

Imara Correia de Queiroz Barbosa

Avaliação cardíaca utilizando eletrocardiograma, ecocardiograma e biomarcadores em crianças portadoras da síndrome da Zika congênita, com disfunção neurológica avançada

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e à Universidade Federal da Paraíba no âmbito do Projeto de Doutorado Interinstitucional - DINTER para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Vera Maria Cury Salemi

Coorientadora: Profa. Dra. Adriana Suely de Oliveira Melo

São Paulo

2023

Imara Correia de Queiroz Barbosa

Avaliação cardíaca utilizando eletrocardiograma, ecocardiograma e biomarcadores em crianças portadoras da síndrome da Zika congênita, com disfunção neurológica avançada

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e à Universidade Federal da Paraíba no âmbito do Projeto de Doutorado Interinstitucional - DINTER para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Vera Maria Cury Salemi

Coorientadora: Profa. Dra. Adriana Suely de Oliveira Melo

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Barbosa, Imara Correia de Queiroz
Avaliação cardíaca utilizando eletrocardiograma,
ecocardiograma e biomarcadores em crianças portadoras
da síndrome da Zika congênita, com disfunção
neurológica avançada / Imara Correia de Queiroz
Barbosa. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Universidade Federal da Paraíba
Projeto de Doutorado Interinstitucional - DINTER em
Cardiologia.
Orientadora: Vera Maria Cury Salemi.
Coorientadora: Adriana Suely de Oliveira Melo.

Descritores: 1.Zika vírus 2.Síndrome da Zika
congênita 3.Microcefalia 4.Disfunção cardíaca 5.Aedes
6.Flavivírus

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Josemar e Socorro**, a quem devo tudo, meus exemplos de vida.

Ao meu marido, **Alex**, meu amor e maior incentivador.

Aos meus irmãos, **Juliana, Josemar e Mariana**, meus grandes companheiros de jornada.

Aos meus sobrinhos, **Rafael, Isadora, Heitor e Miguel**, que me fazem querer melhorar e ser exemplo.

Aos meus enteados, **Bruno e Felipe**, pelo carinho e cumplicidade.

Aos meus netos, **Pedro e Lucas**, que me apresentaram um amor que eu não conhecia.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me inspira, ilumina e cuida do meu caminho.

À minha orientadora e agora amiga, Dra. Vera Salemi, por ter acreditado em mim desde o primeiro contato e caminhado junto comigo durante todas as fases desta tese. Seus ensinamentos e sua presença foram fundamentais.

À minha coorientadora, Dra. Adriana Melo, por não só me acolher no IPESQ, mas também me apoiar neste caminho.

À Dra. Ludmilla Hajar e ao Dr. Marcelo Queiroga, por terem trazido para a Paraíba (UFPB) a oportunidade de termos um DINTER com a USP, proporcionando a realização de um sonho.

Ao Dr. Marcelo Tavares, amigo que assumiu a missão de coordenar este DINTER, tornando possível a sua realização. Sua capacidade de fazer tudo com maestria é um exemplo para mim. Sua amizade é um grande presente deste doutorado.

Aos professores da minha banca de qualificação, Dr. Fábio Fernandes, Dra. Viviane Hotta e Dr. Henry Abensur, pelas sugestões valiosas para otimização da tese.

À Luizabel Gomes, minha aluna da iniciação científica, pela dedicação, ajuda e alegria durante a realização da pesquisa. Sua carreira médica será brilhante; estarei aqui acompanhando e vibrando pelas suas conquistas.

Aos amigos Israel Feitosa e Fábio Botelho, por contribuírem na realização da pesquisa.

Às funcionárias do IPESQ, especialmente Mariana Silva, e aos funcionários da Philips, em especial à Alexandre Bezerra, que tanto me deram suporte na realização da pesquisa.

À André Ramos e aos funcionários do Prosangue, pela forma profissional e atenciosa de lidar com as crianças e suas famílias.

Aos pacientes que participaram do estudo e suas famílias, aprendi muito com vocês.

Aos funcionários da pós-graduação, Sidnei Silva, Mônica Souto, Luana Guedes, Valdecira Ferreira e Neusa Dini, por serem tão dedicados, prestativos e acolhedores. A ajuda de vocês foi fundamental.

Ao Dr. André Teles, amigo que esteve presente desde a ideia do projeto.

À Lais Costa, minha secretária e amiga, pela ajuda e apoio diário.

À amiga Geneceuda Monteiro, que se disponibilizou a revisar a tese.

Aos amigos e companheiros do DINTER UFPB-USP por compartilharem esta jornada comigo e tornarem tudo mais leve.

À Dra. Maisa Colares, amiga que viu mais potencial em mim do que eu mesma e não me deixou desistir de seguir o caminho que eu sonhava.

Aos amigos Dr. Eugênio Albuquerque, Dr. Carlos Antônio Silveira e Dr. José Castillo que me deram apoio e orientação na execução do projeto.

Aos meus alunos da Universidade Federal de Campina Grande, que me estimulam a crescer e aprender diariamente.

Por fim, agradeço especialmente aos amigos e familiares pela paciência e compreensão neste período de ausência.

“Tenham coragem.

Não tenham medo de sonhar coisas grandes.”

Papa Francisco

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de medicina. Divisão de Bibliotecas e Documentação. *Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Bibliotecas e Documentação, 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de quadros

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	3
1.1. Epidemiologia do vírus Zika	3
1.2. Transmissão e viremia	4
1.3. Diagnóstico e manifestações clínicas	6
1.4. Síndrome da Zika congênita	7
1.5. Paralisia cerebral e alterações da neuroimagem na síndrome da Zika congênita.	11
1.6. Vírus Zika e coração	12
1.7. Ecocardiograma	15
1.8. Biomarcadores de lesão miocárdica	18
2 OBJETIVOS	21
3 MÉTODOS	23
3.1. População e amostra em estudo	23
3.2. Critérios de inclusão	23
3.3. Critérios de exclusão	24
3.4. Exames avaliados	24
3.5. Avaliação da paralisia cerebral	32
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5 RESULTADOS	36
5.1 Dados clínicos e demográficos	36
5.2. Dados ecocardiográficos	37

5.3. Dados eletrocardiográficos	41
5.4. Biomarcadores	42
5.5. Acometimento neurológico	42
6 DISCUSSÃO	45
6.1. Eletrocardiograma e ecocardiograma	45
6.2. Biomarcadores	49
6.3. Dano neurológico	50
6.4. Limitação do estudo	51
6.5. Perspectiva futura	52
7 CONCLUSÃO	54
8 REFERÊNCIAS	56
9 ANEXOS	65

LISTA DE ABREVIATURAS

AD: Átrio direito

AE: Átrio esquerdo

Ao: Raiz da aorta

AMC: Artrogripose múltipla congênita

APD: Artéria pulmonar direita

APE: Artéria pulmonar esquerda

BNP: Peptídeo natriurético tipo B

BRD: Bloqueio de ramo direito

CCI: Coeficiente de correlação intraclasse

CIA: Comunicação interatrial

CIV: Comunicação interventricular

DdVE: Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DsVE: Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

ECG: Eletrocardiograma

FA: Fibrilação atrial

FAC: variação fracional da área

FC: Frequência cardíaca

FE: Fração de ejeção

GC: Grupo controle

GMFCS: Sistema de Classificação da Função Motora Grossa

GZ: Grupo de pacientes com síndrome da Zika congênita

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

IC: Insuficiência cardíaca

IgM: Imunoglobulina M

IPESQ: Instituto de pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto

MAPSE: Excursão sistólica do plano anular mitral

PC: Paralisia cerebral

PCA: Persistência do canal arterial

PpVEd: Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo

PRi: intervalo PR

PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar

QTc: Intervalo QT corrigido para frequência cardíaca.

RM: Ressonância magnética

RNA: Ácido ribonucleico

rRT-PCR: Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase

SC: *Strain* circunferencial

SGL: *Strain* global longitudinal

SIV: Septo interventricular

SIVd: Espessura diastólica do septo interventricular

SNC: Sistema nervoso central

SR: *Strain* radial

STX: Cianotoxina saxitoxina

SZC: Síndrome da Zika congênita

TAP: Tronco da artéria pulmonar

TAPSE: Excursão sistólica do plano anular tricúspide

TC: Tomografia computadorizada

US: Ultrassonografia

VCI: Veia cava inferior

VD: Ventrículo direito

VE: Ventrículo esquerdo

ZIKV: Vírus Zika

LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS E ANEXOS

Lista de figuras

Figura 1: Imagens de ressonância magnética fetal mostrando diferentes graus de acometimento cerebral.	8
Figura 2: Imagens de ressonância magnética fetal e foto de recém-nascido evidenciando artropose em membros inferiores e superiores.	10
Figura 3: Principais manifestações da síndrome da Zika congênita.	10
Figura 4: A imagem A mostra a orientação do <i>strain</i> longitudinal, circunferencial e radial ao longo dos eixos do ventrículo esquerdo. Os painéis laterais mostram curvas típicas de <i>strain</i> longitudinal (B), circunferencial (C) e radial (D).	18
Figura 5: Imagem ecocardiográfica dos cortes apical 4 câmaras (A) e 2 câmaras (B) para obtenção do volume do átrio esquerdo e direito.	25
Figura 6: Imagem ecocardiográfica da medida do TAPSE, realizada no corte apical 4 câmaras.	26
Figura 7: A: Mapa polar de um <i>strain</i> global longitudinal demonstrando o <i>strain</i> em cada segmento.	28
Figura 8: Medida de a excursão sistólica do plano anular mitral nos grupos controle e com síndrome da Zika congênita.	39
Figura 9: Medida da excursão sistólica do plano anular tricúspide nos grupos controle e com síndrome da Zika congênita.	39
Figura 10: Medida de S' do ventrículo direito nos grupos controle e com síndrome da Zika congênita.	40

Lista de tabelas

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos grupos em estudo.	36
Tabela 2: Medidas ecocardiográficas do coração esquerdo	37

Tabela 3: Medidas ecocardiográficas do coração direito	38
---	----

Lista de quadros

Quadro 1: Valores da normalidade dos eventos do eletrocardiograma, por faixa etária, considerando a faixa etária dos nossos pacientes.	30
---	----

Anexos

Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido	65
Anexo 2: Descrição da função motora grossa para crianças entre 2 e 4 anos, de acordo com o sistema de Classificação da Função Motora Grossa.	68
Anexo 3: Descrição da função motora grossa para crianças entre 4 e 6 anos, de acordo com o sistema de Classificação da Função Motora Grossa.	69
Anexo 4: Certificado de apresentação do trabalho no congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia, 2022, em Barcelona, Espanha.	70
Anexo 5: Publicação do resumo do trabalho apresentado no congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia no European Heart Journal. 43. 10.1093/eurheartj/ehac544.2530.	71
Anexo 6: Certificado de apresentação do trabalho no Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular, 2022, São Paulo.	72

RESUMO

Barbosa ICQ. Avaliação cardíaca utilizando eletrocardiograma, ecocardiograma e biomarcadores em crianças portadoras da síndrome da Zika congênita, com disfunção neurológica avançada [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Introdução: A infecção causada pelo vírus Zika durante a gravidez causa microcefalia e dano cerebral no feto, mas o acometimento é sistêmico, com comprometimento muscular difuso, alta frequência de artrogripose e microftalmia, caracterizando a síndrome da Zika congênita (SZC), o comprometimento cardíaco foi pouco avaliado.

Objetivo: Avaliar em crianças acometidas pela SZC com disfunção neurológica avançada a morfologia e a função cardíaca biventricular, utilizando eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma transtorácico (ETT) e dosagem de biomarcadores. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 52 crianças com SZC (GZ) comparadas com 25 crianças saudáveis (GC). Exame clínico, ECG e ETT foi realizado em todos. Além disso dosagem de troponina I e peptídeo natriurético tipo B (BNP), a classificação de paralisia cerebral (PC) e avaliação da neuroimagem foram realizados no GZ.

Resultados: A mediana de idade da população estudada foi 5 anos nos dois grupos, GZ: (3 a 6), GC: (3 a 8), sendo 40,4% (GZ) e 60% (GC) do gênero feminino. A alteração eletrocardiográfica de maior prevalência foi arritmia sinusal, GZ: 9 (17,3%), GC: 4 (16%). NO ETT os parâmetros morfológicos ajustados pelo escore Z foram: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE): GZ: -2,36 [-5,10, 2,63], GC: -1,07 [-3,43, 0,61], $p < 0,001$, diâmetro sistólico do VE: GZ: -1,02 [-4,49, 0,62], GC: -0,06 [-1,98, 2,28], $p < 0,01$, aorta ascendente: GZ: -0,09 [-2,08, 1,60], GC: 0,43 [-1,47, 2,2], $p: 0,021$, diâmetro basal do ventrículo direito (VD): GZ: -2,34 [-4,90, 0,97], GC: -0,96 [-2,21, 0,40], $p < 0,01$, tronco da artéria pulmonar: GZ: -2,13 [-5,99, 0,98], GC: -0,24 [-2,53, 0,59], $p < 0,01$. Fração de ejeção (%): GZ: 65,7, GC: 65,6, $p: 0,968$, índice de volume do átrio esquerdo (ml/m^2): GZ: 13,15 [6,80, 18,00], GC: 18,80 [5,90, 25,30], $p < 0,01$, índice de volume do átrio direito (ml/m^2): GZ: 10,10 [4,90, 15,30], GC: 15,80 [4,10, 24,80], $p < 0,01$. Os achados funcionais ajustados pelo escore Z foram: excursão sistólica do plano anular mitral (MAPSE) lateral: GZ: 0,36 [-2,79, 4,71], GC: 1,79 [-0,93, 4,5], $p: 0,001$, excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE): GZ: -2,43 [-5,47, 5,09], GC: 0,07 [-1,98, 3,64], $p < 0,001$, S' do VD: GZ: 1,20 [3,35, 2,90], GC: -0,20 [-2,15, 1,50], $p: 0,012$. Os parâmetros relacionados à função diastólica foram: Onda A (cm/s): GZ: 64 [24, 134], GC: 52 [26, 94], $p: 0,02$, onda e' septal (cm/s): GZ: 15 [7, 23], GC: 17 [12, 27], $p < 0,01$, onda e' lateral (cm/s): GZ: 11 [7, 19], GC: 12 [9, 15], $p < 0,016$, relação E/e': GZ: 7,52 [4,57, 10,78], GC: 6,41 [4,75, 12,64], $p < 0,01$. As medidas de *strain* não apresentaram diferença entre os grupos. A dosagem de troponina I e BNP foi normal no GZ. O nível V de paralisia cerebral (PC) foi encontrado em 88,6% e calcificação subcortical em 97,22% do GZ. **Conclusão:** Foi encontrado redução das dimensões cardíacas e alteração funcional, considerando o TAPSE, o S' do VD e o MAPSE, nos pacientes com SZC, o que sugere a importância de avaliação e seguimento cardiológico nesse grupo de pacientes.

Palavras-chave: Zika vírus. Síndrome da Zika congênita. Microcefalia. Disfunção cardíaca. Aedes. Flavivírus.

ABSTRACT

Barbosa ICQ. Cardiac evaluation using electrocardiogram, echocardiogram and biomarkers in children with congenital Zika syndrome and advanced neurological dysfunction [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Introduction: The infection caused by the Zika virus during pregnancy causes microcephaly and brain damage in fetus, and the systemic involvement with diffuse muscle impairment, high frequency of arthrogyrosis and microphthalmia, characterizes congenital Zika syndrome (CZS). The cardiac impairment in CZS was rarely evaluated. **Purpose:** To evaluate the morphology and biventricular cardiac function in children with advanced neurological dysfunction affected by SZC, using electrocardiogram (EKG), transthoracic echocardiogram (TTE), and biomarker dosage. **Methods:** This is a cross-sectional study conducted with 52 children with CZS (GZ) compared with 25 healthy children (CG). Clinical evaluation, EKG, and echocardiogram were performed in all of them. Also, troponin I and natriuretic peptide type B (BNP) dosages, the degree of cerebral palsy and neuroimaging findings were performed in GZ. **Results:** The median age of the studied population was 5 years in groups, GZ (3 to 6years), CG (3 to 8years), 40.4% (GZ) and 60% (CG) of female gender. The most prevalent electrocardiographic alteration was sinus arrhythmia, GZ: 9 (17.3%) and CG: 4 (16%). The morphological parameters adjusted for Z score was: left ventricular (LV) end-diastolic diameter in GZ: -2.36 [-5.10, 2.63], CG: -1.07 [-3.43, 0.61], $p < 0.001$; LV end-systolic diameter in GZ: -1.02 [-4.49, 0.62], CG: -0.06 [-1.98, 2.28], $p < 0.01$; ascending aorta in GZ: -0.09 [-2.08, 1.60], CG: 0.43 [-1.47, 2.2], $p = 0.021$; basal diameter of the right ventricle (RV) in GZ: -2.34 [-4.90, 0.97], CG: -0.96 [-2.21, 0.40], $p < 0.01$; pulmonary artery dimension in GZ: -2.13 [-5.99, 0.98], CG: -0.24 [-2.53, 0.59], $p < 0.01$. Ejection fraction (%): GZ: 65.7, CG: 65.6, $p = 0.968$. The left atrium volume index (ml/m^2) was in GZ: 13.15 [6.80, 18.00], CG: 18.80 [5.90, 25.30], $p < 0.01$; right atrium volume index (ml/m^2) in GZ: 10.10 [4.90, 15.30], CG: 15.80 [4.10, 24.80], $p < 0.01$. The functional findings adjusted by the Z-score were: lateral systolic excursion of the mitral annular plane (MAPSE) was in GZ: 0.36 [-2.79, 4.71], CG: 1.79 [-0.93, 4.5], $p = 0.001$; tricuspid annular plane systolic excursion in GZ: -2.43 [-5.47, 5.09], CG: 0.07 [-1.98, 3.64], $p < 0.001$; S' of the RV was in GZ: 1.20 [3.35, 2.90], CG: -0.20 [-2.15, 1.50], $p = 0.0121$. The parameters related to diastolic function were: the peak of late mitral inflow (A wave, cm/s) was in GZ: 64 [24, 134], CG: 52 [26, 94], $p = 0.02$; peak of late diastolic mitral annular wave (e') of septum (cm/s) was GZ: 15 [7, 23], CG: 17 [12, 27], $p < 0.01$; peak of e' lateral (cm/s) was in GZ: 11 [7, 19], CG: 12 [9, 15], $p < 0.016$; E/e' ratio was GZ: 7.52 [4.57, 10.78], CG: 6.41 [4.75, 12.64], $p < 0.01$. Strain measurements showed no difference between the groups. The dosage of troponin I and BNP were normal in GZ. Grade V of cerebral palsy was found in 88.6% and subcortical calcification in 97.22% of GZ. **Conclusion:** A reduction in cardiac dimensions and functional changes, considering TAPSE, VD S', and MAPSE, were found in CZS, which suggests the importance of cardiological evaluation in this group.

Keywords: Zika virus. Microcephaly. Congenital Zika syndrome. Cardiac dysfunction. Aedes. Flavivirus.

1. INTRODUÇÃO

1.1 - EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS ZIKA

O vírus Zika (ZIKV) pertence ao gênero flavivírus, sendo transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, que vive em regiões tropicais (1,2). Em 1947 o Zika vírus foi isolado num macaco rhesus na floresta Zika, em Uganda (1,3). Os primeiros casos de humanos infectados foram detectados em 1952 na Uganda e Tanzânia, mas só em 2007 um grande surto foi detectado fora da África, nas ilhas Yap, dos Estados Federados da Micronésia, no oceano pacífico; mais de 70% da população acima de três anos foi infectada, apresentando manifestações leves da doença, rash cutâneo, conjuntivite e artralgia (3–5). Em 2013 outro grande surto afetou a Polinésia francesa, e pela primeira vez complicações neurológicas severas e outras formas de transmissão foram descritas em pequenas porcentagens de casos (1), mas a incidência de síndrome Guillain-Barré aumentou cerca de 20 vezes neste ano (2,6).

Uma epidemia de infecção pelo ZIKV foi detectada no Brasil em 2015 (7,8). Os sintomas nos adultos infectados foram leves, mas um aumento alarmante da incidência de microcefalia congênita naquele ano, inicialmente registrada no nordeste do Brasil, levou a uma hipótese de que esses dois eventos estavam associados (8,9). Dois estudos realizados no Brasil confirmaram a associação de infecção por ZIKV, microcefalia e dano cerebral em fetos e lactentes, esses estudos estabeleceram a base etiológica da síndrome da Zika congênita (SZC), que afeta crianças cujas mães foram infectadas com ZIKV durante a gestação.

O termo síndrome da Zika congênita foi proposto porque a microcefalia não era o único achado, haviam outras manifestações de desenvolvimento neurológico e fetal (10).

Casos da SZC foram descritos ainda em 2016 em vários países da Europa e no continente africano, na Ásia foram descritos em 2018 e na Índia em 2019 (11). O primeiro caso de microcefalia congênita relacionado ao ZIKV nos Estados Unidos foi reportado pelo departamento de saúde do Havaí em 2016, nascido de uma mulher que residiu no Brasil durante a gravidez. Apesar da distribuição geográfica global, o Brasil foi o país mais afetado.

O período de seca mais severo dos últimos 30 anos ocorreu entre 2012 e 2016, época da maior incidência de microcefalia associada ao ZIKV. Na região nordeste, área de maior prevalência da doença, foi observada na água potável utilizada para abastecimento humano uma alta quantidade da cianobactéria de água doce *Raphidiopsis raciborskii*, que produz uma neurotoxina das mais neurotóxicas, chamada cianotoxina saxitoxina (STX) com implicações para humanos e saúde animal. A baixa quantidade da cianobactéria encontrada em outras regiões do Brasil, sugere que ela poderia ter agido como um co-insulto à infecção por ZIKV no Brasil. Utilizando camundongos Pedrosa *et al.* observaram que STX combinado com ZIKV aumentou a morte de células neurais e malformações cerebrais, *in vitro* e *in vivo* (12).

O ZIKV sofreu poucas mutações, ele circulou rapidamente no nordeste do Brasil entre 2015 e 2016, permitindo que a população desenvolvesse imunidade duradoura, dificultando a permanente circulação do vírus.

1.2- TRANSMISSÃO E VIREMIA DO ZIKV

O principal modo de transmissão do vírus é através da picada de mosquitos fêmeas infectados. Os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes Albopictus* são os principais vetores (1,2), embora o *Aedes aegypti* tenha uma maior capacidade vetorial e consiga viver em estreita associação com humanos (2)

Os mosquitos *Aedes* também podem transmitir Dengue e Chikungunya. No passado, a infecção por ZIKV foi descrita como uma doença semelhante à dengue, mas as evidências mostram que o ZIKV é o primeiro flavivírus conhecido por estar associado à malformação congênita e a transmissões sexuais e verticais em humanos (13).

O mosquito deposita o vírus na epiderme e derme do hospedeiro, que são altamente permissivos à infecção pelo ZIKV. Logo após a infecção é observado rapidamente a presença de altos números de cópias de ácido ribonucleico (RNA) e um aumento gradual na produção de partículas de ZIKV ao longo do tempo, indicando replicação viral ativa nessas células infectadas (14). Conceitualmente, o ZIKV pode ser transportado para a corrente sanguínea por macrófagos infectados ou células

dendríticas (14,15). O vírus entra nos tecidos através dos receptores AXL, TYR03 e DC-SIGN, amplamente distribuídos em diversos órgãos (13,16).

Liu *et al.* apoiam um modelo em que o ZIKV se espalha através de células endoteliais infectadas e ignora as barreiras que, de outra forma, restringiriam a infecção viral. As células endoteliais são componentes principais da barreira hematoencefálica e parte da barreira placentária. (15).

Chang *et al.* infectaram com o ZIKV dezoito linhagens celulares, de oito diferentes sistemas, para estudar a susceptibilidade dos tecidos ao vírus. Foi observado um aumento da carga viral em 14 das 18 linhagens celulares, sendo uma da placenta, cinco do trato geniturinário, dois do sistema neuromuscular, um da retina, três do sistema respiratório, um intestinal e outra hepática. As maiores replicações virais foram vistas nas células da placenta, do cérvix uterino, células neuronais e nas do trato respiratório superior e intestinal (13).

As células de origem muscular, incluindo a cardíaca, também apresentaram uma ampla replicação viral cinco dias após a exposição ao vírus. Miosite e miocardite foram observadas em camundongos inoculados com ZIKV por via intracerebral, o RNA viral foi detectado no músculo periférico e no coração desses camundongos (13).

O tropismo da linha celular placentária (JEG-3) e neuronal (SF268) corrobora com as manifestações congênicas e neurológicas da infecção. Embora manifestações neurológicas também possam ser vistas em infecções causadas por outros flavivírus, nenhum deles foi associado à microcefalia congênita e malformações do sistema nervoso central. Essas características clínicas únicas da infecção pelo ZIKV exigem que o vírus seja capaz de atravessar a barreira placentária e infectar células progenitoras neurais do feto no útero durante a gestação, principalmente quando a infecção ocorreu durante o primeiro trimestre (13).

Transmissões diretas humano-humano podem ocorrer por via sexual, materno-fetal e através da transfusão sanguínea (1,2). O RNA do ZIKV já foi detectado no sangue, urina, sêmen, saliva, secreções do trato genital feminino, líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico e leite materno (2,17–21), reforçando que o vírus desenvolveu mecanismos para alcançar múltiplos tecidos (15).

1.3- DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico é estabelecido pela sorologia para o ZIKV ou por meio do rRT-PCR no soro, urina, líquido amniótico ou sangue total. Para paciente com suspeita de dengue ou infecção por ZIKV testes de amplificação de ácidos nucleicos são preferidos, pois podem distinguir qual o vírus em questão (22).

Adultos e crianças com infecção pós-natal e sintomas há menos de sete dias devem realizar rRT-PCR do soro e urina, um teste positivo confirma o diagnóstico, mas um negativo não o elimina, necessitando dos testes sorológicos (22). Pacientes apresentando sintomas há mais de sete dias devem realizar testes sorológicos – Imunoglobulina M (IgM) do ZIKV e teste de neutralização para redução de placa, ensaio quantitativo que mede os títulos de anticorpos neutralizantes específicos para ZIKV e outros flavivírus (22). A sorologia para ZIKV ainda é um problema em países onde a dengue é endêmica, como o Brasil, devido a possibilidade de reação cruzada.

Mulheres grávidas com sintomas compatíveis com infecção por ZIKV devem ser testadas rapidamente, idealmente com amostras de soro e urina para testes de amplificação de ácidos nucleicos ainda na presença dos sintomas. Deve ser realizada também a pesquisa de anticorpo IgM para o vírus da Dengue, já que os ciclos de transmissão e sintomas são similares (22). A falta de uma sorologia eficaz, com risco de falso positivo por reação cruzada com a dengue ainda é um entrave, principalmente pelo estresse causado por um resultado positivo em gestantes. Um problema é que a infecção pelo ZIKV é assintomática em cerca de 80% dos casos (23).

Um estudo de coorte com pessoas infectadas pelo ZIKV mostrou que 73% tinham anticorpos IgM detectáveis 12 a 19 meses após a doença aguda (22,24). Isso dificulta determinar qual o momento exato em que a infecção ocorreu, o que é mais desafiador para mulheres grávidas, quando é fundamental saber se a infecção aconteceu antes ou depois da gravidez (22).

O período de incubação varia de dois a quatorze dias, a doença geralmente é leve, e as manifestações clínicas ocorrem em cerca de 20 a 30% dos infectados (4,25,26); Nos adultos os sintomas mais frequentes são febre baixa, cefaleia, *rash* cutâneo maculopapular com prurido, artralgia (mais prevalente nas pequenas articulações de mãos e pés), mialgia e conjuntivite não-purulenta (4,27). Os sintomas

duram cerca de sete dias (28), mas a artralgia pode persistir por até um mês (2). Crianças com infecção pós-natal têm as mesmas manifestações dos adultos, e recuperam-se completamente (29).

1.4- SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA

A síndrome da Zika congênita (SZC) afeta crianças cujas mães foram infectadas com ZIKV durante a gestação, principalmente no final do primeiro trimestre, isso se correlaciona bem com o achado de dismorfismos cerebrais graves associados à infecção durante um período de rápido desenvolvimento cerebral (23). A Infecção pelo ZIKV pode teoricamente interromper o desenvolvimento cerebral fetal normal em qualquer estágio, no entanto, modelos animais mostraram que as células tronco neurais são o alvo principal do ZIKV no cérebro em desenvolvimento, explicando as anomalias cerebrais graves vistas em estudos de neuroimagem. Neurônios imaturos também podem ser afetados, mas em um grau mais suave (30).

Um modelo de transmissão in utero foi proposto por Chongzhi *et al* e demonstrou neurotropismo e cardiotropismo. Foram injetadas unidades formadoras de placas de ZIKV na placenta embrionária de camundongos grávidas, o ZIKV foi detectado por imunofluorescência no miocárdio de camundongos neonatais utilizando o anticorpo monoclonal Z6. Altos níveis de ZIKV foram detectados no coração e no cérebro dos camundongos que foram infectados (31).

As alterações neurológicas são marcantes, caracterizadas principalmente pela diminuição do desenvolvimento cortical, por calcificações, ventriculomegalia, anormalidades do corpo caloso, a microencefalia, definida como redução do volume cerebral e a microcefalia, definida como a redução do perímetro cefálico (10,23,30,32).

Microcefalia é definida pela Organização Mundial da Saúde como perímetro cefálico inferior a 2 desvios-padrão da média para idade gestacional e sexo; caso o perímetro cefálico seja inferior a 3 desvios-padrão é considerado microcefalia grave. A microcefalia pode já ser detectada no período fetal e no nascimento ou ser pós-natal, termo que refere-se à falha de crescimento de um perímetro cefálico que era

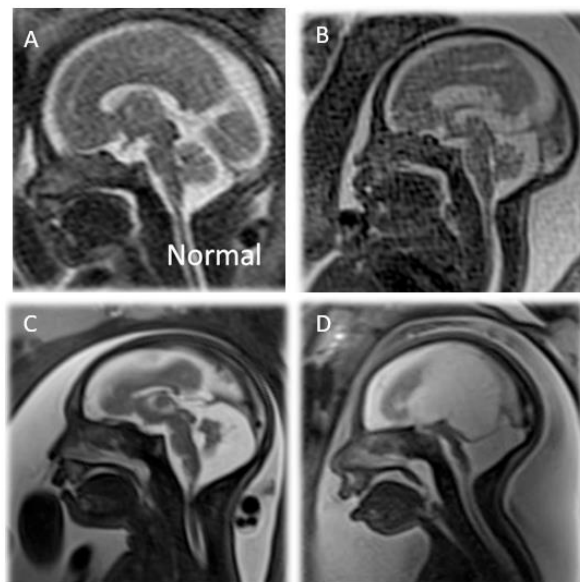
normal ao nascer (33). Muitas crianças com SZC que nasceram sem microcefalia desenvolvem com o passar dos anos, devido ao menor desenvolvimento cerebral (34).

A microencefalia é um diagnóstico de neuroimagem ou neuropatológico, definido pela redução do cérebro, que geralmente está associado com a microcefalia, mas na SZC casos com microencefalia por grave alteração do parênquima cerebral foram descritos com perímetro cefálico normal devido à acentuada presença de líquido (23), outros autores também descreveram fetos com SZC e perímetro cefálico normal (30,35).

É necessário fazer diagnóstico diferencial com outras causas de microcefalia, as mais comuns são infecciosas (toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus, herpes, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)), teratogênicas (incluindo exposição materna a metais pesados, álcool e radiação), anomalias genéticas e síndromes, além de restrição de crescimento (23). O que é universal é que a microcefalia na infecção por ZIKV não é um achado isolado, mas uma consequência de várias lesões cerebrais (10).

Chimelli *et al* fizeram análise pós-morte do sistema nervoso central de dez recém-nascidos de mães infectadas com ZIKV durante a gravidez, e agruparam as lesões de acordo com a gravidade, nos padrões de mais gravidade a infecção ocorreu no primeiro ou início do segundo trimestre de gestação e a causa da morte foi o severo dano cerebral, sugerindo que o tempo de infecção durante a gestação é crucial para o desfecho clínico (36). Padrões de comprometimento neurológico são descritos na Figura 1.

Figura 1: Imagens de ressonância magnética fetal mostram diferentes graus de acometimento cerebral. A: Padrão normal B: comprometimento discreto do desenvolvimento cortical, C: moderado comprometimento do desenvolvimento cortical, ventriculomegalia moderada, D: Grave comprometimento do desenvolvimento cortical, ventriculomegalia grave, hipodesenvolvimento acentuado do tronco cerebral.



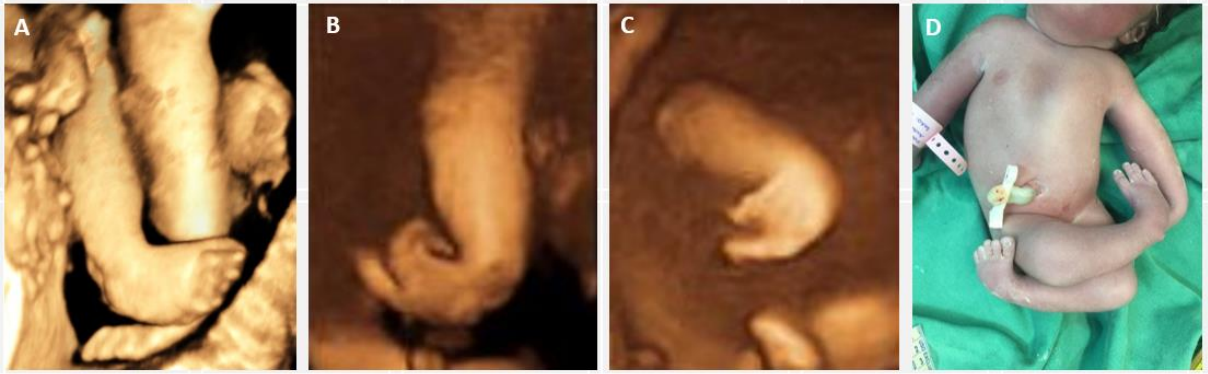
Fonte: Imagens cedidas pelo IPESQ.

Calcificações são comuns na síndrome congênita pelo ZIKV, ocorrendo em 88% a 100% dos pacientes, e, ao contrário das infecções por toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, HIV e sífilis, nas quais as calcificações são periventriculares e corticais, no acometimento pelo ZIKV o acometimento preferencial é na transição córtico-subcortical, mas pode ocorrer no gânglio basal (em cerca de 65% dos casos), tálamo (em cerca de 40% dos casos) e cerebelo. As calcificações podem ser únicas ou múltiplas, dependendo do acometimento (35–37).

O crânio dos pacientes com SZC apresenta marcantes alterações devido à falta de sustentação, com fechamento das fontanelas, desabamento de partes ósseas, além de pele redundante.

Além das alterações no sistema nervoso central, alguns fetos apresentaram artrogripose múltipla congênita (AMC), caracterizada pela presença de múltiplas contraturas articulares no nascimento, demonstrada na Figura 2. AMC pode ser vista isoladamente ou em conjunto com outras anormalidades, é uma síndrome envolvendo manifestações de muitos distúrbios fetais e neonatais do sistema neuromuscular. Sua etiologia é multifocal, e há uma grande variação no grau em que músculos e articulações são afetados (38). Uma hipótese para explicar o desenvolvimento inicial da artrogripose poderia ser a interferência do ZIKV no processo de migração dos neurônios motores (10).

Figura 2: A, B e C: imagens de ressonância magnética fetal evidenciando artrogripose em membros inferiores e superiores; D: foto de recém-nascido com intensa artrogripose múltipla congênita.

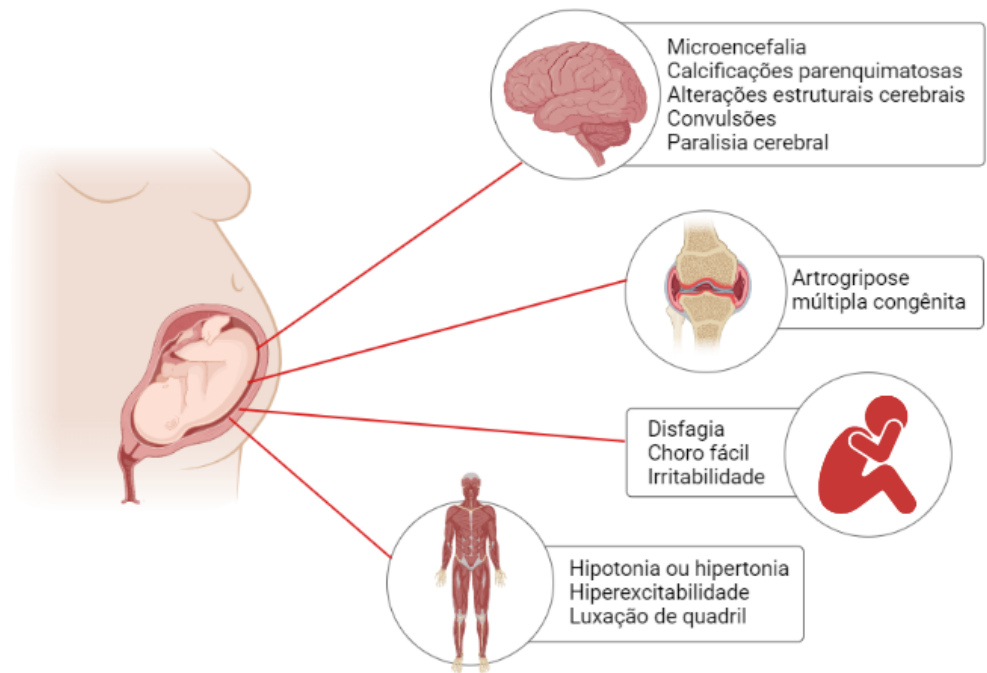


Fonte: Imagens cedidas pelo IPESQ.

Alguns pacientes apresentam anormalidades orbitais, como microftalmia assimétrica, cataratas e hérnia da gordura orbital no cofre craniano, mas alguns dos achados oculares podem ser secundários ao processo da deformação do crânio em si, ao invés de infecção direta do olho (23).

De uma perspectiva clínica, as manifestações neurológicas observadas em crianças com SZC incluem hipotonia axial associada à hipertonia apendicular secundária, hiperreflexia, irritabilidade, hiperexcitabilidade, choro excessivo, Infecções do trato urinário, luxação do quadril e distúrbios da deglutição, bem como comprometimento das respostas auditivas e visuais (34,39). Convulsões no período neonatal também podem estar presentes, sendo a ocorrência de crises epiléticas mais evidentes a partir dos três meses de idade e espasmos epiléticos sendo o tipo mais comum (33). A Figura 3 demonstra as principais manifestações da SZC.

Figura 3 – Principais manifestações da síndrome da Zika congênita.



A distribuição dos achados neurológicos revelou um subgrupo com sinais predominantemente neuromusculares, com prejuízo motor severo, levantando a possibilidade de comprometimento muscular difuso (39), o que justifica a necessidade de avaliação do músculo cardíaco.

A Organização Mundial da Saúde declarou em fevereiro de 2016 a SZC como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional (30). Análises dos dados brasileiros baseados em registros nacionais mostraram que as taxas de mortalidade entre as crianças com SZC até 3 anos de idade foram mais de 11 vezes mais alta do que entre aqueles sem a síndrome (40).

1.5- PARALISIA CEREBRAL E ALTERAÇÕES DA NEUROIMAGEM NA SZC

A paralisia cerebral refere-se a um grupo heterogêneo de condições envolvendo disfunção motora permanente. O comprometimento motor é severo na maioria das crianças com SZC, sendo afetado o tônus muscular, a postura e o movimento.

A classificação funcional da PC é calculada usando o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) criado por Dr. Robert Palisano *et al* em 1997, que

classifica em cinco níveis a função motora com base no movimento iniciado voluntariamente (41).

O grau do dano cerebral da SZC se relaciona com o nível de PC. O diagnóstico das alterações neurológicas na SZC pode ser feito tanto no pré-natal quanto depois do nascimento.

No pré-natal o feto é avaliado pela US e pela ressonância magnética (RM). A US é um exame acessível e consegue medir o perímetro cefálico com facilidade, observar atrofia do parênquima cerebral, com ventriculomegalia secundária, calcificação parenquimatosa, agenesia ou hipoplasia do corpo caloso, hipoplasia cerebelar e anormalidades oculares (30).

No pré-natal a RM deve ser feita quando a US observar anormalidades cerebrais, para melhor delineamento. Malformação de desenvolvimento cortical como polimicrogiria, paquigiria, e agiria, caracterizadas por alterações nos giros cerebrais, além de lissencefalia, displasia opercular, bem como alterações de matéria branca e cortical, como mielinização anormal e necrose cortical laminar são mais bem avaliadas pela RM (30). Alteração do sinal da substância branca secundária ao retardo na mielinização pode estar presente em 88% a 100% dos casos (30,35)

No recém-nascido as anomalias cerebrais podem ser avaliadas pela US, RM e a tomografia computadorizada (TC). A US é o primeiro exame a ser realizado em recém-nascidos com suspeita de SZC. A TC é uma excelente modalidade para avaliação das calcificações e a desproporção craniofacial grave com depressão dos ossos frontal e parietal, colapso ósseo craniano, uma aparência pontiaguda das regiões occipital e frontal (30).

A RM é a técnica de neuroimagem de primeira escolha para avaliar o cérebro pediátrico, com alta sensibilidade e especificidade para detectar anormalidades cerebrais, como malformações do desenvolvimento cortical e anormalidades da matéria branca. (30,35)

1.6 - VÍRUS ZIKA E CORAÇÃO

A caracterização da SZC vem mudando sempre que novos órgãos e estruturas são avaliadas. Em relação ao coração, até o momento parece não existir um comprometimento clinicamente importante na formação desse órgão, mas considerando que o tamanho da partícula viral é de aproximadamente 40nm, ligeiramente menor que o vírus da dengue; e como já foi estabelecido que doenças arbovirais similares, como Chikungunya e dengue, têm implicações miocárdicas agudas, foi sugerido que, devido ao tamanho menor do ZIKV, o vírus também possa invadir células cardíacas (42). Ainda existem poucos estudos associando as alterações cardíacas ao ZIKV (16).

Uma maior prevalência de cardiopatia congênita nas crianças com possível SZC no primeiro ano de vida foi observada, mas a maioria sem repercussão hemodinâmica (43).

Abdalla *et al.* relataram o caso de um homem brasileiro de 49 anos que apresentou fibrilação atrial (FA) três dias após início dos sintomas da infecção por ZIKV. O episódio de FA iniciou durante a internação e foi rapidamente revertido quimicamente; o paciente não apresentava história de doença cardiovascular nem alterações estruturais cardíacas (44).

Aletti *et al.* fizeram o primeiro relato de miocardite associada à infecção pelo ZIKV em humanos em 2017. Um homem de 45 anos, iniciou quadro de febre, mialgia, artralgia, cefaleia e diarreia cinco dias antes da admissão hospitalar, quando apresentou dor torácica de intensidade moderada, sem sinais de IC ou alterações no exame físico cardiológico, confirmando o diagnóstico de acometimento cardíaco pelo aumento da troponina I, elevação do segmento ST na região anteroseptal ao eletrocardiograma (ECG), hipocinesia da parede inferior no ecocardiograma, associado à confirmação sorológica de infecção pelo ZIKV. A alteração no ECG normalizou após 24 horas, e RM cardíaca realizada 10 dias após mostrou leve aumento do ventrículo esquerdo (VE), sem alterações da perfusão miocárdica, contratilidade ou edema (16,45). A confirmação da presença do vírus no coração não foi possível porque a biópsia endomiocárdica não é indicada nos casos de miocardites virais agudas que evoluem sem complicações (45).

Os biomarcadores de lesão miocárdica podem estar elevados em pequena parcela de pacientes com miocardite aguda, auxiliando no diagnóstico. A troponina I

é um biomarcador que reflete a existência de necrose miocárdica no curso de um processo inflamatório e pode estar elevada em pelo menos 50% dos casos de miocardite viral comprovados com biópsia, frequência maior que a CK-MB, que se eleva apenas em 5,7% desses pacientes (46).

Waggoner *et al.* relataram o caso de uma mulher de 45 anos com pericardite durante infecção aguda e sintomática pelo ZIKV, com teste de anticorpos antivirais positivo. A paciente apresentava dor torácica persistente, que piorava com a ventilação e ao deitar-se, o ecocardiograma transtorácico evidenciou pequeno derrame pleural e duas áreas de hiperecogenicidade, compatíveis com pericardite, apesar do ECG não apresentar alterações; após tratamento com Colchicina, terapia que reduz persistência de sintomas e risco de recorrência (47), houve alívio da dor. O diagnóstico de pericardite foi estabelecido pela apresentação clínica e resposta ao tratamento (48).

Um estudo avaliou nove pacientes adultos na Venezuela com comprometimento cardíaco durante infecção por Zika, confirmada por testes virológicos (idade média: 47 ± 17 anos). A arritmia cardíaca foi o achado mais frequente, observada em oito pacientes, incluindo FA em três deles; seis pacientes apresentaram IC, sendo cinco deles com fração de ejeção reduzida; a paciente com fração de ejeção preservada estava grávida, apresentou pré-eclâmpsia e moderado a severo derrame pericárdico (49).

Estudos em roedores reforçam a relação do ZIKV com comprometimento cardíaco, uma vez que alterações na repolarização ventricular foram observadas no ECG após infecção pelo ZIKV. Os autores encontraram a presença de RNA viral no músculo cardíaco dos camundongos infectados e anormalidades na condução elétrica no músculo cardíaco, com tais alterações podendo desencadear miocardite e processos arrítmicos (18).

Scatuloro *et al.* criaram uma revisão sistemática para o diagnóstico de envolvimento cardíaco durante a infecção pelo vírus Zika. Se houver manifestação clínica cardíaca, dosagem alterada de biomarcadores ou alterações no ECG, um ecocardiograma transtorácico é obrigatório; se miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca ou arritmias for uma possibilidade diagnóstica, recomenda-se uma ressonância magnética cardíaca, se disponível (50).

Pacientes acometidos pela SZC apresentam importante acometimento muscular de origem central e periférico (36), este acometimento muscular pode ser extensivo ao miocárdio. Geralmente as alterações cardíacas não são investigadas, por não configurar entre as complicações mais comuns, mas caso haja comprometimento miocárdico, terapias precoces podem beneficiar as crianças evitando quadros graves de insuficiência cardíaca (IC) e ocasionando grande impacto positivo na sua evolução.

1.7 - ECOCARDIOGRAMA

Desde o primeiro relato do uso do ultrassom para diagnóstico cardiovascular por Edler e Hertz em 1954, a ecocardiografia expandiu-se exponencialmente ao longo das décadas seguintes (51). A cada descoberta de novas tecnologias, o exame ecocardiográfico tornou-se progressivamente mais abrangente e integrado com tecnologias mais diversas (51), mas continua sendo acessível, reprodutível e seguro e uma boa opção para avaliar o músculo cardíaco, inclusive à beira do leito.

Uma avaliação quantitativa de câmaras cardíacas, válvulas e grandes vasos é fundamental na avaliação de qualquer doença cardíaca. A detecção da função sistólica do VE e VD, assim como da função diastólica do VE faz parte desta avaliação (52). As medidas lineares, importantes para definição de redução ou aumento das estruturas cardíacas, devem ser ajustadas para idade e área de superfície corporal na faixa etária pediátrica para uma avaliação mais precisa, o escore Z pode ser utilizado para esta finalidade (52).

O estudo sistemático da função sistólica do coração direito é mais limitado que o do coração esquerdo, isso ocorre devido à alterações anatômica que dificultam a avaliação e ao fato de termos poucos estudos que forneçam valores normais de referência para a função do coração direito, mesmo assim a função sistólica do VD pode ser avaliada por alguns parâmetros, como a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE), a medida de S' no Doppler tecidual e o strain longitudinal da parede livre (53).

O cálculo da fração de ejeção é o método mais conhecido e difundido na prática clínica para avaliação da função sistólica ventricular esquerda, mas há outras formas já bem estabelecidas para avaliar esta função, como a excursão sistólica do plano anular mitral (MAPSE), bom para avaliar a função longitudinal do VE, e o *strain* global longitudinal e circunferencial, além do *strain* radial (54,55).

O *strain*, uma das formas de avaliar a função sistólica do VE e VD, definido como a deformação de um objeto em relação à sua forma original, é obtido pela técnica do *speckle tracking* (56), que estuda a contração helicoidal do coração, descrita pelo anatomista espanhol Francisco Torrent-Guasp, que demonstrou que o coração é constituído por um único feixe muscular enrolado em si mesmo, formando uma dupla hélice, ancorado em uma extremidade no anel pulmonar e outra no anel aórtico. A disposição helicoidal com fibras subendocárdicas e subepicárdicas e direções quase perpendiculares produz um movimento de torção, com a base rodando em sentido horário e a ponta em sentido anti-horário, causando encurtamento do coração no sentido base-ápice e aumento da espessura das paredes do miocárdio durante a sístole (57).

A medida é feita através do monitoramento dos *speckles*, que se originam da interferência construtiva e destrutiva do feixe de ultrassom que incide sobre os tecidos (58). Em cada segmento o miocárdio aparece como um padrão de escala de cinza, as marcas acústicas movimentam-se no ciclo cardíaco como uma “impressão digital” (55). Devido à sua relativa estabilidade temporal, os *speckles* podem ser rastreados durante o ciclo cardíaco por programas dedicados, são independentes do ângulo de incidência do ultrassom, o que é especialmente importante na avaliação de crianças, e permitem a avaliação da mecânica cardíaca nos três planos espaciais: longitudinal, circunferencial e radial (58).

A análise da deformação também pode ser feita baseada no Doppler tecidual, mas a técnica baseada no *speckle tracking* é superior. Ela independe do ângulo de incidência, é menos sujeita a interferência, há menor variabilidade interobservador e o processo é mais automatizado, embora dependa mais da qualidade da imagem (59).

A tecnologia tem aplicações potenciais para fornecer um diagnóstico precoce das alterações miocárdicas e atuar na predição de certos eventos cardíacos (58) (60). As imagens de deformação medem diretamente a função miocárdica em vez de

depender de mudanças geométricas, como na medida da fração de ejeção (61) e obtém informações quantitativas para a função regional e global de ambos ventrículos.

O *strain* é um parâmetro adimensional que representa a alteração fracionária de comprimento de um segmento em relação ao seu comprimento original e é expresso como uma porcentagem (%), que é a porcentagem de mudança na deformação miocárdica. O *strain rate* é uma medida da taxa de deformação ou tensão por unidade de tempo, sendo expressa como 1/s, e representa a velocidade com que esta deformidade ocorre no tempo (53). Enquanto o *strain* se relaciona bem com a fração de ejeção, o *strain rate* se relaciona melhor com os parâmetros que refletem a contratilidade miocárdica. As condições de carga influenciam ambos os parâmetros, mas o *strain* parece menos afetado pelas alterações de pré-carga e pós-carga (61). A maioria dos estudos relataram o *strain* longitudinal como um parâmetro muito sensível da disfunção subendocárdica, e a avaliação do *strain* circunferencial e radial importante na avaliação dos padrões de compensação da função do VE.

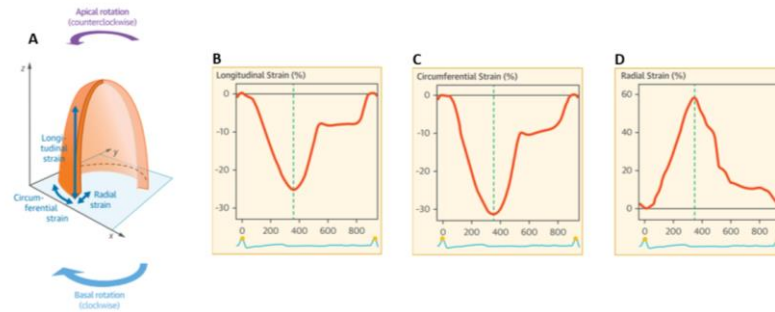
Para análise da função ventricular esquerda e a detecção de disfunção subclínica o *strain* longitudinal é um importante parâmetro de deformação. Quando há alteração da região subendocárdica, como uma isquemia, e a fração de ejeção ainda se encontra normal, já existe diminuição da deformidade longitudinal, sem alteração importante da deformidade circunferencial e radial. Alterações predominantemente subepicárdicas manifestam-se por diminuição da deformidade circunferencial, com menor comprometimento da deformidade longitudinal e radial. Alterações transmuralis produzem diminuição de todas as formas de deformação (55).

O ventrículo direito também pode ser avaliado, predominam fibras longitudinais na sua parede livre, a direção das fibras quase não possui angulação, e por isso o movimento de torção é quase inexistente, predominando a deformação longitudinal. As fibras da parede septal pertencem ao VE, por isso habitualmente se analisa a parede livre do VD (55).

Durante a contração miocárdica, à medida que o miocárdio encurta, ele também se espessa. No *strain* longitudinal e circunferencial há encurtamento, o comprimento final é menor que o inicial, por isso o valor é negativo, já com as fibras radiais ocorre espessamento, o comprimento final é maior que o inicial, logo o valor é positivo (59). Curvas de *strain* normais são mostradas na Figura 7. A deformação

longitudinal e circunferencial é maior na região apical, onde predominam as fibras longitudinais e oblíquas, e por isso o valor do *strain* longitudinal e circunferencial aumenta em direção ao ápice (55).

Figura 7: A imagem (A) mostra a orientação do *strain* longitudinal, circunferencial e radial ao longo dos eixos do ventrículo esquerdo. Os painéis laterais mostram curvas típicas de *strain* longitudinal (B), circunferencial (C) e radial (D).



Nota: Adaptada do artigo 2 and 3-Dimensional Myocardial *Strain* in Cardiac Health and Disease, 2019 (62).

O *strain* longitudinal global apresenta dependência significativa da idade, com os maiores valores de deformação longitudinal global na infância e redução gradual com a idade. Nenhuma mudança significativa da idade foi observada no *strain* circunferencial e radial global (63).

Considerando que a avaliação do *strain* pela técnica do *speckle tracking* detecta precocemente disfunção miocárdica e que os pacientes acometidos pela SZC têm intenso comprometimento muscular, dessa forma se justifica associar esta metodologia ao exame para avaliar se há disfunção miocárdica subclínica nesses pacientes.

1.8 - BIOMARCADORES DE LESÃO MIOCÁRDICA

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um hormônio natriurético inicialmente identificado no cérebro, mas liberado principalmente no coração, particularmente nos ventrículos, em resposta à sobrecarga de volume, pressão e tensão na parede

ventricular (64). O BNP apresenta as mesmas características em adultos e crianças e mesmo pacientes assintomáticos podem apresentar níveis elevados de BNP, em caso de disfunção ventricular esquerda, permitindo diagnosticar esta alteração (65).

Este hormônio apresenta ações biológicas favoráveis na IC, incluindo efeito diurético, natriurético e propriedades hipotensoras, como a inibição do sistema simpático, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a inibição da secreção de endotelina (66).

Quanto à aplicação clínica da dosagem de BNP na população pediátrica, destaca-se a diferenciação de doença pulmonar e cardíaca diante de um quadro de desconforto respiratório (64). Na IC aguda e na IC crônica descompensada os níveis estão elevados e podem ser relacionados com a gravidade dos sintomas, os peptídeos natriuréticos têm demonstrado ainda papel prognóstico em pacientes com IC (67).

A troponina é um marcador de injúria miocárdica, situação em que acontece perda da integridade da membrana do miócito, classicamente utilizado para diagnóstico de síndrome coronariana aguda, mas que também se eleva em outras cardiopatias. (64).

Para um diagnóstico mais precoce e um tratamento mais eficaz da síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST é utilizado um ensaio ultrasensível de troponina, capaz de detectar mínimas elevações, reduzindo a proporção de pacientes diagnosticados com angina instável. Esses ensaios mais sensíveis podem ser alterados em outras condições além do IAM, mas sempre relacionados à presença de injúria do miocárdio (68).

A elevação da troponina é vista em muitas situações agudas além do IAM, como tromboembolismo pulmonar, descompensação aguda da IC, miocardites, pericardites e taquicardias supraventriculares, mas também se eleva em várias condições crônicas, como doença arterial coronariana estável, insuficiência renal crônica, FA e IC crônica, bem como após exercício extenuante em atletas saudáveis, por isso níveis elevados de troponina não devem ser interpretados isoladamente (68). Esses biomarcadores ainda não foram avaliados em pacientes com SZC.

2. OBJETIVOS

Avaliar em crianças portadoras da síndrome da Zika congênita:

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

A) Alterações morfológicas e funcionais biventriculares pelo ecocardiograma.

2.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO

A) Alterações eletrocardiográficas

B) O nível de troponina I e de peptídeo natriurético tipo B.

C) O nível de paralisia cerebral.

D) A gravidade do dano cerebral à neuroimagem.

3. MÉTODOS

3.1 - POPULAÇÃO E AMOSTRA EM ESTUDO:

O referido estudo foi realizado com 53 crianças com diagnóstico da síndrome da Zika congênita (SZC) acompanhadas no Instituto de pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto- IPESQ, em Campina Grande na Paraíba. A amostra foi por conveniência, sendo incluído todos os pacientes em acompanhamento no centro de pesquisa no ano de 2021.

O diagnóstico de SZC foi feito em fetos ou recém-nascidos com exame de rRT-PCR analisando líquido amniótico, soro ou urina ou por exames de imagem cerebral, sendo aceito TC ou RM, considerando que nasceram de mães que foram contaminadas pelo ZIKV na gravidez.

O grupo controle foi composto por 25 crianças saudáveis, com a mesma faixa etária, convidadas a participar do estudo através de chamado às mães em escolas públicas de Campina Grande, na Paraíba.

Todos os responsáveis legais pelos pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido quando da sua inclusão no referido estudo.

O desenho do estudo foi transversal.

O protocolo de pesquisa foi APROVADO pelo Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - CEP/CCM/UFPB, em Reunião Ordinária realizada no dia 30 de julho de 2019 - número do parecer: 3.477.845.

3.2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Foram incluídos neste estudo:

- Pacientes com diagnóstico da SZC no grupo de casos.
- Pacientes saudáveis no grupo controle.

3.3 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Foram excluídos deste estudo pacientes com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica.

Pacientes cujos responsáveis legais não concordaram em participar da pesquisa.

3.4 - EXAMES AVALIADOS

3.4.1. Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico foi realizado no aparelho Affiniti 50 (Philips®, Amsterdam), dotado de segunda harmônica, por um único examinador ecocardiografista com certificado de habilitação em ecocardiografia pelo Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIC/SBC). Análise interobservador foi realizada em 20% da amostra. Para minimizar o desconforto que poderia ser causado nas crianças, o exame foi realizado em um ambiente com maior luminosidade do que o convencional e os pais ou responsáveis estavam sempre acompanhando a criança.

As imagens foram adquiridas em decúbito lateral esquerdo ou decúbito dorsal conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia com cortes ecocardiográficos em posições subcostal, paraesternal, apical e supraesternal, utilizando o modo M, bidimensional, o Doppler pulsado, contínuo, em cores, além do Doppler tecidual (51,59); Foram utilizados os cortes paraesternal longitudinal, paraesternal eixo curto, apical 4 câmaras, 5 câmaras e 3 câmaras, subcostal e supraesternal (51). Foram colocados três eletrodos no tórax da criança para avaliação eletrocardiográfica simultânea e gravadas imagens em vídeo, correspondentes a três ciclos cardíacos.

Foram avaliadas as seguintes estruturas em imagens adquiridas com o modo bidimensional: dimensões da raiz aorta (Ao) na altura dos seios aórticos e aorta ascendente, no final da diástole, átrio esquerdo (AE) no final da sístole, todas no corte

paraesternal eixo longo; tronco da artéria pulmonar (TAP), assim como diâmetro da artéria pulmonar direita (APD) e esquerda (APE), diâmetro da via de saída proximal do VD no corte paraesternal eixo curto, diâmetro basal do ventrículo direito (VD) no corte apical 4 câmaras, todas na diástole, diâmetros diastólico e sistólico do VE (DdVE e DsVE), espessuras diastólicas do septo interventricular e da parede posterior do VE (SIVd e PpVEd), no corte paraesternal eixo longo. A fração de ejeção (FE) foi estimada pelo método biplanar de discos de Simpson biplano modificado. Todas as medidas foram realizadas seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (51).

O volume máximo do AE foi calculado no final da sístole nos cortes apicais 4 e 2 câmaras usando o método biplanar de discos, já o volume máximo do átrio direito foi calculado pelo mesmo método, no corte apical 4 câmaras (Figura 5). As medidas foram corrigidas para área de superfície corporal (índice de volume do AE e AD) (51).

Figura 5: Imagem ecocardiográfica dos cortes apical 4 câmaras (A) e 2 câmaras (B) para obtenção do volume do átrio esquerdo e direito.

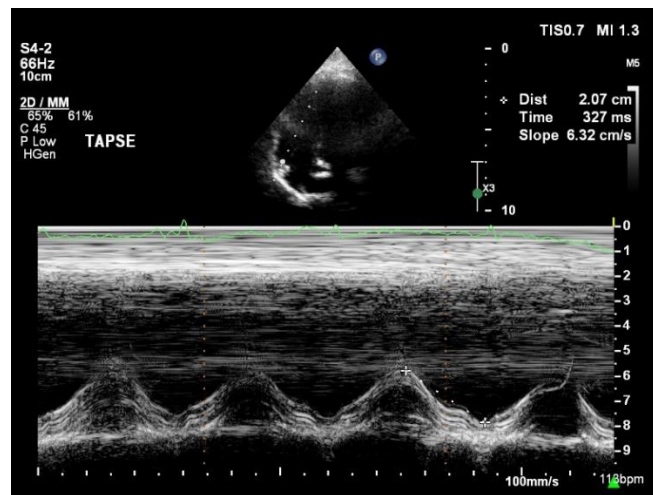


Nas imagens adquiridas pelo modo M foram calculadas o TAPSE, utilizado para análise da função sistólica do VD e o MAPSE lateral, utilizados para análise da função sistólica longitudinal do VE (53).

A fração de ejeção do VD é de difícil execução devido à sua geometria complexa. A orientação da sua fibra muscular faz com que a contração ocorra predominantemente ao longo do plano longitudinal, como o TAPSE mede a variação

da localização do anel lateral tricuspídeo no ciclo cardíaco, observada no corte apical quatro câmaras, e é uma medida de fácil realização, estreitamente correlacionada com a fração de ejeção, foi uma das medidas escolhida para avaliação da função do VD (69,70).

Figura 6: Imagem ecocardiográfica da medida do TAPSE, realizada no corte apical 4 câmaras.



O Doppler colorido foi utilizado para avaliar os fluxos, a presença de estenose e insuficiência valvar, além de *shunts* intercavitários. A análise do fluxo transvalvar mitral foi feita utilizando o Doppler pulsado a partir do corte apical 4 câmaras, colocando a amostra de volume na extremidade dos folhetos da valva mitral na diástole. A onda E corresponde à velocidade de enchimento diastólico precoce do VE, a onda A corresponde à velocidade de enchimento tardio do VE, durante a contração atrial, e desta forma se obtém a relação E/A, um dos parâmetros utilizados para análise da função diastólica (59,71).

Utilizamos o Doppler tecidual no anel mitral - septal e lateral – além da região lateral do anel tricuspídeo para cálculo das velocidades sistólica (S'), diastólica precoce (e') e tardia (a') (53,71). A relação E/e' é útil para estimativa não-invasiva da pressão de enchimento do VE e análise da função diastólica. A onda S' do VD se relaciona com a função sistólica do ventrículo direito (51).

Nos pacientes que apresentaram insuficiência tricúspide o Doppler contínuo foi empregado para calcular a velocidade máxima do refluxo tricúspide. Utilizamos a fórmula $PSAP = 4 \times V^2 + PAD$, em que V é a velocidade máxima do refluxo tricúspide e PAD = pressão do átrio direito. A pressão do átrio direito foi estimada em 3, 8 ou 15 mmHg, de acordo com o diâmetro da veia cava inferior (VCI), alterado se $> 2,1\text{cm}$, e seu colapso respiratório, alterado se $> 50\%$, visto na janela subcostal (71).

Na faixa etária pediátrica, as medidas ecocardiográficas lineares e algumas funcionais devem ser normalizadas de acordo com a idade e a área de superfície corporal, e utilizamos o escore Z para essa $Z = \frac{(\chi - \mu)}{\sigma}$ finalidade. O escore Z é definido como onde χ é a medida observada, μ é a medida esperada (média populacional) e σ é o desvio padrão da população. Os escores Z acima da média populacional têm um valor positivo e aqueles abaixo da média populacional têm um valor negativo. O valor de pontuação Z transmite a magnitude do desvio da média (72).

Vários artigos científicos estabeleceram referências diferentes para medidas esperadas e desvio padrão populacional. Neste trabalho todas as medidas lineares, o MAPSE, TAPSE e o S' do VD foram ajustados utilizando os dados da publicação de Cantinotti *et al*, Eidem *et al* e Koestenberger *et al* realizando o cálculo do escore Z através dos sites www.parameterz.com e www.pedz.de (52,73,74).

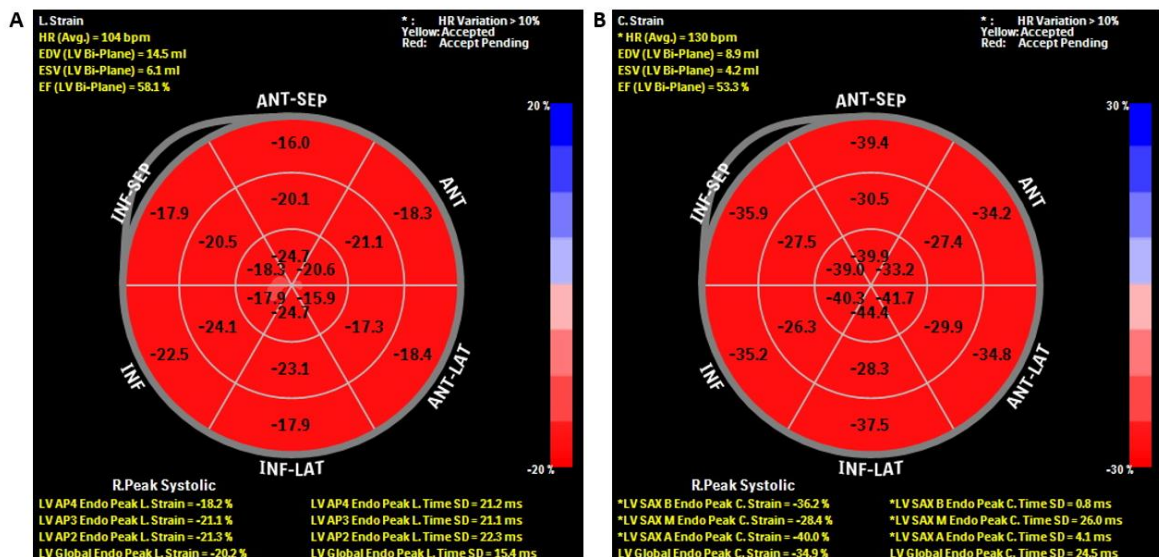
Para a aquisição das imagens para realizar o *strain* o aparelho Affiniti 50 (Philips ©, Amsterdam) foi ajustado para taxa de quadros entre 40 e 80 quadros por segundo, foi conferido se o sinal do ECG estava estável e a frequência cardíaca (FC) estava constante. O *software* de análise do *strain* nesse aparelho é automatizado, mas quando o movimento da borda endocárdica foi capturado de forma inadequada ajustamos a posição dos pontos de forma manual. Iniciamos as medições em nível do QRS do ECG e marcamos o evento de fechamento da valva aórtica (55).

Para análise do *strain* global longitudinal do VE cortes apicais de três câmaras, quatro câmaras e duas câmaras foram realizados para análise dos 18 segmentos, iniciando a análise pelo corte apical três câmaras, para ser marcado o momento do fechamento da valva aórtica; para avaliação do *strain* circunferencial de VE foram realizados cortes no eixo curto da janela paraesternal, foram adquiridas três imagens dinâmicas: basal, em nível da valva mitral; médio, em nível dos músculos papilares e

apical, também para análise de 18 segmentos. Para análise do *strain* do ventrículo direito foi realizado um corte apical quatro câmaras com análise da parede livre, devido ao fato do septo interventricular (SIV) não refletir exclusivamente a função do VD, ele não deve ser utilizado para análise do ventrículo direito (53), sendo assim 3 segmentos da parede livre foram avaliados.

Para análise do VE foram considerados o *strain* global longitudinal e circunferencial. Cada corte permitiu avaliar o *strain* de parte dos segmentos do VE, após aferição em todos os cortes obtivemos a quantificação média de todos os segmentos, chamado *strain* global longitudinal, quando analisados os cortes apicais, e *strain* global circunferencial, quando analisados os cortes longitudinais no eixo curto. O *software* fez análise automática dos segmentos, no final da sístole, momento correspondente ao fechamento da valva aórtica, mas ajustes foram feitos manualmente quando o movimento da borda endocárdica foi capturado de forma inadequada. A análise dos dois tipos de *strain* gerou um mapa polar, que demonstra o valor em cada segmento, além da medida do *strain* global, como exemplificado na Figura 8.

Figura 7: A: Mapa polar de um *strain* global longitudinal demonstrando o *strain* em cada segmento, na parte inferior à esquerda em amarelo se observa o *strain* médio nos cortes apical 4, 3 e 2 câmaras, além da medida do *strain* global longitudinal. B: Mapa polar de um *strain* global circunferencial demonstrando o *strain* em cada segmento, na parte inferior à esquerda observamos o *strain* médio basal, medial e apical, além da medida do *strain* global longitudinal.



A análise do VD foi realizada a partir de um corte apical 4 câmaras direcionado para VD, garantindo que a via de saída do VE não estava visualizada; após análise do *strain* da parede livre e do SIV foram eliminados os valores do *strain* do SIV e foi realizada uma média dos valores dos 3 segmentos da parede livre.

Por convenção não foi utilizado o sinal de negativo antes do valor do *strain* global longitudinal e circunferencial, sendo aplicado neste estudo o valor absoluto.

Análise interobservador de parâmetros ecocardiográficos selecionados foi realizada em 20% da amostra.

3.4.2. Exame físico e eletrocardiograma

Foi realizada anamnese e exame físico nas crianças, com medidas de peso, altura, pressão arterial com tensiômetro de método auscultatório, com manguito adequado à medida do braço do paciente, posicionado no braço acima da fossa antecubital (75,76), medida da frequência cardíaca, além de exame físico completo.

O ECG de 12 derivações foi realizado após o exame clínico. O ECG foi realizado no aparelho da empresa Micromed (Micromed sistemas®, Brasil), com eletrodos descartáveis para menor interferência e para facilitar o posicionamento adequado. O exame foi feito na velocidade padrão de 25mm/s e amplitude de 10mm por 1milivolt (mV).

Os eventos do ECG são a onda P, que resulta da despolarização atrial, o complexo QRS, resultado da despolarização ventricular, a onda T, manifestação da repolarização ventricular e a onda U, que resulta da repolarização das fibras de Purkinje, visualizada em alguns pacientes, geralmente quando a frequência cardíaca está baixa. Observamos ainda os segmentos PR e ST, além dos intervalos PR e QT.

O laudo do exame foi feito seguindo orientações da III diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos (77).

A sequência da avaliação foi análise do ritmo e da frequência cardíaca (FC); análise da duração, amplitude e morfologia da onda P e duração do intervalo PR (PRi); determinação do eixo elétrico de QRS; análise da duração, amplitude e morfologia do

QRS; análise da repolarização ventricular e descrição das alterações do ST-T, QT e U quando presentes; observamos ainda se havia presença de arritmias (77).

Foram avaliados o ritmo, considerando normal o ritmo sinusal, definido por onda P positiva em DI, DII e aVF e negativa em aVR, com duração do intervalo PR constante e < 200ms, além da presença de uma onda P precedendo cada complexo QRS; calculada a frequência cardíaca (FC), a duração da onda P, a duração do intervalo PR, o eixo do complexo QRS, a duração do complexo QRS a amplitude da onda R e S em V1 e V6, a duração do intervalo QT corrigida para frequência cardíaca (QTc).

No Quadro 1 estão descritos os valores da normalidade para os parâmetros eletrocardiográficos avaliados, considerando a faixa etária das crianças de 3 a 5 anos e de 5 a 8 anos, publicados na III diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos, utilizados para definir diagnósticos no nosso trabalho (77).

Quadro 1 – Valores da normalidade dos eventos do eletrocardiograma, por faixa etária, considerando a faixa etária dos nossos pacientes. Adaptada da III diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos (77).

Parâmetros eletrocardiográficos	3 a 5 anos	5 a 8 anos
FC (bpm)	73 e 137	65 a 133
Duração onda P (ms)	67 a 102	73 a 108
Duração PRi (ms)	80 a 160	90 a 160
Eixo (°)	6° e 104°	10° a 139°
Duração QRS (ms)	30 a 70	30 a 80
Amplitude R em V1 (mV)	0,10 a 1,80	0,10 a 1,40
Amplitude R em V6 (mV)	0,80 a 2,50	0,80 a 2,60
Amplitude S em V1 (mV)	0,20 a 2,20	0,30 a 2,30
Amplitude S em V6 (mV)	0,00 a 0,60	0,00 a 0,40
Duração intervalo QTc (ms)	377 a 448	365 a 477

FC: Frequência cardíaca. QTc: Intervalo QT corrigido para frequência cardíaca.

3.4.3. Dosagem de biomarcadores

Foram analisados dois biomarcadores, o BNP e a troponina I ultrasensível. A coleta de sangue para análise dos exames ocorreu no mesmo dia da realização do ecocardiograma transtorácico, apenas nos pacientes acometidos pela SZC. A análise do BNP e troponina foi realizada pelo método de quimiluminescência, no equipamento Architect I2000, (Abbott®, Abbott Park).

Níveis de BNP > 100pg/ml estão associados com IC congestiva em adultos e crianças na emergência, o ponto de corte de BNP > 35pg/ml sugere IC em pacientes ambulatoriais (67). O valor de referência da normalidade para o BNP foi considerado < 35pg/ml, por se tratar de pacientes ambulatoriais, e inferior a 0,2 ng/ml para troponina I ultrasensível.

3.4.4. Neuroimagem

Os pacientes com SZC da nossa amostra fazem acompanhamento no Instituto de Pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto- IPESQ, na cidade de Campina Grande, Paraíba. Alguns são acompanhados desde a vida intrauterina, destes todos fizeram US e alguns também fizeram RM fetal. Todos os pacientes fizeram TC ou RM craniana após o nascimento. Os pacientes que não foram acompanhados desde a vida intrauterina fizeram TC ou RM craniana na época da admissão no centro de pesquisa, alguns repetindo anualmente. Foram considerados os achados mais recentes para nossa análise, feita por radiologista experiente.

3.5. AVALIAÇÃO DA PARALISIA CEREBRAL

O nível de paralisia cerebral foi calculado nos pacientes com SZC utilizando o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS), que considera a idade da criança e classifica em cinco níveis baseado no movimento iniciado

voluntariamente, com ênfase no modo de sentar, realizar transferências e mobilidade, com distinções significativas entre os níveis no cotidiano (41). As distinções, demonstradas nos Anexos 2 e 3 (78), são baseadas nas limitações funcionais, na necessidade de dispositivos manuais para mobilidade ou mobilidade sobre rodas, e em menor grau, na qualidade do movimento. Nossos pacientes foram avaliados em vários momentos do desenvolvimento, de acordo com a faixa etária.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis numéricas não tiveram distribuição normal, por isso foram descritas com mediana e amplitude e as variáveis categóricas com frequências relativa e absoluta. Os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis foram usados para análise das diferenças numéricas entre os grupos e o Teste exato de Fisher foi utilizado para analisar a diferença das variáveis categóricas. O nível de significância é 5%.

A análise interobservador foi realizada utilizando o coeficiente de correlação intraclasse (CCI), considerando valores entre 0,75 e 1 como excelentes.

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* SPSS versão 23.0 (SPSS Inc., USA).

5. RESULTADOS

5.1. DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

Foram avaliados inicialmente 53 pacientes no grupo da SZC (GZ), um paciente possuía uma janela acústica difícil para realização do ecocardiograma, as imagens ficaram muito limitadas e foi excluído. Nenhum paciente foi excluído por apresentar cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica.

Dessa forma, nossa amostra foi constituída de 52 pacientes no GZ e 25 pacientes no grupo controle (GC). Nenhum paciente apresentou manifestação clínica de insuficiência cardíaca ou cardiopatia grave. Na Tabela 1 estão descritas as características dos grupos em estudo.

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos grupos em estudo.

Variável	Grupo controle (GC) N 25	Grupo SZC (GZ) N 52	p-valor
Gênero feminino	15 (60%)	21 (40,4%)	0,144
Idade (anos)	5,00 [3,00, 8,00]	5,00 [3,00, 6,00]	<0,01
Altura (cm)	115 (95; 135)	105(90; 128)	<0,01
Peso (Kg)	21,15 [14,50, 31,95]	16,00 [9,20, 28,35]	<0,001
Área de superfície corporal (m ²)	0,86 [0,60, 1,07]	0,66 [0,51, 0,90]	<0,01
PAS (mmHg)	104 [80, 134]	105 [94, 118]	0,133
PAD (mmHg)	64 [50, 80]	70 [58, 82]	0,045
FC (bpm)	82 [32, 106]	90,5 [60, 120]	0,065

Notas:

As variáveis numéricas estão apresentadas como mediana e amplitude.

A área de superfície corporal foi calculada pela fórmula de Dubois ($BSA = 0.007184 * Altura^{0.725} * Peso^{0.425}$).

FC: frequência cardíaca, PAD: pressão arterial diastólica, PAS: pressão arterial sistólica.

5.2. DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Foram observadas as seguintes alterações estruturais cardíacas: 46 pacientes apresentaram algum grau refluxo tricúspide, permitindo estimar a PSAP, sendo 29 (55,76%) do GZ e 17 (68%) do GC, mas a maioria tinha apenas escape fisiológico, 9 (17,3%) do GZ e 4 (16%) do GC apresentaram refluxo tricúspide discreto. 2 (3,84%) pacientes do GZ apresentaram forame oval permeável, 1 (1,92%) paciente do GZ tem hipoplasia do tronco da artéria pulmonar, 1 (1,92%) paciente do GZ tem prolapso valvar mitral, 1 (1,92%) paciente do GZ apresentou espessamento pericárdico e 1 (4%) paciente do GC apresenta persistência do canal arterial (PCA) com discreto shunt esquerda/direita.

Todos os pacientes tinham veia cava inferior com dimensão preservada e colapso respiratório > 50%, sendo considerado o valor de 3mmHg como medida da pressão atrial direita para cálculo da PSAP, quando refluxo tricuspídeo presente.

Na Tabela 2 são apresentadas as medidas ecocardiográficas do coração esquerdo dos dois grupos. Na Tabela 3 são apresentadas as medidas ecocardiográficas do coração direito dos dois grupos.

Tabela 2: Medidas ecocardiográficas do coração esquerdo dos grupos controle e com síndrome da Zika congênita.

Variável	GC – N 25	GZ – N 52	p-valor
DdVE	-1,07 [-3,43, 0,61]	-2,36 [-5,10, 2,63]	<0,001
DsVE	-0,06 [-1,98, 2,28]	-1,02 [-4,49, 0,62]	<0,01
SIVd	-2,18 [-3,70, -0,84]	-2,26 [-3,97, -0,80]	0,765
PpVEd	-0,99 [-2,23, 0,05]	-1,33 [-2,82, -0,15]	0,183
FE (%)	65,6 [58,3, 71,10]	65,70 [57,60, 75,20]	0,968
Raiz da aorta	-0,07 [-1,67, 4,93]	0,17 [-1,77, 3,87]	0,349
Aorta ascendente	0,43 [-1,47, 2,2]	-0,09 [-2,08, 1,60]	0,021

Índice de volume do AE (ml/m ²)	18,80 [5,90, 25,30]	13,15 [6,80, 18,00]	<0,01
MAPSE Lateral	1,79 [-0,93, 4,50]	0,36 [-2,79, 4,71]	0,001
Onda E (cm/s)	102 [67, 139]	99 [60, 118]	0,469
Onda A (cm/s)	52 [26, 94]	64 [24, 134]	0,002
Relação E/A	1,85 [1,37, 4,35]	1,44 [0,76, 4,46]	<0,01
Onda e' septal (cm/s)	17 [12, 27]	15 [7, 23]	0,001
Onda e' lateral (cm/s)	12 [9, 15]	11 [7, 19]	0,016
Média e' septal e lateral (cm/s)	15 [11, 21]	13 [8, 21]	0,02
Relação E/e'	6,41 [4,75, 12,64]	7,52 [4,57, 10,78]	<0,01

As medidas do VE, da aorta e do MAPSE foram corrigidas pelo escore Z. DdVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, DsVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, FE: fração de ejeção, MAPSE: excursão sistólica do plano anular mitral septal e lateral, PpVEd espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, SIVd: Espessura diastólica do septo interventricular.

Tabela 3: Medidas ecocardiográficas do coração direito dos grupos controle e com síndrome da Zika congênita.

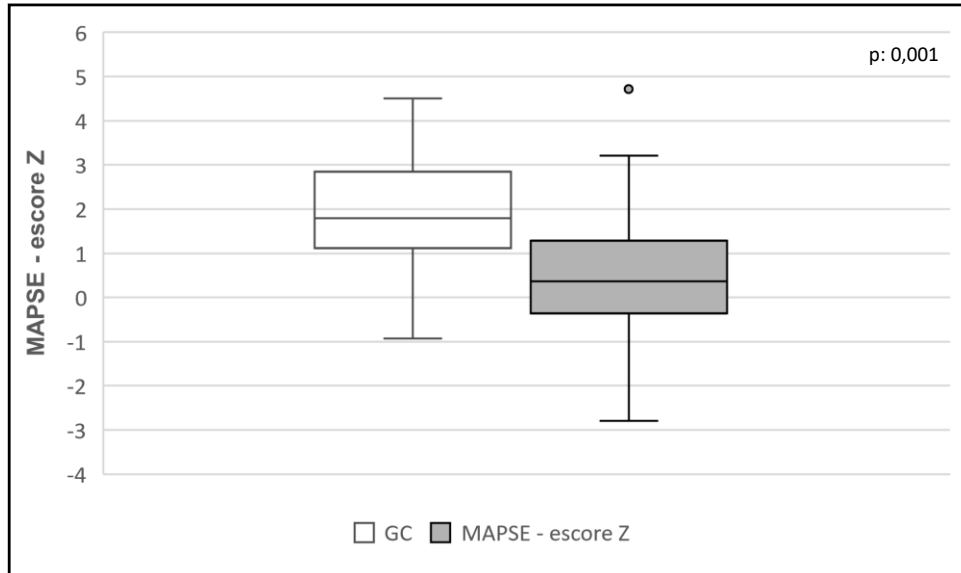
Variável	GC – N 25	GZ – N 52	p-valor
Diâmetro basal VD	-0,96 [-2,21, 0,40]	-2,34 [-4,90, 0,97]	<0,01
TAP	-0,24 [-2,53, 0,59]	-2,13 [-5,99, 0,98]	<0,01
APD	-0,61 [-2,39, 1,68]	-1,47 [-3,81, 1,28]	<0,01
APE	-0,21 [-3,05, 0,94]	-1,07 [-3,45, 0,75]	<0,01
TAPSE	0,07 [-1,98, 3,64]	-2,43 [-5,47, 5,09]	<0,001
S' – VD	-0,20 [-2,15, 1,50]	-1,20 [3,35, 2,90]	0,012
PSAP (mmHg)	20,00 [16,00, 24,00]	20,00 [14,00, 34,00]	0,740
Velocidade máxima IT (m/s)	1,98 [1,64, 2,29]	2,00 [1,37, 2,77]	0,891
Índice de volume do AD (ml/m ²)	15,80 [4,10, 24,80]	10,10 [4,90, 15,30]	<0,01

As medidas do VD, da artéria pulmonar, do TAPSE e do S' do VD foram corrigidas pelo escore Z. APD: artéria pulmonar direita, APE: artéria pulmonar esquerda, IT: Velocidade máxima do refluxo tricúspide, TAP: tronco da artéria pulmonar, TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide.

Para evitar viés relacionado às diferenças no peso, altura e área de superfície corporal entre os grupos, as medidas lineares e algumas medidas funcionais do coração direito e esquerdo foram ajustadas pelo escore Z e as medidas do volume atrial esquerdo e direito foram ajustadas pela área de superfície corporal.

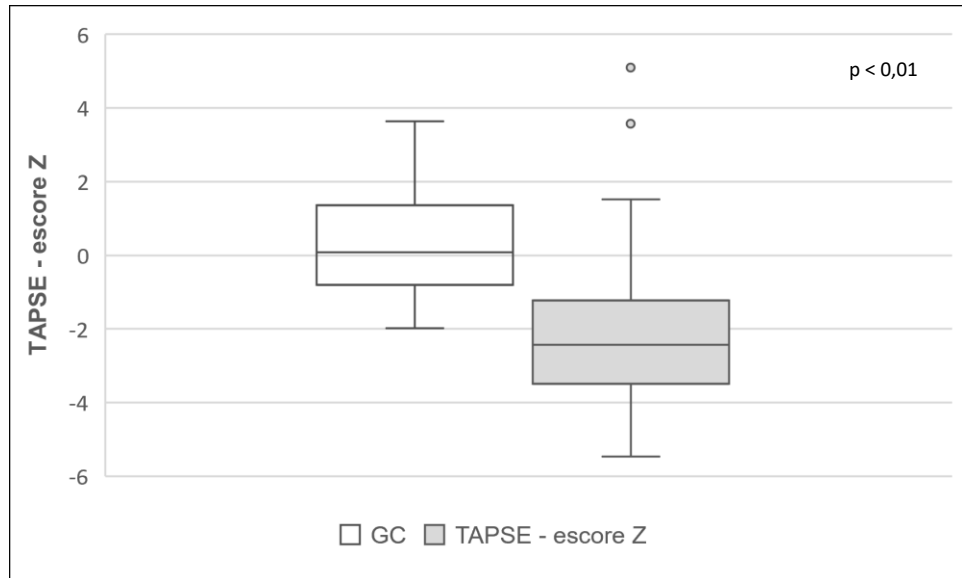
A figura 8 mostra os valores do MAPSE nos dois grupos, os valores do TAPSE e S' estão representados nas figuras 9 e 10, respectivamente. Estas foram as medidas funcionais ajustadas pelo escore Z.

Figura 8: Medida de a excursão sistólica do plano anular mitral nos grupos controle e com síndrome da Zika congênita.



GC e GZ: grupo controle e grupo com síndrome da Zika congênita
 MAPSE escore Z: excursão sistólica do plano anular mitral ajustado pelo escore Z.
 Teste de Mann-Whitney, p-valor: 0,001.

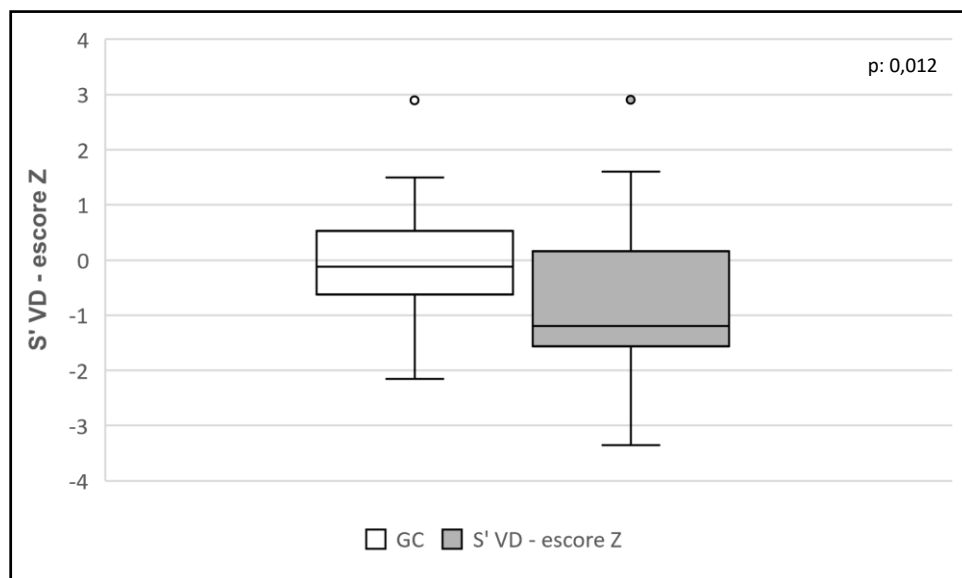
Figura 9: Medida de a excursão sistólica do plano anular tricúspide nos grupos controle e com síndrome da Zika congênita.



Nota:

GC e GZ: grupo controle e grupo com síndrome da Zika congênita
 TAPSE escore Z: excursão sistólica do plano anular tricúspide ajustado pelo escore Z.
 Teste de Mann-Whitney, p-valor <math>< 0,01</math>.

Figura 10: Medida de S' do ventrículo direito nos grupos controle e com síndrome da Zika congênita.



Nota:

GC e GZ: grupo controle e grupo com síndrome da Zika congênita
 S' VD – escore Z: medida de S' do ventrículo direito ajustado pelo escore Z.
 Teste de Mann-Whitney, p-valor 0,012.

O *strain* global longitudinal do VE teve mediana de 21,50% (15,60 a 30,30%) no GZ e mediana de 22,30% (19,90 a 24,40%) no GC, com p-valor de 0,263. O *strain* global circunferencial do VE teve mediana de 34,35% (15,80 a 45,40%) no GZ e mediana de 31,90% (24,20 a 39,6%) no GC, com p-valor de 0,029. O *strain* longitudinal do VD teve mediana de 26,93% (16,53 a 46,73%) no GZ e mediana de 25,43% (20,0 a 32,05%) no GC, com p-valor de 0,220.

Foi realizada uma análise interobservador em parâmetros ecocardiográficos selecionados, sendo encontrados os seguintes índices de concordância interobservador: para o *strain* global longitudinal, o CCI foi de 0,939; para o *strain* global circunferencial, o CCI foi de 0,895; para a fração de ejeção do VE, o CCI foi de 0,720; para o índice de volume do átrio esquerdo, o CCI foi de 0,918; para o índice de volume do átrio direito, o CCI foi de 0,970; para o diâmetro da aorta ascendente ajustado pelo escore Z, o CCI foi de 0,955; para o diâmetro do tronco da artéria pulmonar ajustado pelo escore Z, o CCI foi de 0,921; para o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ajustado pelo escore Z, o CCI foi de 0,937; finalmente, para o diâmetro do septo interventricular ajustado pelo escore Z, o CCI foi de 0,844.

5.3. DADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS

Todos os pacientes foram submetidos ao ECG. No GZ 9 (17,30%) pacientes apresentaram arritmia sinusal, 4 (7,69%) apresentaram taquicardia sinusal, 1 (1,92%) bradicardia sinusal, 1 (1,92%) sobrecarga ventricular direita e outro (1,92%) esquerda. No GC 4 (16%) pacientes apresentaram arritmia sinusal, 1 (4%) apresentou bloqueio de ramo direito e 1 (4%) apresentou frequentes extrassístoles ventriculares monomórficas. Os parâmetros eletrocardiográficos numéricos estão listados na Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros eletrocardiográficos numéricos.

Variável	GC - N 25	GZ - N 52	Valor de p
Duração da onda P (ms)	80 [40, 100]	40 [30, 70]	<0,001
Duração do QRS (ms)	80 [60, 100]	80 [50, 80]	0,001

Eixo do QRS (°)	60 [15, 90]	60 [-30, 120]	0,386
Intervalo QTc (ms)	369 [331,5, 405,5]	363,50 [293, 410]	0,133
Amplitude da onda R V1 (mm)	6 [0, 10]	6 [1, 13]	0,844
Amplitude da onda R V6 (mm)	9 [5, 21]	7 [2, 18]	0,009
Amplitude da onda S V1 (mm)	8 [2, 20]	8 [1, 20]	0,930
Amplitude da onda S V6 (mm)	0 [0, 3]	0 [0, 2]	0,230

GC: grupo controle; GZ: grupo com síndrome da Zika congênita

5.4. BIOMARCADORES CARDÍACOS

Dos 52 pacientes do GZ apenas 1 não realizou coleta de BNP e troponina I no dia da realização do ecocardiograma. Todos os pacientes analisados tiveram troponina I ultrasensível inferior a 0,2 ng/ml, valor mínimo detectado; com relação à dosagem de BNP apenas 4 pacientes tiveram valores diferentes que < 10pg/ml, mas o maior valor detectado foi 17pg/ml, bem abaixo do valor necessário para considerar o BNP elevado. 47 (91,15%) pacientes apresentaram resultado < 10pg/mg, 1,96% com valor 11pg/ml, 1 (1,96%) com 15pg/ml, 1 (1,96%) com 16pg/ml e 1 (1,96%) com 17 pg/ml.

5.5. ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO

A microcefalia está presente em 36 pacientes do GZ (69,2%), mas destes, 6 nasceram com perímetro cefálico normal e desenvolveram a microcefalia com o crescimento. Todos os pacientes têm alterações à neuroimagem compatível com a SZC.

O nível de paralisia cerebral foi avaliado no GZ, a maioria tem alto grau de paralisia cerebral de acordo com a escala GMFCS. A distribuição dos pacientes por nível de paralisia foi nível I – 2 (3,8%), nível II – 1(1,9%), nível III – 1 (1,9%), nível IV – 2 (3,8%) e nível V – 46 (88,6%).

Entre os pacientes sem microcefalia 2 têm nível I de paralisia cerebral, 1 tem nível IV e 15 têm nível V.

Foram avaliados TC e/ou RM cerebral de 44 dos 52 pacientes do GZ e os achados a seguir são descritos por ordem de prevalência: 43 (97,22%): calcificação subcortical, 42 (95,45%): simplificação do padrão giral, 41 (93,18%): ventriculomegalia, 33 (75%) hipoplasia de corpo caloso, 27 (61,36%): calcificação núcleos da base, 11 (25%): hipoplasia severa de vermis cerebelar, 9 (20,45%): assimetria de ventrículos 7 (15,90%): tronco hipoplásico segmentar, 4 (9,09%) hipoplasia assimétrica de cerebelo, 3 (6,81%): calcificação de cerebelo, 3 (6,81%) tronco hipoplásico, 3 (6,81%): desabamento do crânio, 2 (4,5%): hipoplasia assimétrica de cerebelo, 1 (2,27%): agenesia de corpo caloso, 1 (2,27%): hipoplasia severa de vermis cerebelar, 1 (2,27%): calcificação no tronco.

6. DISCUSSÃO

O presente trabalho é o primeiro a avaliar alterações cardíacas, incluindo a análise de *strain* ventricular, nos portadores de SZC em idade pré-escolar. Poucos estudos avaliaram o coração desses pacientes, e foram voltados para observação de cardiopatia congênita, a maioria sendo realizado no primeiro ano de vida.

Angelidou *et al.* relataram o primeiro caso de SZC acompanhada de doença cardíaca congênita grave, paciente com ventrículo único, que necessitou de cirurgia cardíaca e suporte de oxigenação de membrana extracorpórea (79), chamando atenção para o acometimento cardíaco.

Nosso estudo observou que o coração dos pacientes com SZC apresenta menor tamanho que o coração das crianças do grupo controle, corrigido pela idade e superfície corporal; além disso foram observadas alterações funcionais considerando os parâmetros TAPSE, MAPSE e S' do VD. Essa é a primeira vez que este achado é relatado.

6.1 - ELETROCARDIOGRAMA E ECOCARDIOGRAMA

Na análise eletrocardiográfica observamos que a duração da onda P e do complexo QRS foi menor nos pacientes do GZ, o que se relaciona com o coração de menores dimensões. Neste grupo, arritmias sinusais foram as alterações mais observadas, além de sobrecarga ventricular direita em um paciente e sobrecarga ventricular esquerda em outro.

Santana *et al* avaliaram 18 crianças com SZC e relataram episódios de taquicardia paroxística supraventricular documentados através do ECG em um caso com drenagem anômala das veias pulmonares, comunicação interventricular (CIV) total e PCA (80). Alterações eletrocardiográficas são pouco descritas nesta população

Os achados ecocardiográficos foram ainda mais marcantes para definir que o coração do GZ é menor que o do GC, com redução das dimensões do VE, do VD, da AP, da aorta ascendente, dos volumes do AE e AD, mesmo com medidas corrigidas pelo escore Z e área de superfície corporal.

Embora apresente uma redução de tamanho, os principais parâmetros da função sistólica biventricular estão preservados. Não houve diferença entre os grupos nas medidas de FE do VE, nem nas avaliações de *strain* longitudinal global, *strain* circunferencial global ou *strain* do ventrículo direito, métodos bem estabelecidos para avaliação funcional.

Há um número cada vez maior de publicações demonstrando que os índices de deformação miocárdica pela ecocardiografia estão sendo considerados como a modalidade primária para avaliação da função miocárdica em cardiopatia pediátrica (61).

Yamamoto *et al.* demonstraram que alterações na deformação miocárdica podem ser detectadas em pacientes jovens com distrofia muscular de Duchenne, alterações que se acentuaram com a idade (81). Dedobbeleer *et al.* avaliaram pacientes com diagnóstico de ataxia de Friedreich com fração de ejeção do VE normal e concluíram que os parâmetros de deformação do VE e a mecânica rotacional avaliados pelo *speckle-tracking* foram consistentes com a presença de disfunção (82). O valor prognóstico desses achados tem sido valorizado em várias cardiopatias com maior utilidade em relação aos parâmetros ecocardiográficos convencionais.

Jashari *et al.* realizaram uma metanálise em crianças saudáveis, descrevendo o valor médio normal de *strain* longitudinal do VE que variou de -12,9 a -26,5% (média, -20,5; IC 95 %, -20,0 a -21,0%), o valor médio normal do *strain* circunferencial do VE variou de -10,5 a -27,0% (média -22,06; IC 95 %, -21,5 a -22,5%) e para o *strain* radial do VE os valores variaram de 24,9 a 62,1% (média, 45,4%; IC 95 % 43,0 a 47,8%). Variações entre diferentes faixas normais foram dependentes do equipamento utilizado, da dimensão diastólica final do VE e da idade. Dos 28 trabalhos analisados, 24 usaram aparelho da empresa GE Healthcare (60).

Labombarda *et al.* avaliaram o *strain* de crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1, utilizando aparelho da Philips e encontraram como valores médios de normalidade para crianças menores de 10 anos -20,45% para *strain* global longitudinal, -19,21% para *strain* circunferencial e 28,36% para *strain* radial (83).

Na nossa amostra, nos dois grupos, o valor do *strain* global longitudinal do VE é semelhante ao descrito na literatura, já o valor do *strain* global circunferencial do VE encontrado foi maior, estudos prévios têm mostrado menor correlação desses dados.

Cada fabricante de equipamento de ecocardiografia utiliza um *software* próprio para análise, o que dificulta a padronização de valores da normalidade. Manovel *et al.* compararam 28 pacientes adultos com dados de deformação radial, circunferencial e longitudinal em 2 plataformas de fornecedores. Enquanto o *strain* longitudinal foi relativamente bem correlacionado com limites relativamente estreitos de concordância, os dados circunferenciais demonstraram níveis mais pobres de concordância (84).

Um estudo analisou 9 softwares de fornecedores diferentes e encontrou boa correlação das medidas do *strain* global longitudinal do VE nos pacientes com boa qualidade de imagem. A reprodutibilidade interobservador e intraobservador mostrou-se comparável ou superior a de outros parâmetros ecocardiográficos convencionais, diferente do que se previa anteriormente (85).

Nosso estudo mostrou uma ótima reprodutibilidade interobservador na análise do *strain* tanto do VE quanto do VD, isso pode ser explicado pelo fato da mesma imagem ecocardiográfica ter sido utilizada pelos dois observadores. Isto não aconteceu na análise da FE, justificando uma correlação menor, mas ainda muito boa.

Em relação a medida do TAPSE no GZ corrigida pelo Z-escore os valores estão abaixo dos limites de normalidade descritos por estudos em amplas populações de crianças saudáveis, e menores em relação ao GC, sugerindo que possa haver comprometimento da função sistólica do VD. O ajuste desta medida em específico pelo escore Z considera mais a idade que a área de superfície corporal, acreditamos que o menor tamanho das cavidades e a menor área de superfície corporal dos pacientes do GZ possa ter influenciado no resultado (69,86).

A utilidade do TAPSE para diagnosticar a disfunção sistólica do VD em crianças está bem estabelecida, um TAPSE reduzido reflete muito bem o comprometimento da função sistólica do VD (70). Estudos não mostram diferença do valor do TAPSE relacionada ao gênero (87,88). A complexidade da aquisição e análise do *strain* do ventrículo direito pode justificar a ausência de diferença neste método.

A reprodutibilidade das medidas do TAPSE é maior em comparação com outros índices ecocardiográficos de avaliação da função do VD (70), mas além disso encontramos diferença na medida de S' do VD ao Doppler tecidual, o que reforça mais o fato de a função cardíaca do VD ser anormal no GZ.

Koestenberger *et al* avaliaram 860 pacientes pediátricos saudáveis e encontraram boa correlação das medidas de S' do VD com as medidas do TAPSE e reforçaram a necessidade de ajustar a medida pelo escore Z, como fizemos no nosso estudo, já que ela fica maior com o aumento da idade e da área de superfície corporal (86).

De Castro *et al* compararam a fração de ejeção do VD obtida no ecocardiograma tridimensional com a medida de S' do VD em pacientes com hipertensão pulmonar, conseguindo reproduzir uma boa correlação, reforçando o método como válido na detecção de disfunção do VD (89).

As medidas do MAPSE também foram menores no GZ, esse parâmetro ainda é pouco utilizado na população pediátrica, apesar de ser um método simples, reprodutível e eficaz para avaliar a função sistólica longitudinal do VE, com boa correlação com a FE (74).

Este foi o único parâmetro funcional do VE diferente entre os grupos no nosso estudo, com o valor reduzido no GZ. Devido à variação deste parâmetro com área da superfície corporal e idade foi necessário ajuste das medidas pelo escore Z, mas a idade é o mais importante preditor neste ajuste (74); considerando que há uma grande diferença na área de superfície corporal entre os grupos e o coração menor no GZ, isso pode justificar o resultado encontrado.

Os parâmetros de função diastólica do VE no GZ, embora alterados em relação ao GC, ainda são normais para faixa etária; esses parâmetros em crianças têm amplas faixas de valores normais. A avaliação diastólica na população pediátrica ainda baseia-se em extrapolação dos guidelines da população adulta (90).

Nossos diagnósticos ecocardiográficos indicam a presença de alterações fisiológicas ou discretas, o que se relaciona à ausência de sintomas cardiovasculares entre os pacientes, além disso, a ausência de cardiopatia moderada ou grave na amostra está em consonância com as informações disponíveis na literatura para essa população.

Di Cavalcanti *et al* encontraram achados similares. Ecocardiogramas transtorácicos realizados em 103 crianças com possível SZC em Pernambuco, com média de idade de 58 dias, mostraram uma prevalência de cardiopatia congênita de 13,5%, quase três vezes maior que o esperado para população menor que um ano, mas os tipos de alterações observadas foram defeitos septais, a maioria sem repercussão hemodinâmica; cinco apresentaram pequenas comunicações interatriais

(CIA) tipo *ostium secundum*, menores que 4mm, oito tinham pequenas CIV musculares e apenas uma criança apresentou dispneia como sintoma e uma grande CIV perimembranosa (43).

Um outro estudo realizado no Rio de Janeiro avaliou 120 crianças com média de idade de 97 dias com achado semelhante. Cerca de 10% apresentavam CIA, CIV ou PCA. Nenhum paciente apresentou cardiopatia estrutural severa (91).

Arrais *et al* avaliaram crianças durante os primeiros quatro anos de vida e nenhum caso de cardiopatia congênita moderada a severa foi encontrado. Achados transitórios e fisiológicos foram observados em 21,6% dos pacientes, 13,7% das crianças foram diagnosticadas com doença cardíaca congênita leve, todas assintomáticas e sem repercussão hemodinâmicas (92).

As complicações cardiovasculares, quando presentes, devem ser tratadas de acordo com as principais diretrizes nacionais e internacionais, sem qualquer diferenciação (50).

Considerando a ausência de cardiopatia moderada a grave, não há até o momento recomendação de rastreamento cardíaco diferente do já realizado para população geral da mesma faixa etária para esses pacientes (91).

Baseado no nosso resultado a realização do ecocardiograma deve ser feita de rotina em todo paciente com SZC, reforçando a avaliação do VD, câmara mais afetada na nossa avaliação, apesar de não haver repercussão hemodinâmica.

6.2 - BIOMARCADORES

Embora haja alteração anatômica e funcional em alguns parâmetros ecocardiográficos a função cardíaca, considerando os biomarcadores utilizados (BNP e troponina I), foi normal. Nenhum trabalho em pacientes com SZC associou o uso de biomarcadores, embora o método seja bem validado na população pediátrica.

Os níveis de troponina I ultrasensível, bem como os níveis de BNP e pro-BNP apresentam uma boa correlação com a gravidade da IC em crianças, o que os torna ferramentas úteis na determinação do tratamento adequado. Esses biomarcadores

detectam pacientes pediátricos com doença cardíaca com alto risco de rápida progressão para IC sintomática (93,94).

É importante ressaltar que os biomarcadores cardíacos não devem ser analisados de forma isolada, o quadro clínico e o resultado de outros exames complementares também devem ser levados em consideração, já que a elevação dos biomarcadores indica injúria miocárdica, mas não define a etiologia (95).

6.3 - DANO NEUROLÓGICO

A nossa amostra foi constituída de pacientes com grave dano neurológico, com avançado nível de paralisia cerebral e severo comprometimento neurológico à neuroimagem.

A microcefalia é uma das principais características associadas à SZC, mas nem todos os pacientes afetados apresentam essa anomalia. No nosso trabalho parte dos pacientes possuíam perímetro cefálico normal, mas ainda assim apresentaram alterações características da doença na neuroimagem, como a presença de calcificações subcorticais. Este achado também foi observado por Aragão *et al* ao avaliar 19 pacientes com diagnóstico de SZC, esse tipo de calcificação foi encontrada em todos os casos sem microcefalia (33).

A calcificação subcortical foi o achado neurológico à neuroimagem mais frequente na nossa amostra, o que está de acordo com a literatura (35,96,97). Esta localização da calcificação é característica do dano neurológico causado pelo ZIKV, e sua presença permite fazer o diagnóstico diferencial da microcefalia causada por outros vírus, principalmente pelo vírus da toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simplex (97).

Simplificação do padrão giral e ventriculomegalia foram identificados com frequência na nossa amostra. Numa série de casos de fetos e neonatos com suspeita de SZC realizada em Pernambuco ventriculomegalia estava presente em todos (98), numa outra série de casos com pacientes do Ceará ventriculomegalia e alterações do padrão giral também foram achados frequentes (99).

Quase todos os pacientes com SZC da nossa amostra são classificados com nível V de paralisia cerebral. Mesmo entre os pacientes sem microcefalia, o nível V foi encontrado na maioria. Este achado está de acordo com a literatura, a ausência de microcefalia não exclui grave comprometimento neurológico (23).

Ticona *et al* avaliaram 42 pacientes com SZC e microcefalia, todos foram classificados no nível V de paralisia cerebral, com atrasos graves no neurodesenvolvimento e taxas de crescimento mais lentas ao longo do tempo (100).

Paixão *et al* realizaram um estudo de coorte de base populacional para estimar a mortalidade entre crianças nascidas vivas com SZC em comparação a aquelas sem a síndrome. A paralisia cerebral foi a principal causa de morte tanto no grupo de crianças menores de 1 ano quanto em menores de 3 anos (40).

Além das lesões cerebrais as características do tônus muscular, principalmente a hipotonia axial associada à hipertonia dos grupos musculares apendiculares, contribuem para afetar a função motora dos pacientes com SZC (101).

Adriana Melo *et al* avaliaram 59 crianças com SZC com alteração nos exames de neuroimagem entre 5 e 29 meses e encontraram comprometimento motor em maior grau em 81% delas, o que se refletiu na incapacidade das crianças de executar a maioria das tarefas propostas na escala GMFM de paralisia cerebral (39). Crianças com perímetro cefálico menor têm maior nível de comprometimento da função motora grossa (39).

6.4 - LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Encontramos algumas limitações no estudo. A função do VD pode ser estimada pelo TAPSE, pela velocidade de S' no Doppler tecidual e calculando a percentagem de variação fracional da área (FAC), este último método apresenta uma boa correlação com a fração de ejeção avaliada pela ressonância magnética (53), mas a dificuldade para obter uma excelente janela ecogênica no GZ, necessária para o método, limitou a realização do mesmo.

A pandemia dificultou o acesso ao centro de pesquisa IPESQ dos pacientes que residiam em outros estados, limitando a amostra, embora o número de pacientes seja significativo para um estudo envolvendo uma doença de baixa prevalência em único centro.

6.5 - Perspectivas futuras

Como perspectivas futuras programamos nova avaliação em 3 anos nos pacientes com SZC, utilizando eletrocardiograma e ecocardiograma, pretendendo associar a realização de ressonância magnética cardíaca, exame que permite uma avaliação mais detalhada das estruturas cardíacas, incluindo o miocárdio.

7. CONCLUSÃO

Este estudo realizado em crianças portadoras da síndrome da Zika congênita observou que o coração dos pacientes com SZC apresenta menor tamanho que o coração das crianças do grupo controle.

Foi encontrado redução das durações da onda P e complexo QRS ao eletrocardiograma e redução das dimensões cardíacas ao ecocardiograma, demonstrando precocemente alterações morfológicas. Apesar de não haver alteração funcional considerando FE do VE e análise de índices de deformação miocárdica, o TAPSE, o S' do VD e o MAPSE estão alterados.

A dosagem de biomarcadores não demonstrou alteração nesta fase de vida.

O comprometimento neurológico desses pacientes é acentuado, seja considerando avaliação do nível de paralisia cerebral ou a gravidade dos achados da neuroimagem.

A detecção precoce de alterações cardíacas chama atenção para uma necessidade de avaliação e seguimento cardiológico seriado nesse grupo de pacientes.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus Fact Sheet. WPRO Fact Sheets [Internet]. 2016;29(3):1-. Available at: <https://cmr.asm.org/content/cmr/29/3/487.full.pdf>
2. Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. Vol. 308, *Journal of Neuroimmunology*. 2017. p. 50–64.
3. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1347–50.
4. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536–43.
5. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(8):1232–9.
6. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by guillain-barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. *Eurosurveillance*. 2014;19(9):7–9.
7. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: A previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. Vol. 97, *Journal of General Virology*. 2016. p. 269–73.
8. Zanluca C, De Melo VCA, Mosimann ALP, Dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):569–72.
9. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):653–60.
10. De Oliveira Melo AS, Aguiar RS, Amorim MMR, Arruda MB, De Oliveira Melo F, Ribeiro STC, et al. Congenital Zika virus infection: Beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol*. 2016;73(12):1407–16.
11. Hill SC, Vasconcelos J, Neto Z, Jandondo D, Zé-Zé L, Aguiar RS, et al. Emergence of the Asian lineage of Zika virus in Angola: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019;19(10):1138–47. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30293-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30293-2)
12. Pedrosa C da SG, Souza LRQ, Gomes TA, de Lima CVF, Ledur PF, Karmirian K, et al. The cyanobacterial saxitoxin exacerbates neural cell death and brain malformations induced by zika virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):1–13.
13. Chan JFW, Yip CCY, Tsang JOL, Tee KM, Cai JP, Chik KKH, et al. Differential cell line susceptibility to the emerging Zika virus: implications for disease pathogenesis, non-vector-borne human transmission and animal reservoirs. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5(July):e93.
14. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol*. 2015;89(17):8880–

- 96.
15. Liu S, Delalio LJ, Isakson BE, Wang TT. AXL-Mediated Productive Infection of Human Endothelial Cells by Zika Virus. *Circ Res*. 2016;119(11):1183–9.
 16. Rolim Neto ML, Esmeraldo ARAA, Bezerra DCC, Leite FP de MS, Marques CN, Pereira VC. The Cardiovascular Involvement In The Zika Virus Infection. *Int Arch Med*. 2018;11:2016–8.
 17. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo De Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):6–7.
 18. Chan JFW, Choi GKY, Yip CCY, Cheng VCC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *J Infect* [Internet]. 2016;72(5):507–24. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.011>
 19. Rozé B, Najioullah F, Fergé J, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Eurosurveillance*. 2016;21(9):8–11.
 20. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* [Internet]. 2015;68:53–5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.021>
 21. Blohm GM, Lednicky JA, Márquez M, White SK, Loeb JC, Pacheco CA, et al. Evidence for Mother-to-Child Transmission of Zika Virus Through Breast Milk. *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):1120–1.
 22. Redfield RR, Bunnell R, Ellis B, Kent CK, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Dengue and Zika Virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Compatible Illness and Risk for Infection with Both Viruses Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Seria. Recomm Reports. 2019;68(1).
 23. De Oliveira-Szejnfeld PS, Levine D, De Oliveira Melo AS, Amorim MMR, Batista AGM, Chimelli L, et al. Congenital brain abnormalities and Zika virus: What the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology*. 2016;281(1):203–18.
 24. Griffin I, Martin SW, Fischer M, Chambers T V., Kosoy O, Falise A, et al. Zika virus igm detection and neutralizing antibody profiles 12–19 months after illness onset. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(2):299–303.
 25. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S, et al. Zika virus infections imported to Italy: Clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol*. 2015;63:32–5.
 26. Dasgupta S, Reagan-Steiner S, Goodenough D, Russell K, Tanner M, Lewis L, et al. Patterns in Zika virus testing and infection, by report of symptoms and pregnancy status - United States, January 3-march 5, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(15):395–9.
 27. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, de Sequeira PC, Nobre A, et

- al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(4):1–13.
28. Petersen E, Wilson ME, Touch S, McCloskey B, Mwaba P, Bates M, 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* [Internet]. 2016;44(May 2015):11–5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.001>
 29. Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE, Fischer M, Fleming-Dutra KE, Villanueva J, et al. Zika virus disease: A CDC update for pediatric health care providers. *Pediatrics*. 2016;137(5).
 30. Zare Mehrjardi M, Poretti A, Huisman TAGM, Werner H, Keshavarz E, Araujo Júnior E. Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. *Jpn J Radiol*. 2017;35(3):89–94.
 31. Bai C, Hao J, Li S, Gao GF, Nie Y, Han P. Myocarditis and heart function impairment occur in neonatal mice following in utero exposure to the Zika virus. *J Cell Mol Med*. 2021;25(5):2730–3.
 32. Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS de O, Amorim MMR, Batista AGM, Chimelli L, et al. Radiol.2016161584. *Radiology* [Internet]. 2016;281(2):161584. Available at: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016161584>
 33. Aragao MFVV, Holanda AC, Brainer-Lima AM, Petribu NCL, Castillo M, Van Der Linden V, et al. Nonmicrocephalic infants with congenital zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: How large is the Zika virus “iceberg”? *Am J Neuroradiol*. 2017;38(7):1427–34.
 34. Pereira HVFS, dos Santos SP, Amâncio APRL, de Oliveira-Szejnfeld PS, Flor EO, de Sales Tavares J, et al. Neurological outcomes of congenital Zika syndrome in toddlers and preschoolers: a case series. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(5):378–87.
 35. Ribeiro BN de F, Muniz BC, Gasparetto EL, Ventura N, Marchiori E. Síndrome congênita pelo vírus Zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento? *Radiol bras* [Internet]. 2017;50(5):314–22. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842017000500314
 36. Chimelli L, Melo ASO, Avvad-Portari E, Wiley CA, Camacho AHS, Lopes VS, et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathol*. 2017;133(6):983–99.
 37. Oliveira-szejnfeld PS De, Ximenes R, Robertson R. Oliveira-Szejnfeld PS Zika virus neuroimaging *Radiology* 2016. 2016;281(1):203–18.
 38. Henningsen CG, Smith SL. Arthrogryposis Multiplex. 2005;20(December):497–501.
 39. Melo A, Gama GL, Da Silva Júnior RA, De Assunção PL, Tavares JS, Da Silva

- MB, et al. Motor function in children with congenital Zika syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2019;1–6.
40. Paixao ES, Cardim LL, Costa MCN, Brickley EB, de Carvalho-Sauer RCO, Carmo EH, et al. Mortality from Congenital Zika Syndrome - Nationwide Cohort Study in Brazil. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386(8):757–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35196428>
 41. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E GB. Reliability of a System, Function in Children With Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(4):214–23.
 42. Minhas AM, Nayab A, Iyer S, Narmeen M, Fatima K, Khan MS, et al. Association of Zika Virus with Myocarditis, Heart Failure, and Arrhythmias: A Literature Review. *Cureus.* 2017;9(6):17–22.
 43. Di Cavalcanti D, Alves L V., Furtado GJ, Santos CC, Feitosa FG, Ribeiro MC, et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLoS One.* 2017;12(4):6–11.
 44. Abdalla LF, Santos JHA, Barreto RTJ, Souza EME, D'Assunção FF, Borges MA, et al. Atrial fibrillation in a patient with Zika virus infection. *Virol J.* 2018;15(1):1–7.
 45. Aletti M, Lecoules S, Kanczuga V, Soler C, Maquart M, Simon F, et al. Transient myocarditis associated with acute Zika virus infection. *Clin Infect Dis.* 2017;64(5):678–9.
 46. Grupo de especialistas em biomarcadores. Biomarkers in Cardiology - Part 1 - In Heart Failure and Specific Cardiomyopathies. *Arq Bras Cardiol.* 2014;451–9.
 47. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1522–8.
 48. Waggoner JJ, Roupheal N, Xu Y, Natrajan M, Lai L, Patel SM, et al. Pericarditis associated with acute Zika virus infection in a returning traveler. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):1–4.
 49. Carta KAG, Mendoza I, Morr I, Mendoza I, Misticchio F, Meza Y, et al. Myocarditis, Heart Failure and Arrhythmias in Patients With Zika. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017;69(11):906. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)34295-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(17)34295-X)
 50. Scatularo CE, Ballesteros OA, Saldarriaga C, Mendoza I, Wyss F, Liprandi AS, et al. Zika & heart: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2022;32(1):52–8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.11.003>
 51. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2019;32(1):1–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30282592>
 52. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V, et al. Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in caucasian

- children. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014;27(12):1279-1292.e2. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.08.005>
53. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Diretrizes para Avaliação Ecocardiográfica do Coração Direito em Adultos: um Informe da Sociedade Americana de Ecocardiografia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685–713.
 54. Magdy G, Hamdy E, Elzawawy T, Ragab M. Value of mitral annular plane systolic excursion in the assessment of contractile reserve in patients with ischemic cardiomyopathy before cardiac revascularization. *Indian Heart J* [Internet]. 2018;70(3):373–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.11.004>
 55. Castillo JM Del. *Strain cardíaco*. Rio de Janeiro: Revinter; 2013.
 56. Maria J, Castillo D. Rotação, Twisting e Torção Miocárdicas Avaliados pela Ecocardiografia Bidimensional (Speckle Tracking). *Rev bras ecocardiogr Cardiovasc*. 2012;25(August 2015):206–13.
 57. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, Carreras F, Flotats A, Carrió I, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: Physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(2):389–92.
 58. Abduch MCD, Alencar AM, Mathias Jr. W, Vieira ML de C. Cardiac Mechanics Evaluated by Speckle Tracking Echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014;
 59. Belém, Luciano, SALGADO, ANGELO, Felix, Alex, NASCIMENTO C. *Ecocardiografia atual - Manual de novas tecnologias*. São Paulo: DiLivros; 2011.
 60. Jashari H, Rydberg A, Ibrahimi P, Bajraktari G, Kryeziu L, Jashari F, et al. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13(1):1–16.
 61. Forsey J, Friedberg MK, Mertens L. Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease. *Echocardiography*. 2013;30(4):447–59.
 62. Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1849–63.
 63. Kaku K, Takeuchi M, Tsang W, Takigiku K, Yasukochi S, Patel AR, et al. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014;27(1):55–64. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2013.10.002>
 64. Azeka E, Jatene MB, Jatene IB, Horowitz ESK, Branco KC, de Souza Neto JD, et al. I diretriz de insuficiência cardíaca (IC) e transplante cardíaco, no feto, na criança e em adultos com cardiopatia congênita, da sociedade brasileira de cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6):1–126.
 65. Maher KO, Reed H, Cuadrado A, Simsic J, Mahle WT, Deguzman M, et al. B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of critical heart disease in children. *Pediatrics*. 2008;121(6):1484–8.

66. Rocca HPB La, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1221–7.
67. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436–539.
68. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(11):623–34.
69. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L, et al. Determinación de valores normalizados del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) en 405 niños y adolescentes españoles. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):674–80.
70. Kurath-Koller S, Avian A, Cantinotti M, Burmas A, Grangl G, Schweintzger S, et al. Normal Pediatric Values of the Subcostal Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (S-TAPSE) and Its Value in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Can J Cardiol [Internet].* 2019;35(7):899–906. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.01.019>
71. Mathias Jr. W. Manual de ecocardiografia. 2. ed. Barueri, SP: Manole; 2009.
72. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012;5(2):179–84.
73. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: A study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(3):212–21.
74. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fritsch P, et al. Left ventricular long-axis function: Reference values of the mitral annular plane systolic excursion in 558 healthy children and calculation of z-score values. *Am Heart J [Internet].* 2012;164(1):125–31. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.05.004>
75. Álvarez J, Aguilar F, Lurbe E. Blood pressure measurement in children and adolescents: key element in the evaluation of arterial hypertension. *An Pediatría (English Ed.* 2022;96(6):536.e1-536.e7.
76. Markman B, Carlos A, Sousa S, Felice A, Issa C, Nascimento BR, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(3):516-658. 2021;116(3):516–658.
77. Pastore CA et al. Boletim Eletrônico da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Análise e Emissão De Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):suplemento 1.
78. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston M, Walter S, Russell D, et al. GMFCS-E & R Sistema de Classificação da Função Motora Grossa Ampliado e Revisto. *Ref Dev Med Child Neurol [Internet].* 1997;39:214–23. Available at: www.canchild.ca
79. Angelidou A, Michael Z, Hotz A, Friedman K, Emani S, Larovere K, et al. Is

- There More to Zika? Complex Cardiac Disease in a Case of Congenital Zika Syndrome. *Neonatology*. 2018;113(2):177–82.
80. Santana MB, Lamas CC, Athayde JG, Calvet G, Moreira J, De Lorenzo A. Congenital Zika syndrome: is the heart part of its spectrum? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;25(8):1043–4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.020>
 81. Yamamoto T, Awano H, Zhang Z, Sakuma M, Kitaaki S, Matsumoto M, et al. Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy Is Less Frequent in Patients With Mutations in the Dystrophin Dp116 Coding Region Than in Other Regions. *Circ Genomic Precis Med*. 2018;11(1):e001782.
 82. Dedobbeleer C, Rai M, Donal E, Pandolfo M, Unger P. Normal left ventricular ejection fraction and mass but subclinical myocardial dysfunction in patients with Friedreich's ataxia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(4):346–52.
 83. Labombarda F, Leport M, Morello R, Ribault V, Kauffman D, Brouard J, et al. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: A 2D speckle strain imaging study. *Diabetes Metab* [Internet]. 2014;40(4):292–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2014.03.007>
 84. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):417–21.
 85. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10).
 86. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Cvirn G, et al. Reference values of tricuspid annular peak systolic velocity in healthy pediatric patients, calculation of Z score, and comparison to tricuspid annular plane systolic excursion. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012;109(1):116–21. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.013>
 87. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right Ventricular Function in Infants, Children and Adolescents: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 640 Healthy Patients and Calculation of z Score Values. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2009;22(6):715–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2009.03.026>
 88. Lamia B, Teboul JL, Monnet X, Richard C, Chemla D. Relationship between the tricuspid annular plane systolic excursion and right and left ventricular function in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2143–9.
 89. De Castro S, Cavarretta E, Milan A, Caselli S, Di Angelantonio E, Vizza Carmine D, et al. Usefulness of tricuspid annular velocity in identifying global RV dysfunction in patients with primary pulmonary hypertension: A comparison with 3D echo-derived right ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2008;25(3):289–93.
 90. Mawad W, Friedberg MK. The continuing challenge of evaluating diastolic

- function by echocardiography in children: Developing concepts and newer modalities. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(1):93–100.
91. Orofino DHG, Passos SRL, de Oliveira RVC, Farias CVB, Leite M de FMP, Pone SM, et al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus—a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):1–9.
 92. Arrais NMR, de Souza PVS, Leite GCP, Bezerra MTAL, Maia CRS, de Moraes-Pinto MI. Congenital heart disease in Zika virus congenital syndrome: How and when to investigate. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2021;110(12):3343–5.
 93. Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Kim JH, Iwamoto Y, Senzaki H. Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World J Pediatr [Internet]*. 2015;11(4):309–15. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0039-x>
 94. Clerico A, Aimo A, Cantinotti M. High-sensitivity cardiac troponins in pediatric population. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(1):18–32.
 95. Neves AL, Henriques-Coelho T, Leite-Moreira A, Areias JC. Cardiac injury biomarkers in paediatric age: Are we there yet? *Heart Fail Rev*. 2016;21(6):771–81.
 96. Oliveira-szejnfeld PS De, Ximenes R, Robertson R. Oliveira-Szejnfeld PS Zika virus neuroimaging *Radiology* 2016. *Radiology*. 2016;281(1):203–18.
 97. Levine D, Jani JC, Castro-Aragon I, Cannie M. How does imaging of congenital zika compare with imaging of other to rch infections? *Radiology*. 2017;285(3):744–61.
 98. Pires P, Jungmann P, Galvão JM, Hazin A, Menezes L, Ximenes R, et al. Neuroimaging findings associated with congenital Zika virus syndrome: case series at the time of first epidemic outbreak in Pernambuco State, Brazil. *Child's Nerv Syst*. 2018;34(5):957–63.
 99. de Castro JDV, Pereira LP, Dias DA, Aguiar LB, Maia JCN, da Costa JIF, et al. Presumed zika virus-related congenital brain malformations: The spectrum of CT and MRI findings in fetuses and newborns. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(10):703–10.
 100. Aguilar Ticona JP, Nery N, Doss-Gollin S, Gambah C, Lessa M, Rastely-Júnior V, et al. Heterogeneous development of children with Congenital Zika Syndrome-associated microcephaly. *PLoS One*. 2021;16(9 September):1–12.
 101. Tavares J de S, Gama GL, Dias Borges MC, de Sousa Santos AC, Tavares J de S, Amorim MMR, et al. Classification of Congenital Zika Syndrome: Muscle Tone, Motor Type, Body Segments Affected, and Gross Motor Function. *Dev Neurorehabil [Internet]*. 2021;24(5):296–302. Available at: <https://doi.org/10.1080/17518423.2020.1866706>

9. ANEXOS

9.1 – Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA – ANÁLISE DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA EM CRIANÇAS PORTADORAS DA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA.

2. PESQUISADOR EXECUTANTE: Dra. Imara correia de Queiroz Barbosa
CARGO/FUNÇÃO: Médica Pesquisadora
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 5463-PB
UNIDADE DO HCFMUSP:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO <input type="checkbox"/>		RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: O protocolo apresentará duração de 24 meses.

.....

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP**

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) - Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que pretende avaliar se o músculo cardíaco foi acometido pela síndrome da Zika congênita.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados - Será realizado um ecocardiograma, com o paciente deitado numa maca, sem necessidade de jejum prévio. O exame demorará em torno de 30 minutos. Será realizado a análise de deformação miocárdica, trata-se de um exame mais elaborado e de suma importância no estudo de doenças que acometem o músculo cardíaco, trazendo informações mais precoces e precisas que o ecocardiograma padrão, através de um software especial.

3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados - O ecocardiograma com a análise de deformação miocárdica é realizado numa sala com baixa luminosidade e temperatura. Para minimizar o desconforto que possa ser causado nos pacientes o exame será realizado em um ambiente com maior luminosidade e colocaremos a temperatura da sala mais alta: 24° (normalmente é realizado com a temperatura da sala em 19°). Considerando que o exame será realizado em crianças, os pais ou responsáveis estarão sempre acompanhando toda sua

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Versão 2

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP**

realização para minimizar os riscos do paciente se sentir sozinho e ficar com medo. Brinquedos serão fornecidos antes e durante a realização do exame para acalmar os pacientes. O exame não tem contraindicações.

4 – Benefícios para o participante - O paciente ajudará a realizar um estudo que investigará a sua doença e suas complicações.

5 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar- Não se aplica.

6 – Garantia de acesso- em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A investigadora é o Profa. Imara Correia de Queiroz Barbosa que pode ser encontrada no endereço Rua Benjamin Constant, 170, sala 605, telefone(s) 83-32014445 e 83-988862622

7 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;

8 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

9 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10 – Despesas e compensações- não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "ANÁLISE DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA EM CRIANÇAS PORTADORAS DA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA".

Eu discuti com a Dra. Imara Correia de Queiroz Barbosa sobre a minha decisão em permitir que a criança sob meus cuidados participe desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação do paciente é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Versão 2

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP**

durante a pesquisa, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Estou ciente que receberei uma via deste documento.

Assinatura do representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

----- Data ____ / ____ / ____

Para todos os casos, já que todos são pacientes menores de 18 anos.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Contato com o Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para a pesquisadora Imara Correia de Queiroz Barbosa no telefone 83-988632622 ou para o Comitê de Ética do CCM: *Centro de Ciências Médicas, 3º andar, sala 14 - Cidade Universitária - Campus I, Universidade Federal da Paraíba, CEP: 58051-900 - Bairro Castelo Branco - João Pessoa-PB Telefone: (83) 3216.7619 E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br*

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Versão 2


9.2 - Anexo 2 - Descrição da função motora grossa para crianças entre 2 e 4 anos, de acordo com o sistema de Classificação da Função Motora Grossa (78).

Nível	Sistema de Classificação da Função Motora Grossa para crianças entre 2 e 4 anos.
I	As crianças sentam-se no chão com ambas as mãos livres para manipular objetos. Os movimentos de sentar-se e levantar-se do chão são realizados sem assistência do adulto. As crianças andam como forma preferida de locomoção, sem a necessidade de qualquer aparelho auxiliar de locomoção
II	As crianças sentam-se no chão, mas podem ter dificuldades de equilíbrio quando ambas as mãos estão livres para manipular objetos. Os movimentos de sentar e deixar a posição sentada são realizados sem assistência do adulto. As crianças puxam-se para ficar em pé em uma superfície estável. As crianças engatinham (sobre mãos e joelhos) com padrão alternado, andam de lado segurando-se nos móveis e andam usando aparelhos para auxiliar a locomoção como forma preferida de locomoção.
III	As crianças mantêm-se sentadas no chão frequentemente na posição de W (sentar-se entre os quadris e os joelhos em flexão e rotação interna) e podem necessitar de assistência do adulto para assumir a posição sentada. As crianças rastejam em prono ou engatinham (sobre as mãos e joelhos), frequentemente sem movimentos alternados de perna, como métodos principais de auto locomoção. As crianças podem puxar-se para levantar-se em uma superfície estável e andar de lado segurando-se nos móveis por distâncias curtas. As crianças podem andar distâncias curtas nos espaços internos utilizando um dispositivo manual de mobilidade (andador) e ajuda de um adulto para direcioná-la e girá-la.
IV	As crianças sentam-se no chão quando colocadas, mas são incapazes de manter alinhamento e equilíbrio sem o uso de suas mãos para apoio. As crianças frequentemente necessitam de equipamento de adaptação para sentar-se e ficar em pé. A autolocomoção para curtas distâncias (dentro de uma sala) é alcançada por meio do rolar, rastejar em prono ou engatinhar sobre as mãos e joelhos sem movimento alternado de pernas.
V	As deficiências físicas restringem o controle voluntário do movimento e a capacidade de manter posturas antigravitacionais de cabeça e tronco. Todas as áreas de função motora estão limitadas. As limitações funcionais do sentar-se e ficar em pé não são completamente compensadas por meio do uso de equipamentos adaptativos e de tecnologia assistiva. No nível V, as crianças não têm meios para se mover independentemente e são transportadas. Somente algumas crianças conseguem a auto locomoção utilizando uma cadeira de rodas motorizada com extensas adaptações.

9.3 - Anexo 3 - Descrição da função motora grossa para crianças entre 4 e 6 anos, de acordo com o sistema de Classificação da Função Motora Grossa (78).

Nível	Sistema de Classificação da Função Motora Grossa para crianças entre 4 e 6 anos.
I	As crianças sentam-se em uma cadeira, mantêm-se sentadas e levantam-se dela sem a necessidade de apoio das mãos. As crianças saem do chão e da cadeira para a posição em pé sem a necessidade de objetos de apoio. As crianças andam nos espaços internos e externos e sobem escadas. Iniciam habilidades de correr e pular.
II	As crianças sentam-se em uma cadeira com ambas as mãos livres para manipular objetos. As crianças saem do chão e da cadeira para a posição em pé, mas geralmente requerem uma superfície estável para empurrar-se ou impulsionar-se para cima com os membros superiores. As crianças andam sem a necessidade de um dispositivo manual de mobilidade em espaços internos e em curtas distâncias em espaços externos planos. As crianças sobem escadas segurando-se no corrimão, mas são incapazes de correr e pular.
III	As crianças sentam-se em uma cadeira comum, mas podem necessitar de apoio pélvico e de tronco para maximizar a função manual. As crianças sentam-se e levantam-se da cadeira usando uma superfície estável para empurrar-se ou impulsionar-se para cima com seus braços. As crianças andam com um dispositivo manual de mobilidade em superfícies planas e sobem escadas com a assistência de um adulto. As crianças frequentemente são transportadas quando percorrem longas distâncias e quando em espaços externos em terrenos irregulares.
IV	As crianças sentam-se em uma cadeira, mas precisam de um assento adaptado para controle de tronco e para maximizar a função manual. As crianças sentam-se e levantam-se da cadeira com a ajuda de um adulto ou de uma superfície estável para empurrar-se ou impulsionar-se com seus braços. As crianças podem, na melhor das hipóteses, andar por curtas distâncias com o andador e com supervisão do adulto, mas tem dificuldades em virar e manter o equilíbrio em superfícies irregulares. As crianças são transportadas na comunidade. As crianças podem adquirir auto locomoção utilizando uma cadeira de rodas motorizada.
V	As crianças não têm como se movimentar independentemente e são transportadas. Algumas crianças alcançam auto locomoção usando cadeira de rodas motorizada com extensas adaptações.

9.4 – Anexo 4: Certificado de apresentação do trabalho no congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia, 2022, em Barcelona, Espanha.



CERTIFICATE

This is to certify that

Mrs ICQ Queiroz
(Campina Grande - Brazil)

has presented an abstract entitled

Evaluation of morphology and biventricular cardiac function in children with congenital zika syndrome

Authors: ICQ Barbosa (São Paulo, BR), LP Gomes (Campina Grande, BR), A Barbosa (Campina Grande, BR), LFB Botelho (São Paulo, BR), CM Montenegro (São Paulo, BR), BRC Barbosa (São Paulo, BR), AT Vilela (João Pessoa, BR), ASO Melo (Campina Grande, BR), VS Salemi (São Paulo, BR)

in the session entitled

Paediatric cardiology 2


On Sunday 28 August 2022, from 14:15 to 14:35

during the

ESC Congress 2022

in Barcelona, Spain & Online

European Society of Cardiology
Isabel Bardinet
Chief Executive Officer

Our mission: to reduce the burden of cardiovascular disease. 

Headquarters: The European Heart House - Les Templiers - 2035, Route des Colles - CS 80179 BIOT - 06903 Sophia Antipolis Cedex - France
Tel. +33 (0)4 92 94 76 00 - Fax. +33 (0)4 92 94 76 01 - www.escardio.org

European Heart Agency: 29, Square de Meeus - 4th floor - B-1000 Brussels - Belgium - Tel. +32 (0)2 274 10 70
SOCIETE EUROPEENNE DE CARDIOLOGIE Association loi 1901 - Déclaration du 08/04/1992 N° 1/0006 J.O. N° 18 du 29/04/1992 - SIREN 403 299 480
Association Immatriculée au registre des opérateurs de voyages n° IMD0610075

9.5 - Anexo 5: Publicação do resumo do trabalho apresentado no congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia no European Heart Journal. 43. 10.1093/eurheartj/ehac544.2530.

2530

Cardiovascular Disease in Special Populations – Cardiovascular Disease in Special Populations: Paediatric Cardiology

Evaluation of morphology and biventricular cardiac function in children with congenital zika syndrome

I.C.Q. Barbosa¹, L.P. Gomes², A. Barbosa², L.F.B. Botelho¹, C.M. Montenegro¹, B.R.C. Barbosa¹, A.T. Vilela³, A.S.O. Melo⁴, V.S. Salemi¹

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ²Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, Brazil; ³Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brazil; ⁴Instituto de pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto - IPESQ, Campina Grande, Brazil

Funding Acknowledgement: Type of funding sources: None.

Introduction: The infection caused by the Zika virus during pregnancy causes microcephaly and brain damage in fetus, and the systemic involvement with diffuse muscle impairment, high frequency of arthrogyposis and microphthalmia, characterizes congenital Zika syndrome (CZS). The cardiac impairment in CZS was rarely evaluated.

Purpose: To evaluate the morphology and biventricular cardiac function in children affected by CZS, using electrocardiogram (EKG), echocardiogram and biomarkers dosage.

Methods: This is a cross-sectional study conducted with 52 children with CZS (GZ) compared with 25 healthy children (CG). Clinical evaluation, EKG, and echocardiogram were performed in all of them. Also, troponin I and natriuretic peptide type B (BNP) dosages were performed in GZ.

Results: The median age of the studied population was 5 years in groups, GZ (3 to 6 years), CG (3 to 8 years), 40.4% (GZ) and 60% (CG) of female gender. The most prevalent electrocardiographic alteration was sinus arrhythmia, GZ: 9 (17.3%) and CG: 4 (16%). The echocardiographic evaluation showed the morphological parameters adjusted for the Z score: left ventricular (LV) end-diastolic diameter in GZ: -2.36 [-5.10, 2.63] vs CG: -1.07 [-3.43, 0.61], $p < 0.001$; LV end-systolic diameter in GZ: -1.02 [-4.49, 0.62] vs CG: -0.06 [-1.98, 2.28], $p < 0.01$; ascending aorta in GZ: -0.09 [-2.08, 1.60] vs CG: 0.43 [-1.47, 2.2], $p: 0.021$; basal diameter of

the right ventricle (RV) in GZ: -2.34 [-4.90, 0.97] vs CG: -0.96 [-2.21, 0.40], $p < 0.01$; pulmonary artery dimension in GZ: -2.13 [-5.99, 0.98] vs CG: -0.24 [-2.53, 0.59], $p < 0.01$. The left atrium volume index (ml/m^2) was in GZ: 13.15 [6.80, 18.00] vs CG: 18.80 [5.90, 25.30], $p < 0.01$; right atrium volume index (ml/m^2) in GZ: 10.10 [4.90, 15.30] vs CG: 15.80 [4.10, 24.80], $p < 0.01$. The septum systolic excursion of the mitral annular plane (MAPSE, cm) was in GZ: 0.98 [0.78, 1.66] vs CG: 1.25 [1.07, 1.56], $p < 0.01$; and lateral annulus: 1.25 [0.81, 1.86] vs CG: 1.46 [1.07, 1.83], $p < 0.001$; tricuspid annular plane systolic excursion (cm) in GZ: 1.52 [1.13, 2.34] vs CG: 1.90 [1.62, 2.35], $p < 0.01$; S' of the RV (cm/s) was in GZ: 10.60 [6.49, 21.00] vs CG: 12.80 [9.19, 16.20], $p < 0.01$. The peak of late mitral inflow (A wave, cm/s) was in GZ: 64 [24, 134] vs CG: 52 [26, 94], $p = 0.02$; peak of late diastolic mitral annular wave (e') of septum (cm/s) was GZ: 15 [7, 23] vs CG: 17 [12, 27], $p < 0.01$; peak of e' lateral (cm/s) was in GZ: 11 [7, 19], CG: 12 [9, 15], $p < 0.016$; E/e' ratio was GZ: 7.52 [4.57, 10.78] vs CG: 6.41 [4.75, 12.64], $p < 0.01$. The LV longitudinal and circumferential and RV longitudinal strain measurements showed no difference between the groups.

Conclusion: A reduction in cardiac dimensions and biventricular dysfunction was found in CZS, showing an early cardiac impairment, which will enable to establishment early therapies, avoiding severe heart failure.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement_2/ehac544.2530/6745732 by guest on 21 July 2023

9.6 - Anexo 6: Certificado de apresentação do trabalho no Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular, 2022, São Paulo.



11º CONGRESSO DO DIC
11º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular
 29 a 31 Julho de 2022 | São Paulo

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

Alteração morfológica e funcional biventricular cardíaca em crianças portadoras da síndrome da zika congênita

dos autores: IMARA CORREIA DE QUEIROZ BARBOSA; LUIZABEL DE PAULA GOMES; ISRAEL NILTON DE ALMEIDA FEITOSA; LUÍS FÁBIO BARBOSA BOTELHO; ANDRÉ TELIS DE VILELA ARAÚJO; MARCELO DANTAS TAVARES DE MELO; ADRIANA SUELY DE OLIVEIRA MELO; EDMAR ALCIDES BOCCHI; VERA MARIA CURY SALEMI, foi apresentado na modalidade Pôster Eletrônico, no evento 11º Congresso do Departamento de Imagem Cardiovascular ocorrido de 29 a 31 de julho de 2022, no Centro de Convenções Frei Caneca em São Paulo/SP.

31 de julho de 2022

Para validar, acesse <http://www.ccmcongressos.com.br/validacao/?cod=50750114>



Marly Uellendahl
 Presidente do 11º Congresso Brasileiro do DIC - SBC



Márcio Silva Miguel Lima
 Presidente da Comissão Científica do 11º Congresso Brasileiro do DIC - SBC

Realização





11º CONGRESSO DO DIC
11º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular
 29 a 31 Julho de 2022 | São Paulo

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

Alteração morfológica e funcional biventricular cardíaca em crianças portadoras da síndrome da zika congênita

foi apresentado na modalidade Pôster Eletrônico, por Imara Correia de Queiroz Barbosa, no evento 11º Congresso do Departamento de Imagem Cardiovascular ocorrido de 29 a 31 de julho de 2022, no Centro de Convenções Frei Caneca em São Paulo/SP.

31 de julho de 2022

Para validar, acesse <http://www.ccmcongressos.com.br/validacao/?cod=50750114>



Marly Uellendahl
 Presidente do 11º Congresso Brasileiro do DIC - SBC



Márcio Silva Miguel Lima
 Presidente da Comissão Científica do 11º Congresso Brasileiro do DIC - SBC

Realização

