberais nas crianças com microcefalia associada ao ZikV.

Das seis crianças que apresentaram elevação dos níveis basais de LH, não evidenciamos em nenhuma delas aumento do volume das mamas ou testicular. Parecem existir outros fatores que desempenham um ajuste fino no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal com um papel estimulatório na liberação de LH e este seja biologicamente inativo, não sendo reconhecido pelos receptores gonadais. Mais investigações são necessárias.

Das dezoito crianças com variantes de puberdade precoce, dez tinham hipoplasia do corpo caloso e, destas dez apenas três tinham também alteração da hipófise com aumento de seu volume, sugerindo que uma imagem normal da hipófise na ressonância não afasta a possibilidade de disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário. Um estudo em crianças com hipoplasia do nervo, sem infecção relacionada ao ZikV, foi relatado que a puberdade precoce foi mais frequente com septo pelúcido ausente, mas hipófise estruturalmente normal, sugerindo que a lesão que ativou o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal seja hipotalâmica ou cerebral (16). Entretanto, no nosso estudo, nossos resultados não sugerem ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal porque as crianças não apresentaram a manifestação clínica com aumento do volume das mamas e/ou volume testicular como esperado na puberdade precoce central.

Das cinco crianças com adrenaarca precoce, quatro nasceram PIG e duas tinham baixa estatura, provavelmente por não terem apresentado catch up. O aumento progressivo nas concentrações séricas de SDHEA, característico da adrenaarca precoce, geralmente promove avanço da idade óssea com crescimento linear (14,15,17,18). As crianças nascidas PIG apresentam um padrão particular de crescimento e maturação óssea, revelando uma ligação entre a adrenal e o crescimento fetal (19).

Metade das crianças com disfunção endócrina foram classificadas como PIG ao nascimento. No estudo caso-controle para verificar a associação entre microcefalia e infecção

congênita relacionada ao ZIKV, de Araújo et al. relataram que 84% das crianças com microcefalia nasceram PIG (20). Observa-se, portanto, que nascer PIG é um achado frequente nas crianças com microcefalia pelo ZIKV, podendo estar associado ao comprometimento da função placentária pelo ZikV (21).

A média de idade na avaliação dessas crianças com microcefalia pelo ZIKV e baixa estatura foi de 41,5 meses. Das treze crianças nascidas PIG, 77% alcançaram o catch up, semelhante ao descrito na literatura, que aponta que 85-90% dos recém-nascidos PIG demonstram crescimento de recuperação espontânea, geralmente no primeiro ano após o nascimento (22,23). Crianças nascidas PIG podem continuar a ter baixa estatura (23). A baixa estatura atual nas crianças com microcefalia relacionada ao ZikV, pode ser por elas não terem alcançado o catch up ou por alguma disfunção endócrina decorrente da infecção no período embrionário com anormalidade do eixo GH/IGF. Faz-se necessário um acompanhamento a longo prazo.

Encontramos baixa estatura em 30% das crianças da nossa série, porém sem confirmação laboratorial de deficiência de GH. O diagnóstico de deficiência do hormônio do crescimento (GHD), não é simples. Apesar da não confirmação laboratorial, além de relatos de testes de estímulo para avaliação do hormônio de crescimento (GH) ter fraca reprodutibilidade (24), as crianças com microcefalia relacionada ao ZikV têm parâmetros antropométricos e malformações cerebrais, não podendo ser afastando anormalidades do eixo GH/IGF e/ou deficiência parcial do GH.

Das doze crianças com baixa estatura e microcefalia grave relacionada ao ZIKV, duas estavam com baixo peso e nenhuma destas nasceram PIG. O atraso no crescimento é mais frequentemente associado com desnutrição calórico-proteica (25,26), o que não foi observado nessas crianças. Além das práticas alimentares, o crescimento pós-natal é influenciado por fatores ambientais e pelo potencial genético refletido pela estatura parental (26), sendo este um fator limitante na nossa avaliação por não dispormos deste dado.

Criptorquidia foi evidenciada em nove de dezenove meninos da nossa série, sem anormalidades anatômicas urogenitais e todos tinham manifestação clínico-laboratorial de disfunção endócrina. A etiologia da criptorquidia permanece desconhecida, mas presume-se que seja multifatorial, entre eles o hormonal por falha na ação dos andrógenos que estão sob o controle do eixo hipotálamo-hipofisário (27,28). Dos nove meninos com criptorquidia, seis

nasceram FIG. Criptorquidia está associado a nascer FIG que também pode estar relacionada insuficiência placentária (29,30).

Estudos mostram uma possível transmissão sexual, com o ZIKV detectado nos testículos (31,32). Esse tropismo tecidual com persistência viral no tecido testicular pode também estar implicado na patogênese dessa maior incidência de criptorquidia nesse grupo de crianças com microcefalia relacionada ao ZikV. A criptorquidia pode, portanto, resultar quando um ou mais fatores envolvidos apresentam mau funcionamento, devendo-se ter atenção para associação com disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal.

Das 39 crianças da nossa série, foi evidenciado hipotireoidismo em sete conforme indicado pelas concentrações séricas elevadas de TSH e T4 livre dentro da faixa de normalidade, caracterizando uma doença primária da tireoide. Todas as mães das crianças com hipotireoidismo relataram que a triagem neonatal para hipotireoidismo congênito foi normal. Infecções virais são citadas como um dos fatores envolvidos nas doenças autoimunes da tireóide (33), assim como a síndrome da rubéola congênita que esteve associada a doenças auto-imunes, como o hipotireoidismo (34), que se manifestaram anos após a infecção congênita (35). Nossos achados podem sugerir que o ZikV esteja implicado como mais um agente viral responsável por desencadear disfunção tireoidiana, sendo necessários mais estudos para entender seus efeitos potenciais.

Das sete crianças com hipotireoidismo, quatro tinham puberdade precoce (três meninos tinham elevação do LH, uma menina tinha pubarca). Embora o hipotireoidismo geralmente cause atraso na puberdade, casos esporádicos podem ocorrer com puberdade precoce, sendo esta entidade chamada de síndrome de Van Wyk-Grumbach, e podem ser explicados pelo TSH elevado que pode atuar diretamente sobre o receptor de FSH para mediar puberdade precoce (36,37,38). Uma outra criança com hipotireoidismo apresentou-se com baixa estatura associada, podendo ser o hipotireoidismo o causador da baixa estatura dessa criança.

Cerca de 86% das crianças com microcefalia avaliadas no presente estudo faziam uso de drogas antiepilépticas (DAE), sendo um fator limitante na nossa avaliação por terem efeitos colaterais endócrinos. Dentre as DAE que essas crianças fazem uso estão: Levetiracetam, clobazam, ácido valproico, nitrazepam, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, lamotrigina e fenobarbital. As DAE podem afetar a função tireoidiana (39,40,41). O fenobarbital, carbamazepina e o valproato têm maior probabilidade de causar tais efeitos colaterais. O

valproato pode causar ganho de peso, como também pode levar à androgenização com o aumento das concentrações séricas de testosterona e distúrbios menstruais (39,42,43).

Dentre as disfunções endócrinas encontradas nas crianças com microcefalia associada ao ZIKV encontramos adrenarca e pubarca precoce, baixa estatura, obesidade, hipotireoidismo e criptorquidia. Ainda não podemos afirmar que essas manifestações expressem ativação central do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Conforme já exposto acima, o hipotireoidismo ficou caracterizado como doença primária da tireoide. O achado de baixa estatura não parece ser devido à deficiência de GH, embora não possamos excluir em definitivo a disfunção do eixo GH/IGF. Também com base na avaliação realizada até o momento, não é possível afirmar ou descartar a possibilidade dos eventos puberais estarem associados a causa central. Apesar da presença microcefalia grave com malformações cerebrais da linha média, associada ou não com alterações nervo óptico, não foi possível atribuir as disfunções endócrinas encontradas ao comprometimento do eixo hipotálamo-hipofisário. Metade das crianças desta amostra nasceram PIG, componente da síndrome da Zika congênita, e a grande maioria faz uso de drogas anticonvulsivantes, que são fatores de risco para algumas dessas disfunções. Não podemos também descartar a ação direta do ZikV afetando os tecidos responsáveis pelo funcionamento do sistema endócrino.

Apesar do número de casos pequeno, essa série de 39 crianças torna-se relevante por se tratar de novas manifestações sem descrições prévias. Outra limitação foi viés de seleção, uma vez que as crianças foram encaminhadas para avaliação endócrina por apresentar indício de manifestação endocrinológica, entretanto, crianças sem manifestações evidentes podem estar deixando de serem avaliadas, implicando em casos subdiagnosticados e suas consequências no retardo do tratamento. A avaliação laboratorial é outra limitação por ter sido realizado apenas dosagem hormonal basal, por não estar no escopo dessa pesquisa os testes provocativos, como também outros exames julgados necessários para melhor avaliação das disfunções endócrinas encontradas. Faz-se necessário um estudo de coorte para viabilizar uma melhor investigação e a história natural dessa nova síndrome.

## 5. Conclusão

Concluimos que disfunção endócrina pode ser mais uma manifestação nessas crianças com microcefalia e outras congênitas do sistema nervoso central relacionado ao ZikV. Assim como outras infecções virais, o ZikV pode ser considerado um novo fator envolvido em disfunções endócrinas. Dentre as manifestações mais frequentes - e clinicamente importantes -

disfunções puberais, doenças da tireoide, comprometimento do crescimento e peso. O monitoramento cuidadoso dessas crianças com microcefalia relacionada ao ZikV permitirá uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nessas disfunções endócrinas.

## REFERÊNCIAS

1. White MK, Wollebo HS, David Beckham J, Tyler KL, Khalili K. **Zika virus: An emergent neuropathological agent.** *Ann Neurol.* 2016 Oct;80(4):479-89
2. Dick GW. **Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties.** *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 Sep;46(5):521-34.
3. Bell TM, Field EJ, Narang HK. **Zika virus infection of the central nervous system of mice.** *Arch Gesamte Virusforsch.* 1971;35(2):183-93.
4. Wu YH, Cui XY, WANG PG, NA J and et al. **Zika Virus Infection in Hypothalamus Causes Hormone Deficiencies and Leads to Irreversible Growth Delay and Memory Impairment in Mice.** *Cell Rep.* 2018 Nov 6; 25 (6):1537-1547.
5. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Fabjan Vodusek V, et al. 2016. **Zika virus associated with microcephaly.** *N Engl J Med* 374: 951–958.
6. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Vapalahti S. **Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities.** *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2142-51.
7. Wu J, Huang DY, Ma JT, Ma YH, Hu YF. **Available Evidence of Association between Zika Virus and Microcephaly.** *Chin Med J (Engl).* 2016 Oct 5;129(19):2347-56.
8. Cemeroglu AP, Coulas T, Kleis L. **Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study.** *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Sep;28(9-10):1057-63.
9. Khaper T, Bunge M, Clark I, Rafay MF, et al. **Increasing incidence of optic nerve hypoplasia/septo-optic dysplasia spectrum: Geographic clustering in Northern Canada.** *Paediatr Child Health.* 2017 Nov;22(8):445-453.
10. Fard MA, Wu-Chen WY, Man BL, Miller NR. **Septo-optic dysplasia.** *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010 Sep;8(1):18-24.
11. Cerbone M, Dattani MT. **Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency.** *Growth Horm IGF Res.* 2017 Dec; 37:19-25.

12. KOIZUMI M, IDA S, SHOJI Y, ETANI Y, HATSUKAWA Y, OKAMOTO N. **Endocrine Status of patients with septo-optic dysplasia: fourteen Japanese cases.** Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(2):89-98.
13. Cavarzere P, Mauro M, Antoniazzi F, et al. **Children with premature pubarche: is an altered neonatal 17-Ohp screening test a predictive factor?** Ital J Pediatr. 2018 Jan 16;44(1):10.
14. Sancho Rodríguez ML, Bueno Lozano G, Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A. **Natural progression of premature pubarche and underlying diseases.** An Pediatr (Barc). 2018 Oct;89(4):238-245.
15. Liimatta J, Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J. **Trajectories of Growth and Serum DHEAS and IGF-1 Concentrations in Girls With a History of Premature Adrenarche: Attenuation of the Phenotype by Adulthood.** Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Jul 10; 9:375
16. Birkebaek NH, Patel L, Wright NB, Clayton PE. **Endocrine Status In patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic–pituitary axis On Magnetic resonance imaging.** J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov;88(11):5281-6.
17. Wierman ME, Beardsworth DE, Crawford JD, Crowley WF Jr, et al. **Adrenarche and skeletal maturation during luteinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche.** J Clin Invest. 1986 Jan;77(1):121-6.
18. Petraitienė I, Valūnienė M, Albertsson-Wikland K, Verkauskienė R. **Adrenal Function in Adolescence is Related to Intrauterine and Postnatal Growth.** Medicina (Kaunas). 2019 May 20;55(5).
19. Francois I, de Zegher F. **Adrenarche and fetal growth.** Pediatr Res. 1997 Mar; 41(3):440-2.
20. de Araújo TVB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Rodrigues LC, et al. **Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study.** Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):328-336.
21. Noronha Ld, Zanluca C, Azevedo ML, Luz KG, Santos CN. **Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016 May;111(5):287-93.
22. Zanelli SA, Rogol AD. **Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy.** Growth Horm IGF Res. 2018 Feb 38:8-13.

23. Cho WK, Suh BK. **Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age.** Korean J Pediatr. 2016 Jan;59(1):1-7.
24. Radetti G et al. **Pegvisomant-primed growth hormone (GH) stimulation test is useful in identifying true GHdeficient children.** Hormones (Athens). 2017 Jul;16(3):291-296.
25. Imdad A, Bhutta ZA. **Global micronutrient deficiencies in childhood and impact on growth and survival: challenges and opportunities.** Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2012; 70:1-10.
26. Haschke F, Binder C, Huber-Dang IM, Haiden N. **Early-Life Nutrition, Growth trajectories, and Long-Term Outcome.** Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2019; 90:107-120.
27. Abaci A, Çatlı G, Anik A and Böber E. **Epidemiology, Classification and Management of Undescended Testes: Does Medication Have Value in its Treatment?.** J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013 Jun; 5(2): 65–72.
28. Husmann DA, Levy JB. **Current concepts in the pathophysiology of testicular undescent.** Urology. 1995 Aug;46(2):267-76.
29. Hadziselimovic F. **On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility.** Basic Clin Androl. 2017; 27: 21.
30. Barthold JS, Wintner A, Hagerty JA, Rogers KJ, Hossain MJ. **Cryptorchidism in Boys With Cerebral Palsy Is Associated With the Severity of Disease and With Co-Occurrence of Other Congenital Anomalies.** Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Apr 16;9:151.
31. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. **Potential sexual transmission of Zika virus.** Emerg Infect Dis. 2015 Feb;21(2):359-61.
32. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Tesh RB, et al. **Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA.** Emerg Infect Dis. 2011 May;17(5):880-2.
33. Desailoud R, Hober D. **Viruses and thyroiditis: an update.** Virol J. 2009 Jan 12; 6:5.
34. Clarke WL, Shaver KA, Bright GM, Rogol AD, Nance WE. **Autoimmunity In Congenital rubella syndrome.** J Pediatr. 1984 Mar;104(3):370-3.
35. Rabinowe SL, George KL, Loughlin R, Soeldner JS, Eisenbarth GS. **Congenital rubella Monoclonal antibody-defined T cell Abnormalities in young adults.** Am J Med. 1986 Nov;81(5):779-82.

36. SPERLING, MARK A. *Endocrinologia Pediátrica. Seção III. Cap 10. ROSENFELD RG et al. Distúrbios da secreção e ação do hormônio de crescimento/fator de crescimento insulina-símile*, 248-343 - 4ª Ed. 2015 Elsevier
37. Biswas M, Sinha MK, Das MK, Sarkar S. **Van Wyk-Grumbach syndrome with hemangioma in an infant.** *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Sep 25;31(9):1057-1060.
38. Reddy P, Tiwari K, Kulkarni A, Parikh K, Khubchandani R. **Van Wyk Grumbach Syndrome: A Rare Consequence of Hypothyroidism.** *Indian J Pediatr.* 2018 Nov;85(11):1028-1030.
39. SVALHEIM S, SVEBERG L, MOCHOL M, TAUBØLL E. **Interactions between antiepileptic drugs and hormones.** *Seizure.* 2015 May;28:12-7.
40. VAINIONPÄÄ LK, MIKKONEN K, RÄTTYÄ J, KNIP M, PAKARINEN AJ, MYLLYLÄ VV, ISOJÄRVI JI. **Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication.** *Epilepsia.* 2004 Mar;45(3):197-203.
41. KIM SH, CHUNG HR, KIM SH, KIM H, LIM BC, CHAE JH, KIM KJ, HWANG YS, HWANG H. **Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy.** *Neuropediatrics.* 2012 Jun;43(3):135-9.
42. VERROTTI A, MENCARONI E, COFINI M, CASTAGNINO M, LEO A, RUSSO E, BELCASTRO V. **Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions.** *Curr Drug Metab.* 2016;17(6):573-81.
43. VERROTTI A, D'EGIDIO C, MOHN A, COPPOLA G, PARISI P, CHIARELLI F. **Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS.** *Epilepsia.* 2011 Feb;52(2):199-211.

## 8 CONCLUSÃO

Concluimos que disfunção endócrina pode ser mais uma manifestação nessas crianças com microcefalia e malformações congênitas do sistema nervoso central relacionado ao ZikV. Assim como outras infecções virais, o ZikV pode ser considerado um novo fator envolvido em disfunções endócrinas. Dentre as disfunções endócrinas encontradas nas crianças com microcefalia relacionada ao ZikV encontramos adrenaemia e pubarca precoce, baixa estatura, obesidade, hipotireoidismo e criptorquidia. Ainda não podemos afirmar que essas manifestações expressem ativação central do eixo hipotálamo-hipofisário, como também não podemos descartar a ação direta do ZikV afetando os tecidos responsáveis pelo funcionamento do sistema endócrino. Metade das crianças desta amostra nasceram PIG, componente da síndrome da Zika congênita, e a grande maioria faz uso de drogas anticonvulsivantes, que são fatores de risco para algumas dessas disfunções. O monitoramento cuidadoso dessas crianças com microcefalia relacionada ao ZikV permitirá uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nessas disfunções endócrinas.

## REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M.F.M. et al. **Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. Emerging Infectious Diseases**, v. 22, p. 1090-1093, 2016.

ARAGAO, M.F. et al. **Spectrum of Spinal Cord, Spinal Root, and Brain MRI Abnormalities in Congenital Zika Syndrome with and without Arthrogryposis. AJNR Am J Neuroradiol.** 2017 Mar 31.

ARAGAO, M.F.V *et al.* **Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study.** BMJ. 2016 Apr 13;353:i1901.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE 2016 / ABESO - **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.** – 4.ed. - São Paulo, SP

BANCALARI R.E. at al. **Pituitary Gland Development: An Update.** Endocr Dev. Basel, Karger, 2012, vol 23, pp 1–15.

BECCUTI G, GHIZZONI L. **Normal and Abnormal Puberty.** 2015 Aug 8. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.2000- .

BENZICK, A.E., *et al.* **Pituitary Gland Gumma in Congenital Syphilis After Failed Maternal Treatment: A Case Report.** PEDIATRICS Vol. 104 No. 1 July 1999 .

BERGER, S.A.; EDBERG, S.C. and DAVID, G. **Infectious disease in the sella turcica.** Rev Infect Dis. 1986 Sep-Oct;8(5):747-55.

BESNARD M. *at al.* **Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014.** Euro Surveill. 2014 Apr 3;19(13).

BIASON-LAUBER A, ZACHMANN M, SCHOENLE EJ. **Effect of Leptin on CYP17 Enzymatic Activities in Human Adrenal Cells: New Insight in the Onset of Adrenarche.** Endocrinology 2000; 141:1446-1454

BORDINI and ROSENFELD. **Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty.** Pediatr Rev 2011; 32:281.

BRITO C. **Zika virus: Um novo capítulo na história da medicina.** Acta Med Port 2015; 28: 679-680.

BURBRIDGE S, STEWART I, PLACZEK M. **Development of the Neuroendocrine Hypothalamus.** *Compr Physiol.* 2016 Mar 15;6(2):623-43.

CAMPISI SC, CARBONE SE, ZLOTKIN S. **Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review.** *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(1):104-111.

CARDOSO TF JR, SANTOS RS, CORRÊA RM, et al. **Congenital Zika infection: neurology can occur without microcephaly** [published online June 1, 2018]. *Arch Dis Child.*

CAREL JC, LÉGER J. **Clinical practice. Precocious puberty.** *N Engl J Med.* 2008 May 29; 358(22):2366-77.

CARON A, RICHARD D. **Neuronal systems and circuits involved in the control of food intake and adaptive thermogenesis.** *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Mar;1391(1):35-53.

CARREIRA MC, CRUJEIRAS AB and et al. Ghrelin as a GH-releasing factor. **Endocr Dev.** 2013;25:49-58.

CARVALHO, M.D.C.G. *et al.* **Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome.** *Clinical Neurophysiology*, v. 128, p. 204-214, 2017.

CHAMBERS TJ, HAHN CS, GALLER R, RICE CM. **Flavivirus genome organization, expression, and replication.** *Annu Rev Microbiol* 1990, 44: 649–688.

CHEUNG LY et al. **Regulation of Pituitary Stem Cells by Epithelial to Mesenchymal Transition Events and Signaling Pathways.** *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Apr 15;445:14-26.

CLARKE I J. **Hypothalamus as an Endocrine Organ.** *Compr Physiol* 5:217-253, 2015.

COATS D.K. *et al.* **Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection.** *J AAPOS.* 2000 Apr;4(2):110-6.

COELHO A.V.C. and CROVELLA S. **Microcephaly Prevalence in Infants Born to Zika Virus-Infected Women: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 5;18(8).

CRAGAN, J.D. *et al.* **Baseline Prevalence of Birth Defects Associated with Congenital Zika Virus Infection — Massachusetts, North Carolina, and Atlanta, Georgia, 2013–2014,** US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention March 3, 2017 / Vol. 66 / No. 8

DAVID-WEST, T. S. **Tissue culture studies of common Nigerian arboviruses. Propagation in different tissue culture systems.** *West African Medical Journal*

DAVIS SW, ELLSWORTH BS, CAMPER SA et al. **Pituitary gland development and disease: from stem cell to hormone production.** *Curr Top Dev Biol.* 2013; 106:1-47.

DAY FR, PERRY JR, ONG KK. **Genetic Regulation of Puberty Timing in Humans.** *Neuroendocrinology* 2015;

DENG X, LI W, LIU S et al. **Association between Small Fetuses and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Nov 13;14(11).

DICK, G.W.; KITCHEN, S.F. and HADDOW, A.J. **Zika virus. Isolations and serological specificity.** *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 46, 509–520, 1952.

EICKMANN, S.H. **Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. ESPAÇO TEMÁTICO: ZIKA E GRAVIDEZ.** *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro,* 32(7): 16, jul, 2016

EINSPIELER C. et al. **Association of Infants Exposed to Prenatal Zika Virus Infection With Their Clinical, Neurologic, and Developmental Status Evaluated via the General Movement Assessment Tool.** *JAMA Netw Open.* 2019 Jan 4;2(1):e187235.

ELSON AE and SIMERLY RB. **Developmental specification of metabolic circuitry.** *Front Neuroendocrinol.* 2015 Oct;39:38-51.

(Endotext [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.;2000

FORREST, J.M. et al. **Gregg's congenital rubella patients 60 years later,** *Med. J. Aust.* 177 (11/12) (2002)664–667.

GARCIA-FILION P. and BORCHERT M. **Prenatal determinants of optic nerve hypoplasia: review of suggested correlates and future focus.** *Surv Ophthalmol.* 2013 Nov-Dec;58(6):610-9.

GOLEMAN, Daniel; SENGE, Peter. **O Foco Triplo.** 1. Ed. Rio de Janeiro: Objetiva, 2015. p. 7. ISBN 978-85-390-0724-0

GRUMBACH MM, STYNE DM. **Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders.** *Williams textbook of endocrinology* 1998; 9:1509-1625

HANZLIK E. and GIGANTE J. **Microcephaly.** *Children (Basel).* 2017 Jun 9;4(6).

HAZIN *et al.* **Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus.** *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2193-5.

HERMAN-GIDDENS ME, SLORA EJ, et al. **Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network.** *Pediatrics* 1997; 99:505-512

HIDEAKI Y. et.al. **Severe hypothalamopituitary dysfunction accompanied by influenza-associated encephalopathy: report two pediatric cases.** *J Pediatr Endocr Met* 2013; 26(1-2): 173–177.

HIMES JH. **Examining the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increases in the prevalence of obesity.** *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255:13-21

HIRANO, T.; JOGAMOTO, M.; CHIN, I. **Syndrome of resistance to thyroid hormone in an infant with congenital cytomegalovirus infection.** *Acta Paediatr Jpn.* 1989 Aug;31(4):504-8.

HUSEMAN C.A. et al. **Sexual precocity in association with septo-optic dysplasia and hypothalamic hypopituitarism.** *J Pediatr.* 1978 May;92(5):748-53.

JANIGAN, D.T.; SMITH O.D.; NICHOLS, J. **Observations on the central nervous system, pituitary and adrenal in two cases of microcephaly.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1962 Jul;22:683-7

KAPLAN SL, GRUMBACH MM. **Pathogenesis of sexual precocity.** In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the onset of puberty.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1990:620–660.

KAPLOWITZ PB, OBERFIELD SE. **Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment.** *Pediatrics* 1999; 104:936-941

KOJIMA M, HOSODA H, KANGAWA K, et al. **Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach.** *Nature* 1999; 402: 656-660.

KOTA A S, EJAZ S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 19 de junho de 2019. **Puberdade precoce.** Tanner JM. *Growth at adolescence.* 2nd. Springfield: Charles C Thomas 1962;

KUNO G, CHANG GJ. **Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses.** *Arch Virol* 2007.152: 687–696.

LEAL, M.C. et al. **Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Sep 2;65(34):917-9.

LEE Y, STYNE D. **Influences on the onset and tempo of puberty in human beings and implications for adolescent psychological development.** *Horm Behav* 2013; 64:250-261

MÄNTYSELKÄ A, JÄÄSKELÄINEN J, LINDI V, et al. **The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity.** *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3889.

MARKAKIS EA. **Development of the neuroendocrine hypothalamus.** *Front Neuroendocrinol.* 2002 Jul;23(3):257-91.

MASERA, N. et al. **Diabetes insipidus with impaired osmotic regulation in septo-optic dysplasia and agenesis of the corpus callosum.** *Archives of Disease in Childhood* 1994; 70: 51-53.

MASSA G. et al. **Hypothalamo-pituitary dysfunction in congenital toxoplasmosis.** *Eur J Pediatr* 148:742-744, 1989.

MEENKEN C. et al. **Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis.** *Br J Ophthalmol.* 1995 Jun;79(6):581-4.

MENA W. et al. **Diabetes insipidus associated with symptomatic congenital cytomegalovirus infection.** *J Pediatr.* 1993 Jun;122 (6):911-3.

MENSER, M.A. et al. **Long-term observation of diabetes and the congenital rubella syndrome in Australia,** in: G. Mimura, S. Baba, Y. Goto, J. Kobberling (Eds.), *Clinicogenetic Genesis of Diabetes Mellitus, Excerpta Medica, Amsterdam, 1982, pp. 221–225.*

MICROCEPHALY EPIDEMIC RESEARCH GROUP. **Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015.** *Emerg Infect Dis.* 2016 Jun;22(6):1090-1093

MIRANDA-FILHO, D.B. *et al.*, **Description of the presumed congenital Zika Syndrome.** *American Journal of Public Health* , v. 106, p. 598-600, 2016.

MLAKAR J, Korva M, Tul N, Popovic M, Fabjan Vodusek V, et al. 2016. **Zika virus associated with microcephaly.** *N Engl J Med* 374: 951–958.

MOLINA, PATRICIA E. **Fisiologia endócrina.** Cap 3. Adeno-hipófise 49-72. - 4<sup>a</sup>. Ed. São Paulo: AMGH, 2014.

MURRAY P.G., CLAYTON P.E. **Disorders of Growth Hormone in Childhood.** Endotext [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

OYGUR, N. et al. **Central diabetes insipidus in a patient with congenital toxoplasmosis.** Am J Perinatol 15:191-192, 1998.

PETERSEN E, WILSON ME, IPPOLITO G, et al. **Rapid spread of Zika virus in the Americas—implications for public health preparedness for mass gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games.** Int J Infect Dis 2016, 44: 11–15.

PIRAHANCHI Y AND JIALAL I. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 25 de abril de 2019. **Physiology, Thyroid Stimulating Hormone (TSH).**

PISATURO C. et. al. **Aplasia and hypoplasia of the optic nerve. Comparison of 2 cases.** Minerva Pediatr. 1996 Oct;48(10):465-9.

RAWINDRARAJ A. D., BASIT H., ISHWARLAL I. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): April 25, 2019. **Anterior Pituitary Physiology.**

RIBEIRO B.G., et al. **Central Nervous System Effects of Intrauterine Zika Virus Infection: A Pictorial Review.** Radiographics. 2017 Oct;37(6):1840-1850.

REEVES DL. **Congenital absence of the septum pellucidum.** Bulletin of Johns Hopkins Hospital 1941; 69: 61-7 1.

RIBEIRO, E. M. et al., **From the perception of a cluster of cases of children with microcephaly to congenital Zika syndrome in Brazil: the lessons we have learned and the challenges that lie ahead of us.** Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases (2017) 23:15

RIZZOTI K. **Genetic regulation of murine pituitary development.** J Mol Endocrinol. 2015 Apr 54(2):R55-73.

ROUTHU, N.K. et al. **Host-Virus Interaction of ZIKAVirus in Modulating Disease Pathogenesis.** J. Neuroimmune Pharmacol v. 12, pp 219–232, 2017

RUSSELL, K. et al. **Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States.** US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. August 26, 2016 / Vol. 65 / No. 33.

SAAD, T.; PENNAE-COSTA, A.A. **Neurological manifestations of congenital Zika virus infection.** Childs Nerv Syst. pp 1-6, 2017 Nov 10

SAYED S A E, FAHMY M W, SCHWARTZ J. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): July 7, 2019. **Physiology, Pituitary Gland.**

SCHRAM, P.C.V. **Zika virus e saúde pública.** J Hum Growth Dev. 2016; 26(1): 7-8.

SCHULER-FACCINI L. *et al.* **Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Jan 29;65(3):59-62.

SETIAN, N. **Endocrinologia Pediátrica- Aspectos Físicos e Metabólicos do Recém-Nascido ao Adolescente.** Parte II, Seção 2 Neuroendocrinologia do Crescimento- Hipotálamo Sarvier, 2ª Edição, 2002. Pág 57-72.

SEVER, J.L.; SOUTH, M.A.; SHAVER, K.A. Shaver, **Delayed manifestations of congenital rubella.** Rev. Infect. Dis. 7 (S1) (1985) 164

SHALITIN S, KIESS W. **Putative Effects of Obesity on Linear Growth and Puberty.** Horm Res Paediatr. 2017;88(1):101-110.

SIAHANIDOU, T. *et al.* **Neuroendocrine abnormalities in a neonate with congenital toxoplasmosis.** J Pediatr Endocrinol Metab 19:1363-1366, 2006.

SMITH R, MESIANO S, CHAN EC, BROWN S, JAFFE RB. **Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells.** J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2916-2920

SOUZA A.R.S., *et al.* **Altered intrauterine ultrasound, fetal head circumference growth and neonatal outcomes among suspected cases of congenital Zika syndrome in Brazil.** Rev. Bras. Saude Mater. Infant. vol.16 supl.1 Recife Nov. 2016.

SPERLING, MARK A. **Endocrinologia Pediátrica.** Seção III. Cap 10. ROSENFELD RG *et al.* Distúrbios da secreção e ação do hormônio de crescimento/fator de crescimento insulina-símile, 248-343 - 4ª Ed. 2015 Elsevier

STEVENSON RD. **Body mass index and obesity in children with cerebral palsy.** Dev Med Child Neurol. 2018 Jul;60(7):639.

STEWART C. *et al.* **Septo-optic dysplasia and median cleft face syndrome in a patient with isolated growth hormone deficiency and hyperprolactinemia.** Am J Dis Child. 1983 May;137(5):484-7.

TAKAYA K, ARIYASU H, KANAMOTO N, NAKAO K *et al.* **Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans.** J Clin Endocrinol Metab. 2000. Dec; 85(12):4908-11.

THAU L., SHARMA S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): February 15, 2019. **Physiology, Cortisol.**

TOPPARI J, JUUL A. **Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers.** Mol Cell Endocrinol. 2010 Aug 5;324(1-2):39-44.

VAN DER LINDEN, V. et al. **Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study.** *BMJ*. 2016 Aug 9;354:i3899.

VAN DER LINDEN V, PESSOA A, DOBYNS W, et al. **Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth: Brazil.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(47):1343-134

VANN SD, NELSON AJ. **The mammillary bodies and memory: more than a hippocampal relay.** *Prog Brain Res*. 2015; 219:163-85.

VENTURA CV. *at al.* **Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection.** *Arq Bras Oftalmol*. 2016 Feb;79(1):1-3.

WHITE, M.K . et. al. **Zika Virus: An Emergent Neuropathological Agent.** *Ann Neurol*. 2016 October ; 80(4): 479–489. doi:10.1002/ana.24748.

XATZIPSALTI M. et. al. **Congenital Hypopituitarism: Various Genes, Various Phenotypes.** *Horm Metab Res*. 2019 Feb;51(2):81-90.

XIE Y, DORSKY RI. **Development of the hypothalamus: conservation,modification and innovation.** *Development*. 2017 May 1;144(9):1588-1599.

YUN, S.I.; and LEE, Y.M. **Zika virus: An emerging flavivirus.** *Journal of Microbiology* v. 55, N. 3, pp. 204–219, 2017.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

( Disfunção hormonal do eixo hipotálamo-hipófise nas crianças com microcefalia associada à infecção congênita pelo vírus Zika )

Estamos convidando o menor sob a sua responsabilidade para participar de uma pesquisa intitulada Disfunção Hormonal do Eixo hipotálamo-hipófise nas crianças com microcefalia relacionada à infecção congênita pelo vírus Zika (que investiga alteração de hormônios nas crianças com microcefalia pelo vírus Zika), tendo como objetivo investigar a presença de disfunções hormonais por causa da microcefalia que pode ocasionar obesidade, problemas tireoide, problemas na puberdade, problemas no crescimento. No primeiro momento, será realizada consulta médica onde nós vamos conversar sobre a história clínica do parto e exame físico com preenchimento em formulário específico. Posteriormente, serão solicitados os exames de hormônio que serão realizados em um laboratório privado. Os riscos da pesquisa constam na coleta dos exames a possibilidade de formar equimose no local da punção, irritação da criança com choro, porém o laboratório tem profissionais devidamente capacitados, diminuindo assim os possíveis danos. Têm o benefício a identificação rápida de doenças que têm tratamento, pois se não diagnosticadas cedo poderiam ter complicações. O menor que você é responsável terá os seguintes direitos: a garantia de esclarecimento e resposta a qualquer pergunta; a liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si; a garantia que em caso haja algum dano, o prejuízo serão assumidos pelos pesquisadores. Após a conclusão da pesquisa, o questionário, os resultados dos exames serão destruídos, não restando nada que venha a comprometer-lo agora ou futuramente. Esclarecemos que manteremos em anonimato, sob sigilo absoluto, durante e após o término do estudo, todos os dados que identifique o participante, usando apenas para divulgação, os dados inerentes ao desenvolvimento do estudo. Nos casos de dúvida e esclarecimentos, você deve procurar os pesquisadores: Andréia Veras Gonçalves ( [andreiaverasg@gmail.com](mailto:andreiaverasg@gmail.com) ; (81) 98719-9834) e Demócrito de Barros Miranda Filho ( [demofilho@gmail.com](mailto:demofilho@gmail.com) , (81) 99976-4712), ou caso suas dúvidas não sejam resolvidas pelos pesquisadores ou seus direitos sejam negados, favor recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa e Seres Humanos – CEP Complexo Hospitalar HUOC/PROCAPE, localizado no Pavilhão Ovídio Montenegro, primeiro andar , Rua Arnóbio Marques 310, Santo Amaro, CEP: 50100-300, Recife PE, Fone: (81) 3184-1271, Email-[cep\\_huoc.procape@upe.br](mailto:cep_huoc.procape@upe.br)

Eu \_\_\_\_\_ após ter recebido todos os esclarecimentos e ciente de meus direitos, concordo que o menor que sou responsável participe desta pesquisa, bem como autorizo a divulgação e publicação de toda informação por mim transmitida, respeitando o sigilo e anonimato, em publicações e eventos de caráter científico. Desta forma, assino esse termo, juntamente com o pesquisador, em duas vias, com igual teor, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas.

Recife, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de 20\_\_.

\_\_\_\_\_  
Pesquisador(res) Responsável(veis)

\_\_\_\_\_  
Pai / Mãe ou Responsável Legal (Caso o sujeito seja menor de idade)

\_\_\_\_\_  
Testemunha

## APÊNDICE B – FORMULÁRIO

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

01. Número na pesquisa:

03. Data de nascimento: ...../...../.....

04. Nome do médico avaliador: .....

05. Nome codificador:

06. Data atendimento:

07. Idade atual em meses:

### 888- Não informado/ignorado 99-Não se aplica

08	Sexo	1-FEMININO	2- MASCULINO	[ ] [ ] [ ] [ ]
09	Idade gestacional ao nascimento	_____ SEM	_____ DIAS	[ ] [ ] [ ] [ ]
10	Peso ao nascimento	_____	gramas	[ ] [ ] [ ] [ ]
11	Comprimento ao Nascer	_____	cm	[ ] [ ] [ ] [ ]
12	PC ao nasciementno	_____	cm	[ ] [ ] [ ] [ ]
13	Hipoglicemia ao nascer	1-Sim	2- Não 3- Não sabe	[ ] [ ] [ ] [ ]
14	Fototerapia	1-Sim	2- Não 3- Não sabe	[ ] [ ] [ ] [ ]
15	Icterícia ao nascer?	1-Sim	2- Não 3- Não sabe	[ ] [ ] [ ] [ ]
16	Apresenta crises convulsivas?	1-Sim	2- Não 3- Não sabe	[ ] [ ] [ ] [ ]
17	Teste do pezinho	1-Normal	2-Alterado 3- Não sabe	[ ] [ ] [ ] [ ]
18	Peso atual	_____	gramas	[ ] [ ] [ ] [ ]
19	Comprimento	_____	cm	[ ] [ ] [ ] [ ]
20	IMC	_____		[ ] [ ] [ ] [ ]
21	PC	_____	cm	[ ] [ ] [ ] [ ]
22	Nistagmo	1-Sim	2- Não	[ ] [ ] [ ] [ ]
23	Micropenis	1-Sim	2- Não 99- Não se aplica	[ ] [ ] [ ] [ ]
24	Criptorquidia	1-Sim	2- Não 99- Não se aplica	[ ] [ ] [ ] [ ]
25	Se criptorquidia se sim:	1-Sim	2- Não 99- Não se aplica	[ ] [ ] [ ] [ ]
26	Hernia umbilical	1-Sim	2- Não	[ ] [ ] [ ] [ ]
27	Tanner mama	M_____	99- Não se aplica	[ ] [ ] [ ] [ ]
28	Tanner pelo pubis	P_____	99- Não se aplica	[ ] [ ] [ ] [ ]
29	Tanner menino genital	G_____	99- Não se aplica	[ ] [ ] [ ] [ ]
30	Tanner menino pelo pubis	P_____	99- Não se aplica	[ ] [ ] [ ] [ ]
31	Volume testicular _____ml	88-Impalpável	99- Não se aplica	[ ] [ ] [ ] [ ]
32	Bocio	1-Sim	2- Não	[ ] [ ] [ ] [ ]

### EXAMES LABORATORIAIS

EXAMES DATA: ____/____/____		exadat[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
1	TSH- ultra	tsh1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
2	T 4 LIVRE	t4l1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
3	LH	lh1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
4	CORTISOL 8H	cort8h1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
5	SDHEA	sdhea1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
6	IGF-1	igf1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
7	GLICOSE	glic1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

### RESULTADO APÓS EXAMES

1	HIPOTIREOIDISMO	1-Sim	2- Não	hipotire	[ ]
2	DEFICIÊNCIA GH	1-Sim	2- Não	defgh	[ ]
3	BAIXA ESTATURA	1-Sim	2- Não	Baiest	[ ]
4	INSUFICIÊNCIA ADRENAL	1-Sim	2- Não	insadren	[ ]
5	PUBARCA PRECOCE	1-Sim	2- Não	pubarp	[ ]
6	PUBERDADE PRECOCE	1-Sim	2- Não	pubpre	[ ]
7	ADRENARCA PRECOCE	1-Sim	2- Não	adrepres	[ ]
8	OBESIDADE	1-Sim	2- Não	obesi	[ ]
9	HNO	1-Sim uni.	2- Não 3- Sim bilat	hipno	[ ]
10	SEPTO PELÚCIDO	1-Normal	2- Hipoplasia 3- Ausente	seppel	[ ]
11	CORPO CALOSO	1-Normal	2- Hipoplasia 3- Ausente	corcal	[ ]
12	HIPÓFISE	1-Normal	2- Alterada	hipof	[ ]

## APÊNDICE C – VERSÃO DO ARTIGO EM INGLÊS

### **Endocrine dysfunction in children with congenital Zika virus-related microcephaly born during the 2015 epidemic in Pernambuco State, Brazil**

#### 1. Introduction

The public health importance of the Zika virus is evident, linking it to microcephaly in newborns and Guillain-Barré syndrome in adults. The association between Zika virus infection, microcephaly, and Guillain-Barré syndrome is an urgent global health concern and has led to new research on the neurotropic and neuropathic potential of Zika virus. (1). It has been known since the 1950s that Dick (1952), in his work using mice, demonstrated the neurotropic capacity of the Zika virus, with detection of the virus only in brain tissue, growing when injected intracranially (2). Bell et al observed necrosis in hippocampal neurons, inflammation and active virus replication (3). Of particular interest, a study has shown that ZIKV can infect the hypothalamus, causing multi-hormonal deficiencies and growth and developmental delay in a rat model, but in children with ZIKV microcephaly, they are unaware of how they are or how extensive may be neuroendocrine impairment (4). This study describes the clinical and laboratory findings of a series of children with microcephaly associated with congenital Zika virus infection in order to verify hormonal dysfunction of the hypothalamus-pituitary axis presenting with growth hormone deficiency and / or central hypothyroidism and / or Secondary adrenal insufficiency and / or early puberty and / or obesity in children with microcephaly associated with congenital Zika virus infection and describe the types of hormonal dysfunction of the hypothalamus-pituitary axis among children with severe and moderate microcephaly.

#### 2. Methodology

From February to June 2019, children with Zika-associated microcephaly participating in the Microcephaly Epidemic Research Group (Merg) cohort were referred for evaluation for suspected endocrinological dysfunction by pediatric infectology. The survey was presented to parents or guardians during the outpatient consultation and those who agreed to participate signed the Informed Consent Form. Then, the specific form was filled out, consisting of anamnesis and physical examination, and requested the following hormonal dosages: ultra-sensitive TSH, T4L, LH, CORTISOL at 8 am, IGF-1 and dehydroepiandrosterone sulfate

(SDHEA). a single specialized laboratory by the electrochemiluminescence method. The collection was performed with fasting of 8 hours, between 7h and 10h in the morning, until 2 hours after the child woke up.

The head circumference was measured with an inelastic tape measure positioned over the occipital prominence and over the eyebrow arch, with the child's head fixed. The tape was placed firmly around the frontal bone over the supraorbital groove, wrapping it around the head, at the same level on each side, and placing it over the maximal occipital prominence. Head circumference assessment was performed according to WHO (2006) growth patterns. We considered severe microcephaly when the Z-SCORE of the head circumference was  $\leq -3$  standard deviations by the growth curves established by gender and gestational age, and moderate microcephaly when the head circumference Z-SCORE was  $\leq -2$  and  $> -3$  standard deviations.

Weight was evaluated on a platform-calibrated, precision digital scale. As the children did not remain in the orthostatic position without assistance, they were evaluated by the weight difference of the set (adult weight plus child weight minus adult weight). The child's length was measured with a horizontal stadiometer. The pubertal staging was defined according to the Tanner classification and testicular volume was defined by palpation and measured by the Prader orchidometer.

Short stature was defined as a height below two standard deviations from the mean for a given age and gender. Growth hormone deficiency (GH) was defined as the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) dosage when  $<27\text{ng} / \text{mL}$  for males and  $<33.5\text{ng} / \text{mL}$  for females. Stimulus test tests were not made due to the risk of side effects.

Central hypothyroidism was defined as inappropriately low or normal or even high serum TSH levels (normal range -  $0.4\text{-}5.5 \text{ mIU} / \text{mL}$ ) associated with a serum-free thyroxine level  $<0.77 \text{ ng} / 100\text{mL}$ . Primary hypothyroidism was defined as a serum TSH level  $> 5.5\text{mIU} / \text{mL}$  with a serum-free thyroxine level within or below this range ( $0.77\text{-}2.19\text{ng} / 100\text{mL}$ ). Adrenal insufficiency was defined as the basal cortisol value below  $3 \mu\text{g} / 100\text{mL}$ .

Early puberty and its variants were defined as: laboratory evidence of LH baseline elevation  $\geq 0.3 \text{ mIU} / \text{mL}$  associated or not with increased breast volume in girls or increased testicular volume in boys.

Early puberty and its variants were defined as: laboratory evidence of LH baseline elevation  $\geq 0.3$  mIU / mL associated or not with increased breast volume in girls or increased testicular volume in boys. Early pubarche was defined as a puberty variant characterized by the presence of pubic hair in girls under 8 years old and in boys under 9 years old. Premature adrenarche was defined as the elevation of SDHEA levels  $> 40$   $\mu\text{g} / \text{dL}$  before 8 years for boys and girls. Isolated premature thelarche was defined as unilateral or bilateral isolated breast development, without the development of other sexual characteristics before 8 years of age and the appearance of pubic hair.

The definition of children born small for gestational age (SGA) was birth weight  $<90\%$  of newborns of the same gestational age (below the 10th percentile). We used the World Health Organization (WHO) Anthro version 3.2.2 tool to calculate the head circumference z-score, weight, length, and BMI. Ophthalmologic evaluations were performed by ophthalmologists of the Altino Ventura Foundation. The optic nerve was also assessed by magnetic resonance imaging.

All data were collected and revised and then entered. The data entry mask was created in EPI INFO version 7.2.3.0 with data entry performed by double entry. After typing the questionnaires, to check typos was used to check and validate feature and, when necessary, the relevant corrections were made. The analysis was performed using the STATA SE version 14.2 statistical package.

### 3. Results

Of the 39 children evaluated, 97% had severe microcephaly. Endocrine dysfunction was found in 30 children, 53% of whom were female. The biological and anthropometric characteristics of children with SZC-associated microcephaly are described in Table 1.

There were no reports of hypoglycemia at birth in children with endocrine dysfunction, and only 1 child without endocrine dysfunction had an episode of hypoglycemia at birth by their parent. Nine children had jaundice reported at birth, and eight had endocrine dysfunction. The umbilical hernia was found in 5 children with endocrine dysfunction at the time of consultation, 2 children had hypothyroidism and precocious puberty and 3 children had short stature. Six children with optic nerve hypoplasia were found and all had associated corpus callosum hypoplasia. Of 12 children with short stature, 8 had corpus callosum hypoplasia and

of these 8 children, 3 had associated optic nerve hypoplasia. Optic nerve pallor was described in 5 children with endocrine dysfunction, 4 of whom were obese. Corpus callosum hypoplasia was described on imaging examination of 20 of 21 children with endocrine dysfunction with available imaging examinations. A total of 9 children out of 30 with endocrine dysfunction had no such information available. Seizure crisis was reported in 35 of 39 children, of 4 children who had no seizures, 3 had short stature and 1 child had puberty and precocious puberty. Cryptorchidism was evidenced in 9 of 14 boys with endocrine dysfunction 1 had bilateral orchidopexy in June 2018. Of these 9 children, 5 had bilateral cryptorchidism, 2 only right, and 2 children only left. The average age of the children at the consultation was 41 months.

Epilepsy was observed in 89.74% of the 39 children evaluated, falling to 86.7% when only children with endocrine dysfunction are observed. Parent-reported antiepileptic drugs include Levetiracetam, clobazam, valproic acid, nitrazepam, carbamazepine, oxcarbazepine, topiramate, lamotrigine, and phenobarbital.

Of the 30 children with endocrine dysfunction evaluated, 23 had neurological examination and electroencephalogram. The most observed alteration in the electroencephalogram tracing was the focal epileptiform pattern (41%), followed by the multifocal epileptiform pattern (30.77%) and generalized epileptiform pattern (10%), and only one child showed the classical hypsarrhythmia tracing. Pyramidal release signs were present in all 23 children with endocrine dysfunction and assessed by the neurology group.

Table 1. General characteristics of children with ZikV-associated microcephaly with endocrine dysfunction and without endocrine dysfunction in the city of Recife in 2019

	<b>With Endocrine Dysfunction N=30 N (%) / Média (SD)</b>	<b>No Endocrine Dysfunction N=9 N (%) / Média (SD)</b>
<b>Age (months)</b>	41.66 (±1.29)	41.11 (± 2.26)
<b>Sex (F / M)</b>	16 F/14M (53,3/46,7%)	4F / 5M (44/ 56%)
<b>SGA</b>	13 /26 (50%)	4/7 (57,1%)
<b>Prematurity</b>	5 / 27 (18,5%)	1/9 (11%)
<b>Birth weight</b>		
< 2500	9/28 (32,1%)	2/9 (22,2%)
> 2500	19/28 (67,8%)	7/9 (77,8%)
<b>Report of jaundice at birth</b>	9/30 (30%)	2 (22%)
<b>Reporting hypoglycemia at birth</b>	-	1 (11%)
<b>Umbilical hernia</b>	5/30 (16,6%)	-

<b>Cryptorchidism</b>	9/14 (64,2%)	-
<b>Nystagmus</b>	19 /30(63,3%)	7 (77,7%)
<b>Strabismus</b>	21/22 (95,4%)	5 (71,4%)
<b>HNO / PNO</b>	2/5 (9% / 22,7%)	- / -
<b>Corpus callosum hypoplasia</b>	20 (9* NI) (66,6%)	6 (3 NI) (66,6%)
<b>Seizure seizures</b>	26/30 (86,6%)	9 (100%)
<b>EEG PEF</b>	11/27(40,7%)	5/9 (55,5%)
<b>EEG PEM</b>	9/27(33,3%)	3/9 (33,3%)
<b>EEG PEG</b>	8/27(29,6%)	2/9 (22,2%)
<b>z-score current PC</b>	-5,89 ( $\pm$ 1,84)	-5.41 ( $\pm$ 0.96)
<b>z-score BMI</b>	1,07 ( $\pm$ 2,63)	-1.14 ( $\pm$ 1.94)
<b>z-score length</b>	-1,70 ( $\pm$ 1,26)	-1.11 ( $\pm$ 0.51)
<b>Severe thinness</b>	1(3.3%)	1 (11%)
<b>Thinness</b>	2 (6.6%)	1 (11%)
<b>Eutrophic</b>	13 (43.3%)	6 (66.6%)
<b>Overweight Risk</b>	4 (13.3%)	-
<b>Overweight</b>	4 (13.3%)	1 (11%)
<b>Obesity</b>	6 (20%)	-
<b>TSH</b>	4,22 ( $\pm$ 2,87)	2.98 ( $\pm$ 1.31)
<b>Free T4</b>	1,30 ( $\pm$ 0,19)	1.46 ( $\pm$ .34)
<b>LH</b>	0,19 ( $\pm$ 0,24)	0,1 (0)
<b>Cortisol</b>	8,78 ( $\pm$ 5,30)	8.01 ( $\pm$ 4.02)
<b>SDHEA</b>	19,72 ( $\pm$ 21,01)	9.88 ( $\pm$ 6.88)
<b>IGF-1</b>	181,39 ( $\pm$ 57,62)	172.73 ( $\pm$ 64.68)

SGA: Small for Gestational Age; PC: Head Perimeter; HNO / PNO: Hypoplasia Optic Nerve / Pallor Optic Nerve \* 9 children were not present; BMI: Body Mass Index; NI: Not Informed; EEG: electroencephalogram; PEF: Focal Epileptiform Pattern; PEM: Multifocal Epileptiform Pattern; PEG: Generalized Epileptiform Pattern

There were no reports of hypoglycemia at birth in children with endocrine dysfunction, and only 1 child without endocrine dysfunction reported an episode of hypoglycemia at birth by their parent. Nine children had jaundice reported at birth, and eight had endocrine dysfunction. The umbilical hernia was found in 5 children with endocrine dysfunction at the time of consultation, 2 children had hypothyroidism and precocious puberty and 3 children had short stature. Six children with optic nerve hypoplasia were found and all had associated corpus callosum hypoplasia. Of 12 children with short stature, 8 had corpus callosum hypoplasia and of these 8 children, 3 had associated optic nerve hypoplasia. Optic nerve pallor was described in 5 children with endocrine dysfunction, 4 of whom were obese. Corpus callosum hypoplasia was described in the imaging exam of 26 of 39 children and 30 children with endocrine dysfunction, 20 had corpus callosum hypoplasia described in the available imaging exams. A

total of 12 children out of 39 had no such information available. Seizure crisis was reported in 35 of 39 children, of 4 children who had no seizures, 3 had short stature and 1 child had puberty and precocious puberty. Cryptorchidism was evidenced in 9 of 19 children evaluated and 1 of 19 had had bilateral orchidopexy in June 2018. Of these 9 children, 5 had bilateral cryptorchidism, 2 only right, and 2 children only left. In this case series, cryptorchidism was evidenced only in boys with endocrine dysfunction and was found in 9 of 14 boys with endocrine dysfunction. The average age of the children at the consultation was 41 months. The endocrine dysfunctions evaluated were short stature, hypothyroidism, obesity, precocious puberty and its variants precocious pubarche, precocious adrenarche, and isolated thelarche. These are described in Table 2.

Table 2. Distribution of endocrine dysfunctions in children with ZikV-associated microcephaly in the city of Recife in 2019

<b>ENDOCRINE DYSFUNCTION</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Precocious puberty / Precocious pubarche /Precocious adrenarche	8	26,67%
Short stature	5	16,67%
Hypothyroidism	2	6,67%
Obesity	3	10%
Precocious puberty + Hypothyroidism	4	13,33%
Precocious puberty + Short stature	3	10%
Short stature + Hypothyroidism	1	3,33%
Short stature + Adrenal insufficiency	1	3,33%
Precocious puberty + Obesity + Short stature	2	6,67%
Precocious puberty + Obesity + Adrenal insufficiency	1	3,33%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

Premature puberty variants were observed in eighteen children with equal distribution between the sexes, but when each variant is analyzed separately, there was a higher predominance of precocious pubarche among girls (eight girls / two boys) and LH elevation (five boys) / one girl), and of these five boys, three were associated with hypothyroidism and the only girl with LH elevation presented pubarche without adrenarche and without

hypothyroidism. Of these six children with elevated baseline LH levels, none had increased testicular or breast volume. Only one girl had increased breast volume and none had reported genital bleeding. Among boys, only two had precocious pubarche and none had increased testicular volume. Of the five boys who had increased LH level, two had cryptorchidism. Of the ten children with precocious pubarche, two had adrenarche, one female and one male. Of the eighteen children with early puberty variants, two had pubarche and adrenarche and one had pubarche and LH elevation.

Table 3. Clinical and laboratory characterization of precocious puberty and its variants in children with ZikV-associated microcephaly in the city of Recife in 2019

<b>Precocious puberty and variants</b>	<b>N or Average(N=18)</b>	<b>% ou SD</b>
Age (months)	42	±1,13
Sex F / M	9 / 9	
Precocious Pubarche	10	55,56%
Sex F/M	8 / 2	
Precocious Adrenarche	5	27,77%
Elevation LH $\geq$ 0.3	6	33,33%
Obesity	3	(16,67%)
SGA	7/16	(43,75%)
Prematurity (GI <37 weeks)	3/15	(20%)
TANNER Staging		
M1P1	1	
M1P2	7	
M2P3	1	
G1P1	7	
G1P2	2	
Testicular volume	1ml ( $\pm$ 0)	( $\pm$ 0)
Cryptorchidism	5/9	(55,56%)
Seizure crisis	16	88,89%
Basal LH	0,56	±0,34
SDHEA	60,2	±13,66

SGA: Small for Gestational Age; F: Feminine; M: Male.

#### 4. Discussion

This is the first study aimed at assessing the presence of endocrine dysfunction in children with congenital ZIKV-associated infection. We found endocrine dysfunction, defined based on clinical and laboratory alterations, in 30 of 39 children evaluated with suspected endocrinopathy, showing puberty disorders with variants of early puberty; hypothyroidism; short stature and obesity as the most frequent endocrine dysfunction.

These dysfunctions occurred alone in 60% of children with ZIKV-related microcephaly and combined in 40%. Among these combinations, precocious puberty with hypothyroidism was the most frequent dysfunctions representing one third, followed by precocious puberty with short stature in 25% of cases and precocious puberty, short stature and obesity in 16%. These findings suggest that endocrine manifestations may be part of the spectrum of this new syndrome and may appear later, warning of the need for early diagnosis.

About 96.67% of children with endocrine dysfunction had severe microcephaly. Because the brain regulates neuroendocrine activities and ZIKV has a characteristic neurotropism (5,6,7), the presence of these endocrine dysfunctions suggests that ZIKV may affect the hypothalamus-pituitary axis. Studies in this area are necessary for a better understanding of the pathophysiology.

Manifestations such as strabismus, nystagmus, corpus callosum hypoplasia, and seizures were frequent among children with endocrine dysfunction suggesting that certain neurological lesions may imply functional alterations in the hypothalamus-pituitary axis (8,9,10,11). Of the twenty children with corpus callosum hypoplasia and endocrine dysfunction, six also had optic nerve hypoplasia and/or pallor which reinforces that brain abnormalities and ocular abnormalities may be accompanied by hypothalamus-pituitary axis dysfunction as described in the condition of septal-optic dysplasia. (12). These patients should be carefully evaluated for hypopituitarism and subsequently monitored for this condition.

The only child with moderate microcephaly had a variant of precocious puberty - precocious pubarche - this dysfunction being the most frequently found. Changes compatible with variants of precocious puberty (precocious pubarche, precocious adrenarche, and elevation of baseline LH levels) were observed in 18 children, 10 of whom had pubarche.

In our series, we observed puberty events with very early pubarche, and in this specific group, there was a predominance in females, as described in the literature (13,14,15). However, as this is a case series of children referred for endocrinological evaluation, we cannot rule out the possibility of selection bias.

Of the ten children who had pubarche, only two had adrenarche and only one had baseline LH elevation without thelarche. Premature drainage is the most frequent cause of early pubarche (13,14). However, in our series of children with ZIKV-associated microcephaly, these (apparently non-synchronous) pubertal events appear to have independent control of adrenal and

gonadal steroid secretion, suggesting that there may be another neuroendocrine mechanism that regulates activation and / or inhibition of these events. Premature and early pubarche usually have a benign, non-progressive course and long-term follow-up is needed to clarify the behavior of these puberty disorders in children with ZikV-associated microcephaly.

Of the six children who had increased baseline LH levels, none of them showed increased breast or testicular volume. There appear to be other factors that fine-tune the hypothalamus-pituitary-gonadal axis with a stimulatory role in LH release and this is biologically inactive and unrecognized by gonadal receptors. Further investigation is needed.

Of the eighteen children with precocious puberty variants, ten had corpus callosum hypoplasia, and of these ten only three had pituitary alteration with increased volume, suggesting that a normal pituitary resonance image does not rule out the possibility of hypothalamus axis dysfunction. -hypophyseal. A study in children with nerve hypoplasia without ZikV-related infection reported that early puberty was more frequent with absent pellucid septum but structurally normal pituitary, suggesting that the lesion that activated the hypothalamic-pituitary-gonadal axis is hypothalamic or brain (16). However, in our study, our results do not suggest activation of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis because children did not present clinical manifestation with increased breast volume and / or testicular volume as expected in central precocious puberty.

Of the five children with early adrenarche, four were born SGA and two were short, probably because they did not catch up. The progressive increase in serum SDHEA concentrations, characteristic of early adrenarche, usually promotes bone age advancement with linear growth (14,15,17,18). SGA-born children have a particular pattern of bone growth and maturation, revealing a link between adrenal and fetal growth (19).

Half of the children with endocrine dysfunction were classified as SGA at birth. In the case-control study to verify the association between microcephaly and congenital ZIKV-related infection, by Araújo et al. reported that 84% of children with microcephaly were born with SGA (20). Therefore, it is observed that SGA birth is a frequent finding in children with ZIKV microcephaly, and may be associated with impaired placental function by ZikV (21).

The mean age of ZIKV for assessing these children with microcephaly and short stature was 41.5 months. Of the thirteen SGA infants, 77% achieved catch up, similar to that described in the literature, which shows that 85-90% of SGA infants show spontaneous recovery growth,

usually in the first year after birth (22,23). SGA-born children may continue to have short stature (23). The current short stature in children with ZikV-related microcephaly may be due to their failure to catch up or to some endocrine dysfunction due to embryonic infection with GH / IGF axis abnormality. Long term follow-up is required.

We found short stature in 30% of the children in our series, but without laboratory confirmation of GH deficiency. The diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) is not simple. Despite the lack of laboratory confirmation, besides reports of stimulus tests for growth hormone (GH) evaluation to have poor reproducibility (24), children with ZikV-related microcephaly have anthropometric parameters and brain malformations and cannot be excluded from axis abnormalities. GH / IGF and/or partial GH deficiency.

Of the twelve children with short stature and severe ZIKV-related microcephaly, two were underweight and none were born SGA. Growth retardation is most often associated with protein-calorie malnutrition (25,26), which was not observed in these children. In addition to eating practices, postnatal growth is influenced by environmental factors and the genetic potential reflected by parental height (26), which is a limiting factor in our assessment because we do not have this data.

Cryptorchidism was evidenced in nine of nineteen boys in our series, without urogenital anatomical abnormalities and all had clinical and laboratory manifestation of endocrine dysfunction. The etiology of cryptorchidism remains unknown, but it is presumed to be multifactorial, including hormonal due to failure of the action of androgens under the control of the hypothalamus-pituitary axis (27,28). Of the nine boys with cryptorchidism, six were born SGA. Cryptorchidism is associated with birth SGA which may also be related to placental insufficiency (29,30).

Studies show a possible sexual transmission, with ZIKV, detected in the testicles (31,32). This tissue tropism with viral persistence in the testicular tissue may also be implicated in the pathogenesis of this higher incidence of cryptorchidism in this group of children with ZikV-related microcephaly. Cryptorchidism may, therefore, result when one or more factors involved are malfunctioning, and attention should be paid to association with hypothalamic-pituitary-gonadal axis dysfunction.

Of the 39 children in our series, hypothyroidism was evidenced in seven as indicated by elevated serum TSH and free T4 concentrations within the normal range, characterizing a

primary thyroid disease. All mothers of children with hypothyroidism reported that neonatal screening for congenital hypothyroidism was normal. Viral infections are cited as one of the factors involved in autoimmune thyroid disease (33), as well as congenital rubella syndrome that was associated with autoimmune diseases, such as hypothyroidism (34), which manifested years after congenital infection (35). Our findings may suggest that ZikV is implicated as yet another viral agent responsible for triggering thyroid dysfunction, and further studies are needed to understand its potential effects.

Of the seven children with hypothyroidism, four had precocious puberty (three boys had LH elevation, one girl had pubarche). Although hypothyroidism usually causes delayed puberty, sporadic cases can occur with early puberty, which is called Van Wyk-Grumbach syndrome and can be explained by elevated TSH that can act directly on the FSH receptor to mediate early puberty (36,37,38). Another child with hypothyroidism was associated with short stature, and hypothyroidism may be the cause of this child's short stature.

About 86% of the children with microcephaly evaluated in the present study used antiepileptic drugs (AEDs), which is a limiting factor in our assessment because they have endocrine side effects. The AEDs these children use include Levetiracetam, clobazam, valproic acid, nitrazepam, carbamazepine, oxcarbazepine, topiramate, lamotrigine, and phenobarbital. AEDs may affect thyroid function (39,40,41). Phenobarbital, carbamazepine, and valproate are more likely to cause such side effects. Valproate may cause weight gain, and may also lead to androgenization with increased serum testosterone concentrations and menstrual disorders (39,42,43).

Among the endocrine dysfunctions found in children with ZIKV-associated microcephaly are early adrenarche and pubarche, short stature, obesity, hypothyroidism, and cryptorchidism. We cannot yet say that these manifestations express central activation of the hypothalamus-pituitary-gonad axis. As already explained above, hypothyroidism was characterized as primary thyroid disease. The finding of short stature does not appear to be due to GH deficiency, although we cannot definitively exclude GH / IGF axis dysfunction. Also based on the assessment performed so far, it is not possible to affirm or rule out the possibility of pubertal events being associated with a central cause. Despite the presence of severe microcephaly with midline brain malformations, associated or not with optic nerve changes, it was not possible to attribute the endocrine dysfunctions found to the hypothalamus-pituitary axis involvement. Half of the children in this sample were born SGA, a component of congenital

Zika syndrome, and the vast majority use anticonvulsant drugs, which are risk factors for some of these disorders. Nor can we rule out the direct action of ZikV affecting the tissues responsible for the functioning of the endocrine system.

Despite the small number of cases, this series of 39 children is relevant because they are new manifestations without previous descriptions. Another limitation was selection bias since children were referred for endocrine evaluation because they showed evidence of endocrinological manifestation; however, children without evident manifestations may not be evaluated, leading to underdiagnosed cases and their consequences in delaying treatment. Laboratory evaluation is another limitation because it was performed only basal hormone dosage because the research was not in the scope of this research provocative tests, as well as other tests deemed necessary for better evaluation of endocrine dysfunctions found. A cohort study is needed to enable further investigation and the natural history of this new syndrome.

## 5. Conclusion

We conclude that endocrine dysfunction may be another manifestation in these children with microcephaly and other congenital central nervous system related to ZikV. Like other viral infections, ZikV can be considered a new factor involved in endocrine dysfunction. Among the most frequent - and clinically important - manifestations of puberty dysfunction, thyroid disease, growth impairment and weight. Careful monitoring of these children with ZikV-related microcephaly will allow a better understanding of the mechanisms involved in these endocrine dysfunctions.

## REFERENCES

1. White MK, Wollebo HS, David Beckham J, Tyler KL, Khalili K. **Zika virus: An emergent neuropathological agent.** Ann Neurol. 2016 Oct;80(4):479-89
2. Dick GW. **Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties.** Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952 Sep;46(5):521-34.
3. Bell TM, Field EJ, Narang HK. **Zika virus infection of the central nervous system of mice.** Arch Gesamte Virusforsch. 1971;35(2):183-93.
4. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Fabjan Vodusek V, et al. 2016. **Zika virus associated with microcephaly.** N Engl J Med 374: 951–958.

5. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Vapalahti S. **Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities.** *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2142-51.
6. Wu J, Huang DY, Ma JT, Ma YH, Hu YF. **Available Evidence of Association between Zika Virus and Microcephaly.** *Chin Med J (Engl).* 2016 Oct 5;129(19):2347-56.
7. Cemeroglu AP, Coulas T, Kleis L. **Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study.** *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Sep;28(9-10):1057-63.
8. Khaper T, Bunge M, Clark I, Rafay MF, et al. **Increasing incidence of optic nerve hypoplasia/septo-optic dysplasia spectrum: Geographic clustering in Northern Canada.** *Paediatr Child Health.* 2017 Nov;22(8):445-453.
9. Fard MA, Wu-Chen WY, Man BL, Miller NR. **Septo-optic dysplasia.** *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010 Sep;8(1):18-24.
10. Cerbone M, Dattani MT. **Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency.** *Growth Horm IGF Res.* 2017 Dec; 37:19-25.
11. KOIZUMI M, IDA S, SHOJI Y, ETANI Y, HATSUKAWA Y, OKAMOTO N. **Endocrine Status of patients with septo-optic dysplasia: fourteen Japanese cases.** *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(2):89-98.
12. Cavarzere P, Mauro M, Antoniazzi F, et al. **Children with premature pubarche: is an altered neonatal 17-Ohp screening test a predictive factor?** *Ital J Pediatr.* 2018 Jan 16;44(1):10.
13. Sancho Rodríguez ML, Bueno Lozano G, Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A. **Natural progression of premature pubarche and underlying diseases.** *An Pediatr (Barc).* 2018 Oct;89(4):238-245.
14. Liimatta J, Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J. **Trajectories of Growth and Serum DHEAS and IGF-1 Concentrations in Girls With a History of Premature Adrenarche: Attenuation of the Phenotype by Adulthood.** *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 10; 9:375
15. Birkebaek NH, Patel L, Wright NB, Clayton PE. **Endocrine Status In patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis On Magnetic resonance imaging.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5281-6.
16. Wierman ME, Beardsworth DE, Crawford JD, Crowley WF Jr, et al. **Adrenarche and skeletal maturation during luteinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche.** *J Clin Invest.* 1986 Jan;77(1):121-6.

17. Petraitiienė I, Valūnienė M, Albertsson-Wikland K, Verkauskienė R. **Adrenal Function in Adolescence is Related to Intrauterine and Postnatal Growth.** *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 20;55(5).
18. Francois I, de Zegher F. **Adrenarche and fetal growth.** *Pediatr Res*. 1997 Mar; 41(3):440-2.
19. de Araújo TVB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Rodrigues LC, et al. **Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study.** *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):328-336.
20. Noronha Ld, Zanluca C, Azevedo ML, Luz KG, Santos CN. **Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism.** *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 May;111(5):287-93.
21. Zanelli SA, Rogol AD. **Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy.** *Growth Horm IGF Res*. 2018 Feb 38:8-13.
22. Cho WK, Suh BK. **Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age.** *Korean J Pediatr*. 2016 Jan;59(1):1-7.
23. Radetti G et al. **Pegvisomant-primed growth hormone (GH) stimulation test is useful in identifying true GHdeficient children.** *Hormones (Athens)*. 2017 Jul;16(3):291-296.
24. Imdad A, Bhutta ZA. **Global micronutrient deficiencies in childhood and impact on growth and survival: challenges and opportunities.** *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2012; 70:1-10.
25. Haschke F, Binder C, Huber-Dang IM, Haiden N. **Early–Life Nutrition, Growth trajectories, and Long-Term Outcome.** *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2019; 90:107-120.
26. Abaci A, Çatlı G, Anik A and Böber E. **Epidemiology, Classification and Management of Undescended Testes: Does Medication Have Value in its Treatment?.** *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013 Jun; 5(2): 65–72.
27. Husmann DA, Levy JB. **Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend.** *Urology*. 1995 Aug;46(2):267-76.
28. F. **On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility.** *Basic Clin Androl*. 2017; 27: 21.
29. Barthold JS, Wintner A, Hagerty JA, Rogers KJ, Hossain MJ. **Cryptorchidism in Boys With Cerebral Palsy Is Associated With the Severity of Disease and With Co-Occurrence of Other Congenital Anomalies.** *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Apr 16;9:151.

30. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. **Potential sexual transmission of Zika virus.** Emerg Infect Dis. 2015 Feb;21(2):359-61.
31. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Tesh RB, et al. **Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA.** Emerg Infect Dis. 2011 May;17(5):880-2.
32. Desailoud R, Hober D. **Viruses and thyroiditis: an update.** Virol J. 2009 Jan 12; 6:5.
33. Clarke WL, Shaver KA, Bright GM, Rogol AD, Nance WE. **Autoimmunity In Congenital rubella syndrome.** J Pediatr. 1984 Mar;104(3):370-3.
34. Rabinowe SL, George KL, Loughlin R, Soeldner JS, Eisenbarth GS. **Congenital rubella Monoclonal antibody-defined T cell Abnormalities in young adults.** Am J Med. 1986 Nov;81(5):779-82.
35. Sperling, Mark A. Endocrinologia Pediátrica. Seção III. Cap 10. Rosenfeld RG et al. Distúrbios da secreção e ação do hormônio de crescimento/fator de crescimento insulina-símile, 248-343 - 4ª Ed. 2015 Elsevier
36. Biswas M, Sinha MK, Das MK, Sarkar S. **Van Wyk-Grumbach syndrome with hemangioma in an infant.** J Pediatr Endocrinol Metab. 2018 Sep 25;31(9):1057-1060.
37. Reddy P, Tiwari K, Kulkarni A, Parikh K, Khubchandani R. **Van Wyk Grumbach Syndrome: A Rare Consequence of Hypothyroidism.** Indian J Pediatr. 2018 Nov;85(11):1028-1030.
38. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Tauboll E. **Interactions between antiepileptic drugs and hormones. Seizure.** 2015 May;28:12-7.
39. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, Isojärvi JI. **Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication.** Epilepsia. 2004 Mar;45(3):197-203.
40. Kim SH, Chung HR, Kim SH, Hwang H and et al. **Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy.** Neuropediatrics. 2012 Jun;43(3):135-9.
41. Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, Belcastro V and et al. **Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions.** Curr Drug Metab. 2016;17(6):573-81.
42. Verrotti A, D'egidio C, Mohn A, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. **Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS.** Epilepsia. 2011 Feb;52(2):199-211.

## ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO COMPLEXO HOSPITALAR HUOC/PROCAPE

COMPLEXO HOSPITALAR  
HUOC/PROCAPE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Coorte clínica de crianças com manifestações associadas à infecção congênita pelo vírus Zika em Pernambuco com ou sem microcefalia.

**Pesquisador:** Democrito de Barros Miranda Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 52803316.8.0000.5192

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE CIENCIAS MEDICAS DE PERNAMBUCO

**Patrocinador Principal:** ORGANIZACAO PAN-AMERICANA DA SAUDE/ORGANIZACAO MUNDIAL DA SAUDE - OPAS/OMS  
Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.543.584

#### Apresentação do Projeto:

Os grupos de expostos serão compostos por crianças nascidas com microcefalia definida como: perímetro cefálico (PC) 32cm para aqueles

nascidos com 37 a 42 semanas de idade gestacional (IG) ou PC percentil 3 (2 desvios padrão) na curva de crescimento de Fenton e com

alterações tomográficas compatíveis com infecção congênita do SNC;

Trata-se de projeto com temática sobre :entre agosto e outubro de 2015 o Ministério da Saúde do Brasil identificou um aumento notável de casos de microcefalia inicialmente no estado de Pernambuco, região Nordeste do Brasil. Até o dia 28 de novembro de 2015, já haviam sido notificados 1.248 casos suspeitos de microcefalia em 311 municípios de 14 unidades federais brasileiras. O maior número de casos foi registrado em Pernambuco com identificação de 648 casos suspeitos de microcefalia a partir de do início de 2015, seguido dos estados de Paraíba (248 casos) e Rio Grande do Norte (79 casos). No dia 10 de novembro 2015 o Ministério da Saúde decretou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional para dar maior agilidade às investigações. No final de novembro um grupo de pesquisadores da Universidade de Pernambuco, Universidade Federal de Pernambuco e do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães-Fiocruz-PE formou o grupo MERG (Microcephaly Epidemic Research Group), para, juntamente com

**Endereço:** Rua Amóbio Marques, 310

**Bairro:** Santo Amaro

**CEP:** 50.100-130

**UF:** PE **Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)3184-1271

**Fax:** (81)3184-1271

**E-mail:** cep\_huoc.procape@upe.br

## COMPLEXO HOSPITALAR HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 3.543.584

pesquisadores e profissionais da assistência de diversas unidades hospitalares e com apoio do Ministério da Saúde e de Secretarias do Estado de Pernambuco e do Município de Recife, formular e desenvolver projetos de pesquisa relacionados a este tema. crianças nascidas de mulheres infectadas, sem microcefalia, mas com outras anormalidades, incluindo as crianças classificadas como borderline, com PC entre 32 e 33, e com calcificações no SNC detectados pela USG-TF basal; crianças nascidas de mulheres infectadas, mas aparentemente normais, incluindo aquelas consideradas borderline, com PC entre 32 e 33cm, sem alterações no SNC na USG-TF basal.

O grupo de comparação, não exposto será composto por crianças nascidas de mulheres não infectadas Os grupos de expostos serão compostos por crianças nascidas com microcefalia definida como: perímetro cefálico (PC) 32cm para aqueles nascidos com 37 a 42 semanas de idade gestacional (IG) ou PC percentil 3 (2 desvios padrão) na curva de crescimento de Fenton e com alterações tomográficas compatíveis com infecção congênita do SNC; crianças nascidas de mulheres infectadas, sem microcefalia, mas com outras anormalidades, incluindo as crianças classificadas como borderline, com PC entre 32 e 33, e com calcificações no SNC detectados pela USG-TF basal; crianças nascidas de mulheres infectadas, mas aparentemente normais, incluindo aquelas consideradas borderline, com PC entre 32 e 33cm, sem alterações no SNC na USG-TF basal. crianças nascidas de mulheres infectadas, sem microcefalia, mas com outras anormalidades, incluindo as crianças classificadas como borderline, com PC entre 32 e 33, e com calcificações no SNC detectados pela USG-TF basal; crianças nascidas de mulheres infectadas, mas aparentemente normais, incluindo aquelas consideradas borderline, com PC entre 32 e 33cm, sem alterações no SNC na USG-TF basal. O grupo de comparação, não exposto será composto por crianças nascidas de mulheres não infectadas.

### Objetivo da Pesquisa:

#### Objetivo Primário:

Explorar o risco e o espectro da Síndrome de Zika Congênita (SZC) nas manifestações ao nascimento e nos primeiros quatro anos de vida, incluindo mortalidade fetal e no período de acompanhamento; descrever a evolução clínica, neuropsicomotora e complicações associadas à SZC.

#### Objetivo Secundário:

1. Caracterizar o espectro clínico e o crescimento e desenvolvimento neurocognitivo, motor, sensorial e odontológico em quatro grupos de crianças: Nascidas com microcefalia na epidemia observada em Pernambuco a partir de agosto 2015; Nascidas de mulheres infectadas, sem

Endereço: Rua Amóbio Marques, 310  
 Bairro: Santo Amaro CEP: 50.100-130  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)3184-1271 Fax: (81)3184-1271 E-mail: cep\_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR  
HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 3.543.584

- microcefalia,mas com outras anormalidades; Nascidas de mulheres infectadas, mas aparentemente normais; Nascidas de mulheres não infectadas (grupo de comparação, não exposto)
2. . Verificar a associação das características biológicas ao nascer (em especial o tamanho do perímetro cefálico) com o neurodesenvolvimento;
  3. . Caracterizar o espectro dismorfológico da síndrome congênita do Zika;
  4. . Estimar a prevalência e caracterizar os tipos de epilepsia nos primeiros 48 meses de vida, como complicação da SZC;
  5. . Caracterizar as desordens do sistema visual e outras complicações nas crianças, como parte das manifestações da SZC;
  6. . Caracterizar as alterações fonoaudiológicas relacionadas à audição, linguagem,motricidade oral e deglutição nas crianças, como parte das manifestações da SZC;
  7. Caracterizar as alterações odontológicas como parte das manifestações da SZC;
  8. Descrever o espectro de alterações de imagens radiológicas do Sistema Nervoso Central de crianças, como parte das manifestações da SZC;
  9. Estimar a letalidade nos diferentes grupos de crianças durante o seguimento;10. Investigar disfunção endócrina como parte das manifestações da SZC;
  10. Investigar a disfunção endócrina como parte das manifestações da SZC.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

A maioria dos exames e procedimentos de investigação está em alinhamento com o Protocolo Clínico e Epidemiológico Microcefalia da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES), elaborado em conjunto com os especialistas principais hospitalares de referência para atendimento de microcefalia e instituído na rotina de atendimento de rotina das crianças. Procedimentos invasivos nos recém-nascidos (RN) e crianças serão evitados ou minimizados pela adoção de estratégias como coleta de sangue de cordão umbilical no momento do parto. Na investigação das alterações do SNC será utilizado o método que exponha o RN ao menor risco possível, considerando a indicação clínica como prioridade. Assim, para a escolha do método exame de imagem do sistema nervoso central, a equipe de pesquisa, juntamente com os especialistas, optou pela TC por

Endereço: Rua Amóbio Marques, 310  
 Bairro: Santo Amaro CEP: 50.100-130  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)3184-1271 Fax: (81)3184-1271 E-mail: cep\_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR  
HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 3.543.584

ser mais rápida e de mais fácil execução, em relação à RNM e esta indicação não é por motivo de pesquisa e sim para a assistência aos casos.

Para os casos, assumiu-se que o risco de exposição à radiação inerente a este exame é suplantado pelos potenciais benefícios advindos da correta avaliação inicial dos RN, considerando o fato de tratar-se de uma nova síndrome clínica e a necessidade de um exame de imagem para diagnosticar as malformações, avaliar o grau de comprometimento e a ocorrência de suposta infecção do SNC, geralmente sinalizada pela presença de calcificações. Para não expor os controles ao exame de TC, a imagem do SNC para esta população será obtida com USG-TF, que embora não seja o método de escolha para investigar calcificações no SNC de RN, é considerada uma alternativa adequada, de baixo risco e sem exposição à radiação. No final do período de acompanhamento dos casos será realizada uma RNM, considerando a necessidade de avaliar a conformação do SNC das crianças com microcefalia congênita no momento em que, nas crianças normais, ocorre o final do processo de mielinização. Mesmo considerando os potenciais riscos do procedimento e a necessidade de sedação dessas crianças para sua realização, este risco é inferior àquele observado entre RNs e está justificado pelo potencial benefício que as informações advindas do exame de imagem possam trazer para a avaliação do prognóstico e para o acompanhamento dessas crianças. O exame do líquido tem sido também indicado pelos médicos que acompanham os RN com microcefalia e está no protocolo da SES-PE para assistência aos casos, como parte da investigação diagnóstica e o mesmo procedimento de coleta laboratorial atenderá as necessidades de obtenção de material para pesquisa. Trata-se de um procedimento com potencial risco de acidente com lesão de estruturas no SNC, embora este risco seja baixo, quando o procedimento é executado por especialista experiente. O protocolo de pesquisa prevê a contratação de profissional habilitado e experiente para todas as coletas de líquido, que atenderão também as demandas da equipe assistencial. O eletroencefalograma (EEG) foi acrescentado ao protocolo de investigação basal do RN pela equipe de pesquisa, por sugestão dos neuropediatras envolvidos na assistência aos casos, para avaliar a atividade elétrica do cérebro, e

Endereço: Rua Amóbio Marques, 310  
 Bairro: Santo Amaro CEP: 50.100-130  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)3184-1271 Fax: (81)3184-1271 E-mail: cep\_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR  
HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 3.543.584

para investigar a presença de focos epileptogênicos em outros momentos do seguimento da coorte. O exame será realizado com a criança preferencialmente naturalmente adormecida e, apenas excepcionalmente, com sedação, caso necessário. Nessas situações haverá assistência especializada a fim de minimizar os riscos de depressão inerentes ao procedimento, embora estes sejam baixos.

**Benefícios:**

Todos os exames fornecerão informações úteis para orientar o seguimento clínico das crianças. As reavaliações dessas crianças no seguimento da coorte inclui consultas com especialistas que são importantes na tomada de decisões clínicas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma emenda com a seguinte justificativa: Estamos informando que a pesquisadora Andreia Veras Gonçalves está em nossa equipe de pesquisa e ficou responsável pelo objetivo secundário: 10. Investigar disfunção endócrina como parte das manifestações da SZC

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Emenda não oferece óbice ético, e encontra-se em conformidade com a Resolução 466/12.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda aprovada em conformidade com a Resolução 466/12, não havendo nenhum impedimento ético, devendo o pesquisador enviar à Plataforma Brasil, relatório final após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados .

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda aprovada em conformidade com a Resolução 466/12, não havendo nenhum impedimento ético, devendo o pesquisador enviar à Plataforma Brasil, relatório final após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados .

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_140721_8_E2.pdf	30/08/2019 08:54:33		Aceito
Declaração de Pesquisadores	lattescamila.pdf	02/08/2019 11:15:40	Democrito de Barros Miranda	Aceito

Endereço: Rua Amóbio Marques, 310  
 Bairro: Santo Amaro CEP: 50.100-130  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)3184-1271 Fax: (81)3184-1271 E-mail: cep\_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR  
HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 3.543.584

Declaração de Pesquisadores	lattescamila.pdf	02/08/2019 11:15:40	Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	lattesliana.pdf	02/08/2019 11:15:14	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Folha de Rosto	folha_democrito_07_10.pdf	07/10/2016 17:34:19	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Novo_Coorte_Criancas_SZC.doc	07/10/2016 17:16:38	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Outros	Emenda_Projeto_CEP_i.doc	30/09/2016 15:34:39	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Coorte_de_SZC_Modificado_CEP_set_.doc	30/09/2016 15:06:43	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Novo_Coorte_Criancas_ao_exp_ostas_cep_i.doc	30/09/2016 15:02:09	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Outros	INVOICE_Modelo.PDF	23/02/2016 11:22:47	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Outros	Respostas_pendencias_CEP.jpg	22/02/2016 16:55:39	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Coorte_de_microcefalia_revisado.doc	22/02/2016 16:36:59	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Lavite.jpg	22/02/2016 16:29:02	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Lacen.jpg	22/02/2016 16:27:00	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECoorteMicroCasos.doc	22/02/2016 16:25:04	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECoorteMicroControles.doc	22/02/2016 16:23:54	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Declaração do Patrocinador	AnuenciaHUOC.pdf	03/02/2016 11:48:27	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito

Endereço: Rua Amóbio Marques, 310  
 Bairro: Santo Amaro CEP: 50.100-130  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)3184-1271 Fax: (81)3184-1271 E-mail: cep\_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR  
HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 3.543.584

Declaração de Pesquisadores	CONFIDENCIALIDADE.docx	28/01/2016 12:19:05	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	questionario.docx	28/01/2016 11:58:45	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizaaoasetor.pdf	28/01/2016 11:42:24	Democrito de Barros Miranda Filho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 30 de Agosto de 2019

---

**Assinado por:**  
**Magaly Bushatsky**  
**(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Amóbio Marques, 310  
 Bairro: Santo Amaro CEP: 50.100-130  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)3184-1271 Fax: (81)3184-1271 E-mail: cep\_huoc.procape@upe.br