



Ainda sobre a resposta brasileira à epidemia de microcefalia: uma metanálise com 1.548 gestantes de 13 coortes para avaliar o risco de desfechos adversos

Still on the Brazilian response to the microcephaly epidemic: a meta-analysis with 1,548 pregnant women from 13 cohorts to assess the risk of adverse outcomes

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes^{1,2}, Demócrito de Barros Miranda-Filho², Flor Ernestina Martinez-Espinoza^{3,4}, Patrícia Brasil⁴

Em 2015, a comunidade científica foi surpreendida por uma epidemia de microcefalia, inicialmente identificada em alguns estados do Nordeste do Brasil. As primeiras observações de um aumento inusitado do número de casos de microcefalia foram feitas por médicos em sua prática clínica e, uma vez confirmada a ocorrência desse novo fenômeno, seguiram-se os desafios para determinar a sua etiologia, caracterizar o espectro de manifestações clínicas e estimar o risco de sua ocorrência. Essas etapas foram sucessivamente cumpridas por meio de estudos ecológicos, relatos e séries de casos e estudos epidemiológicos.⁽¹⁾ Foram os clínicos que inicialmente levantaram a hipótese da infecção pelo vírus Zika durante a gravidez como responsável pelos efeitos adversos observados nas crianças,⁽²⁾ sendo posteriormente detectado e sequenciado o vírus em líquido amniótico de duas gestantes cujos fetos apresentavam microcefalia⁽³⁾ e detectada a IgM específica para Zika em líquido cefalorraquidiano de crianças com microcefalia.⁽⁴⁾ Um estudo caso-controle mostrou a associação entre o vírus Zika e a microcefalia e, ao mesmo tempo, afastou o papel de outros fatores que poderiam ser responsáveis pela sua ocorrência.⁽⁵⁾ O seguimento de coortes de gestantes permitiu a estimativa do risco de microcefalia, anormalidades do sistema nervoso central (SNC) diagnosticadas por imagem, alterações oftalmológicas e audiológicas, e de outros defeitos congênitos em crianças nascidas de mães infectadas pelo vírus Zika durante a gravidez.⁽⁶⁻¹³⁾ Embora os estudos de coorte tenham mostrado riscos semelhantes de microcefalia, as estimativas do risco de outras manifestações foram diversas, indicando a necessidade de utilização de outras estratégias de análise que fornecessem estimativas mais robustas, como as metanálises.

1. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
2. Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
3. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.
4. Fundação Oswaldo Cruz, Manguinhos, RJ, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Av. Prof. Moraes Rego, 1.235, Cidade Universitária, 50670-901,
Recife, PE, Brasil
ricardo.ximenes@ufpe.br

Como citar:

Ximenes RA, Miranda-Filho DB, Martinez-Espinoza FE, Brasil P. Ainda sobre a resposta brasileira à epidemia de microcefalia: uma metanálise com 1.548 gestantes de 13 coortes para avaliar o risco de desfechos adversos. *Femina*. 2023;51(4):198-201.

No Brasil, os estudos de coorte foram desenvolvidos por diferentes grupos de pesquisadores, mas, desde o início da epidemia de microcefalia, houve uma preocupação dos cientistas brasileiros em padronizar, dentro do possível, os protocolos de pesquisa e os instrumentos de coleta, para possibilitar uma análise conjunta dos dados em uma etapa posterior. Para esse fim, foram realizados vários encontros envolvendo inicialmente pesquisadores brasileiros e posteriormente pesquisadores de diferentes países, com o apoio da Organização Pan-Americana de Saúde e da Organização Mundial de Saúde. No Brasil, foi formado o Consórcio Brasileiro de Coortes relacionadas ao vírus Zika (*Zika Brazilian Cohorts Consortium* – ZBC Consortium),⁽¹⁴⁾ que, ao realizar a análise conjunta dos dados dos estudos brasileiros, supera as limitações dos estudos isolados, notadamente o pequeno tamanho da amostra e a consequente imprecisão das estimativas e a menor representatividade. Entre as contribuições do ZBC Consortium, está o artigo recentemente publicado: “*Risk of adverse outcomes in offspring with RT-PCR confirmed prenatal Zika virus exposure: an individual participant data meta-analysis of 13 cohorts in the Zika Brazilian Cohorts Consortium*”,⁽¹⁵⁾ do qual destacaremos alguns pontos.

Vários fatores reforçam a relevância dos resultados apresentados nesse artigo. Trata-se de uma metanálise de dados individuais que agrega e analisa os dados de diferentes estudos após um processo de harmonização deles. A harmonização, realizada por meio de vários encontros de pesquisadores, possibilitou a formação de um banco de dados único e a análise das informações de todos os participantes, diferindo das metanálises tradicionais, nas quais são reanalisados apenas os dados agregados. O Consórcio incluiu quase a totalidade das coortes de gestantes desenvolvidas no Brasil, totalizando 13 estudos realizados em quatro regiões brasileiras onde ocorreu epidemia pelo vírus Zika: Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste. É o estudo com maior número de participantes até agora publicado, totalizando 1.548 gestantes e seus respectivos desfechos gestacionais. Todas as mulheres tiveram confirmação da infecção pelo vírus Zika durante a gravidez por meio do RT-PCR, padrão-ouro de diagnóstico da infecção pelo vírus Zika.⁽¹⁶⁾ Devido à limitação de interpretação, os exames sorológicos não foram utilizados para definir a exposição.

Os resultados dessa metanálise do ZBC Consortium fornecem estimativas mais robustas e precisas sobre o risco de efeitos adversos em crianças nascidas de gestantes que foram infectadas pelo vírus Zika durante a gravidez. Esse estudo responde a uma questão importante para os médicos e profissionais de saúde ao informar a probabilidade de ocorrência das manifestações potencialmente associadas à Zika congênita.

O estudo apontou que, embora a microcefalia seja a manifestação mais grave, ela não é a mais frequente, sendo observada em 1,5% das crianças no nascimento,

e que a microcefalia grave é menos frequente do que a microcefalia leve/moderada. Mostrou também que uma parte das crianças, apesar de nascerem com o perímetro cefálico normal para a idade e sexo, pode desenvolver microcefalia pós-natal, o que implica a necessidade de acompanhamento dessas crianças e repetição das medições do perímetro cefálico. Foi demonstrado também que o risco de as crianças nascerem pequenas para a idade gestacional foi maior do que o relatado para a população geral. Diferentemente do que havia sido sugerido por alguns autores, o risco de microcefalia não variou nas diferentes regiões do país nem com as diversas condições socioeconômicas.

O risco da ocorrência de alterações estruturais do SNC em crianças nascidas de mães que se infectaram durante a gravidez foi em torno de 8%, e elas foram observadas mesmo em crianças sem microcefalia. As mais frequentes foram calcificações, ventriculomegalia e atrofia cortical difusa, além de outras manifestações também identificadas. A realização de ultrassonografia do SNC após o nascimento constitui-se um instrumento valioso para o diagnóstico de alterações estruturais.

O risco de apresentar pelo menos uma alteração neurológica foi em torno de 20%, destacando-se a ocorrência de alteração do tônus/trofismo e as crises convulsivas. O risco dessas alterações (20%) foi maior do que o de microcefalia e de anormalidades estruturais no SNC, o que mostra a complementaridade dessas informações e a necessidade de integrá-las para uma avaliação adequada e a longo prazo dessas crianças.

Os riscos de efeitos adversos audiológicos e oftalmológicos, destacando-se as alterações do nervo óptico, foram menores do que 5%.

Aproximadamente um terço das crianças nascidas de mães expostas ao vírus Zika durante a gravidez apresentou pelo menos uma alteração, e menos de 1% apresentou alterações concomitantes.

Os riscos estimados na metanálise do ZBC Consortium são relevantes para o planejamento da atenção às gestantes que venham a se infectar pelo vírus Zika durante a gravidez e da atenção às crianças nascidas dessas mães. Vale a pena lembrar que não se pode afastar a possibilidade de nova epidemia pelo vírus Zika à medida que aumenta o número de indivíduos susceptíveis. O estudo evidencia ainda a necessidade de uma avaliação abrangente das crianças por diferentes grupos de especialistas em pelo menos um momento do acompanhamento delas para detecção precoce de anormalidades e definição das intervenções necessárias. O estudo indica também a necessidade do acompanhamento das crianças a longo prazo para identificação do risco de manifestações tardias.

REFERÊNCIAS

1. Albuquerque MF, Souza WV, Araújo TV, Braga MC, Miranda Filho DB, Ximenes RA, et al. The microcephaly epidemic and Zika virus: building knowledge in epidemiology. *Cad Saúde Pública*. 2018;34(10):e00069018. doi: 10.1590/0102-311X00069018

2. Brito C. Zika Virus: a new chapter in the history of medicine. *Acta Med Port.* 2015;28(6):679-80. doi: 10.20344/amp.7341
3. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, 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. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5
4. Cordeiro MT, Pena LJ, Brito CA, Gil LH, Marques ET. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. *Lancet.* 2016;387(10030):1811-2. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30253-7
5. Araújo TV, Ximenes RA, Miranda-Filho DB, Souza WV, Montarroyos UR, de Melo AP, et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):328-36. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30727-2
6. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321-34. doi: 10.1056/NEJMoa1602412
7. Ximenes RA, Miranda-Filho DB, Montarroyos UR, Martelli CM, Araújo TV, Brickley E, et al. Zika-related adverse outcomes in a cohort of pregnant women with rash in Pernambuco, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(3):e0009216. doi: 10.1371/journal.pntd.0009216
8. Nogueira ML, Nery Júnior NR, Estofolete CF, Bernardes Terzian AC, Guimarães GF, Zini N, et al. Adverse birth outcomes associated with Zika virus exposure during pregnancy in São José do Rio Preto, Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(6):646-52. doi: 10.1016/j.cmi.2017.11.004
9. Coutinho CM, Negrini S, Araujo D, Teixeira SR, Amaral FR, Moro M, et al. Early maternal Zika infection predicts severe neonatal neurological damage: results from the prospective Natural History of Zika Virus Infection in Gestation cohort study. *BJOG.* 2021;128(2):317-26. doi: 10.1111/1471-0528.16490
10. de Oliveira CS, de Matos HJ, Ramos FL, Pinto AY, Graim PN, Guimarães VP, et al. Risk of Zika virus-associated birth defects in congenital confirmed cases in the Brazilian Amazon. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e116. doi: 10.26633/RPSP.2020.116
11. Redivo EF, Menezes CB, Castilho MC, Brock M, Magno ES, Saraiva MG, et al. Zika Virus infection in a cohort of pregnant women with exanthematic disease in Manaus, Brazilian Amazon. *Viruses.* 2020;12(12):1362. doi: 10.3390/v12121362
12. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *N Engl J Med.* 2018;378(11):985-94. doi: 10.1056/NEJMoa1709481
13. Pomar L, Vouga M, Lambert V, Pomar C, Hcini N, Jolivet A, et al. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana. *BMJ.* 2018;363:k4431. doi: 10.1136/bmj.k4431
14. Alecrim MD, Amorim MM, Araújo TV, Brasil P, Brickley EB, Castilho MD, et al. Zika Brazilian Cohorts (ZBC) consortium: protocol for an individual participant data meta-analysis of congenital Zika Syndrome after maternal exposure during pregnancy. *Viruses.* 2021;13(4):687. doi: 10.3390/v13040687
15. Ximenes RA, Miranda-Filho DB, Brickley EB, Araújo TV, Montarroyos UR, Abtibol-Bernardino MR, et al. Risk of adverse outcomes in offspring with RT-PCR confirmed prenatal Zika virus exposure: an individual participant data meta-analysis of 13 cohorts in the Zika Brazilian Cohorts Consortium. *Lancet Reg Health Am.* 2023;17:100395. doi: 10.1016/j.lana.2022.100395
16. Ximenes RA, Miranda-Filho DB, Brickley EB, Montarroyos UR, Martelli CM, Araújo TV, et al. Zika virus infection in pregnancy: establishing a case definition for clinical research on pregnant women with rash in an active transmission setting. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(10):e0007763. doi: 10.1371/journal.pntd.0007763