



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS

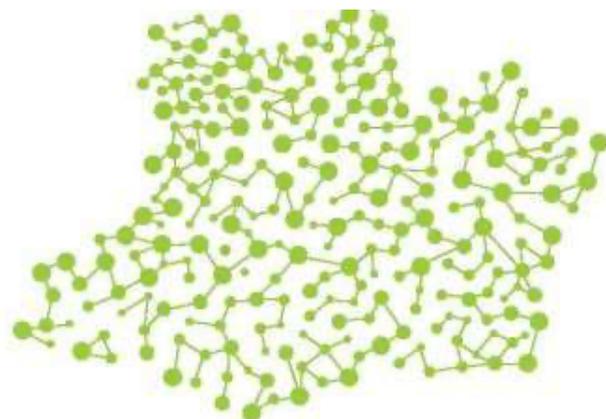


**ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS
DURANTE O PERÍODO INTRAUTERINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SWAMMY AMARAL MITOZO

MANAUS

2023



SWAMMY AMARAL MITOZO

**ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS
DURANTE O PERÍODO INTRAUTERINO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, como requisito para obtenção grau de Mestre em Doenças Tropicais e Infeciosas.

Orientadora: Prof^a Dra. Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fonseca de Almeida e Val

MANAUS

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a). Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

S971aa	<p>MITOZO, SWAMMY AMARAL ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS DURANTE O PERÍODO INTRAUTERINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / SWAMMY AMARAL MITOZO. Manaus : [s.n], 2023. 56 f.: il., color.; 23 cm</p> <p>Dissertação - PGSS - Doenças Tropicais e Infecciosas (Mestrado) - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2023. Inclui bibliografia Orientador: Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes Coorientador: Fernando Fonseca de Almeida e Val</p> <p>1. Manifestações oftalmológicas. 2. Infecção por ZikV. 3. Síndrome Congênita do Zika. I. Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes (Orient.). II. Fernando Fonseca de Almeida e Val (Coorient.). III. Universidade do Estado do Amazonas. IV. ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS DURANTE O PERÍODO INTRAUTERINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA</p>
--------	--

FOLHA DE JULGAMENTO**ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS
DURANTE O PERÍODO INTRAUTERINO****SWAMMY AMARAL MITOZO**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e dedicar este trabalho a todos que o fizeram ser realizado com êxito, que são as seguintes pessoas:

A Deus, nosso criador e grande arquiteto do universo, por estar ao meu lado, abençoando em todos os passos.

Aos meus pais, Içonha Amaral e Gilson Mitozo por sempre me inspirarem. A sua constante fé em mim, o amor incondicional e o apoio incansável foram a força motriz por trás de cada palavra que escrevi e de cada descoberta que fiz. Vocês me ensinaram a ver o mundo com olhos abertos, curiosos e compassivos, e é essa visão que me conduziu pelo caminho da Oftalmologia e na área da Pesquisa. Obrigado por me mostrarem que, mesmo diante dos maiores desafios, a perseverança, a resiliência e a esperança são os pilares que nos mantêm em pé. É uma homenagem a vocês

Ao meu companheiro Luiz Afonso Britto, que esteve ao meu lado desde a seleção do programa de Mestrado e juntos obtivemos êxito. Agradeço a você pela paciência incansável, apoio inabalável e capacidade de me fazer sorrir mesmo nos momentos mais difíceis. Suas palavras de encorajamento, seus gestos e sua confiança inquestionável em mim, proporcionaram-me a força para ultrapassar cada obstáculo que surgiu no caminho. Este trabalho não é apenas um testemunho do meu esforço, mas também da nossa parceria, amor e compromisso compartilhados. Obrigado por estar ao meu lado, sempre.

A minha irmã Swellen Mitozo, minha parceira, você que sempre esteve ao meu lado, oferecendo risadas nos momentos mais leves e conforto nos mais difíceis. Sua força, compaixão e apoio incondicional foram essenciais para a realização deste trabalho. A minha avó Ercília Holanda Vieira in memoriam, meu avô Francisco Amaral in memoriam, avó Izaulina Amaral in memoriam, tio Honório Amaral in memoriam e tia Quedima Amaral in memoriam. Obrigado por serem a luz guiando o meu caminho. Meu sobrinho Nicolas Campos, cunhado Jefferson Campos e primas Eliana Amaral e Roberta Gaspar. Família, vocês são meu alicerce.

A minha orientadora Prof. Dra. Camilla Bôtto e co-orientador Prof. Dr. Fernando Val, cuja sabedoria, orientação e incentivo foram fundamentais nesta jornada. A vocês, que me desafiaram a pensar de maneira crítica e aprofundada, que me guiaram através de obstáculos acadêmicos e me inspiraram com seu comprometimento inabalável com a ciência e o conhecimento, eu devo a minha mais sincera gratidão. Aproveito a oportunidades de estender o sentimento, aos demais professores e doutores do Programa de Pós-graduação de Medicina Tropical, pelos ensinamentos, vocês foram fantásticos.

Aos meus eternos professores. A Prof. Dra. Flor Martines, que com sua sabedoria e entusiasmo despertou em mim a paixão pela pesquisa e pela busca do conhecimento ainda na graduação em Medicina, obrigado por toda generosidade e confiança. A Prof. Vanusa do Nascimento, que me mostrou como encarar os desafios com coragem e determinação rumo ao conhecimento e a expertise, me inspirando a buscar o conhecimento de maneira incansável. Ao Prof. Dr. Euler Ribeiro, o homem da floresta, você não apenas me ensinou a arte da ciência, mas também me mostrou como ser um pensador crítico e um eterno aprendiz. Gratidão mestre. Este trabalho é também um reflexo de suas influências e do seu apoio constante, e eu agradeço de coração a oportunidade. Saibam que “Se eu vi mais longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes”

A brilhante equipe de pesquisa com a qual tive a honra de trabalhar, Yanka Rodrigues, Jefferson Valente, Daniel Ribeiro e Ayrton Gouveia. A cada análise de dados, a cada revisão de literatura, pude contar com vocês. Agradeço por cada hora dedicada, por cada desafio enfrentado e superado, e pela camaradagem que tornou esse processo mais agradável e gratificante. Obrigado por fazerem parte desta jornada

Aos meus amigos e colegas de turma do Programa de Mestrado PPGMT ano 2020, que em meio a pandemia do covid-19, nos mantivemos firmes e fortes, nunca esquecerei de vocês, em especial, a secretária Iza Freitas que sempre nos apoiou e incentivou no processo.

Agradeço também a todos os amigos, colegas e conhecidos que apoiaram, por vezes, de forma silenciosa, todo o desenrolar. Desde a seleção do programa de mestrado até a escrita final.

E por fim, esta dissertação é dedicada aos pequenos olhos que olham para nós em busca de ajuda, aos pais, pesquisadores e profissionais que trabalharam e ainda o fazem, incansavelmente para tornar o mundo um lugar mais brilhante. Que cada página aqui escrita sirva como um degrau na escada do conhecimento para enfrentar e superar os desafios trazidos pelo Vírus Zika, as alterações visuais e as demais doenças que assolam o nosso mundo.

Para todos os que lutam e se esforçam para um futuro melhor, esta é para vocês.

Meu muito obrigado.

EPÍGRAFE

*“A saúde e o bem-estar de uma criança
começam muito antes do seu nascimento.
Os efeitos invisíveis de uma ameaça
invisível podem ter consequências ao longo
da vida. Em cada par de olhos infantis,
podemos ver o desafio - e a esperança.”*

Swammy Amaral Mitozo

RESUMO

Introdução: O Zika (ZIKV) é um vírus transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, e destaca-se como um importante arbovírus com crescentes taxas de prevalência. A maioria das pessoas infectadas pelo vírus não chegam a desenvolver manifestações clínicas, mas quando ocorre, essas se assemelham àquelas apresentadas por outros arbovírus (dor de cabeça, febre, dores no corpo, manchas na pele). São crescentes os relatos de manifestações oculares nesta população, temática que ainda carece de aprofundamento na literatura. **Objetivos:** Este estudo buscou avaliar as alterações oftalmológicas em crianças de até 5 anos de idade, expostas ao Zika vírus durante o período intrauterino. **Métodos:** Foi realizada busca nas bases de dados Medline/Pubmed, Web Of Science, Cochrane, Lilacs e Scielo utilizando combinações das seguintes palavras-chave: "Eye manifestations", "Zika or Zikv", "Zika syndrome", "Ophtalmologic or ocular", "Vision", "Ophthalmic", "Intrauterine Zikv" e "Children", sem restrição de data inicial ou idioma, considerando artigos publicados até janeiro de 2023, contendo relatos detalhados de casos de infecção pelo ZIKV em crianças com manifestações oftalmológicas. A revisão foi realizada de acordo com as orientações Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISM). **Resultados:** A busca inicial resultou em 1447 artigos, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 32 estudos foram incluídos na revisão, e os dados extraídos destes estudos compuseram o banco de dados da pesquisa. Foram identificados 607 relatos de alterações oftalmológicas, sendo 53.7% (326/607) relacionados a anormalidades na região posterior do aparelho ocular, 2.9% (18/607) na região anterior, 1.9% (12/607) estão relacionados à estrutura anatômica e 41.3% (251/607) a motilidade ocular. **Conclusão:** Sendo a infecção por ZIKV uma condição que se estendeu por diversos países, o número de estudos identificados, mesmo considerando a temática específica das alterações oculares, pode ser considerado baixo. Ainda assim, reunimos informações importantes para traçar o perfil sociodemográfico e clínico dessa população. A população mais afetada por alterações oculares foram crianças do sexo feminino, e as alterações concentram-se na região ocular posterior, com destaque pra alterações pigmentares, microftalmia, nistagmo e estrabismo. Na região anterior, destacaram-se a catarata e o coloboma. Tais informações, além de embasar estudos mais aprofundados, mostram a importância da avaliação oftalmológica detalhada dessa população no aprimoramento do manejo clínico dos indivíduos.

Palavras-chave: Manifestações oftalmológicas; ZIKA; Síndrome Congênita do Zika

ABSTRACT

Introduction: Zika (ZIKV) is a virus transmitted by the bite of the *Aedes aegypti* mosquito and stands out as an important arbovirus with increasing prevalence rates. Most people infected by the virus do not develop clinical manifestations, but when they do, they are like those presented by other arboviruses (headache, fever, body aches, spots on the skin). There are increasing reports of ocular manifestations in this population, a topic that still needs to be studied in the literature. **Objectives:** This study sought to evaluate ophthalmological changes in children up to 5 years old exposed to the Zika virus during the intrauterine period. **Methods:** A search was performed in Medline/Pubmed, Web Of Science, Cochrane, Lilacs, and Scielo databases using combinations of the following keywords: "Eye manifestations", "Zika or Zikv", "Zika syndrome", "Ophthalmologic or ocular", "Vision", "Ophthalmic", "Intrauterine Zikv" and "Children", without the restriction of initial date or language, considering articles published until January 2023, containing detailed reports of cases of ZIKV infection in children with ophthalmological manifestations. The review was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISM) guidelines. **Results:** The initial search resulted in 1447 articles, after applying the eligibility criteria, 32 studies were included in the review, and the data extracted from these studies made up the research database. A total of 607 reports of ophthalmological alterations were identified, of which 53.7% (326/607) were related to abnormalities in the posterior region of the ocular apparatus, 2.9% (18/607) in the anterior region, 1.9% (12/607) were related to the anatomical structure and 41.3% (251/607) ocular motility. **Conclusion:** Since ZIKV infection is a condition that has spread across several countries, the number of studies identified, even considering the specific theme of ocular alterations, can be considered low. Even so, we gathered important information to outline this population's sociodemographic and clinical profile. The population most affected by ocular alterations were female children, and the alterations are concentrated in the posterior ocular region, with emphasis on pigmentary alterations, microphthalmia, nystagmus, and strabismus. In the anterior region, cataracts and coloboma stood out. Such information, in addition to supporting further studies, shows the importance of a detailed ophthalmological evaluation of this population in improving the clinical management of individuals.

Keywords: Ophthalmological manifestations; ZIKA; Congenital Zika Syndrome

RESUMO LEIGO

O Zika vírus é transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti* (o mesmo da dengue), e tem importância ao redor do mundo pelo número crescente de casos. A maioria das pessoas infectadas não apresentam sintomas, mas quando apresentam, são sintomas parecidos com outras doenças virais transmitidas por mosquitos, como dor de cabeça, no corpo, manchas vermelhas e febre. As pessoas infectadas com o Zika têm apresentado muitas alterações nos olhos, e é necessário estudar essas alterações para compreendê-las e aprimorar o tratamento desses pacientes. Neste estudo, nós revisamos vários estudos publicados até janeiro de 2023 que apresentaram casos de alterações oculares em crianças em que a mãe teve Zika na gestação. Nós buscamos um total de 1447 artigos, e aplicamos alguns critérios de avaliação e após essa fase, restaram 32 artigos em que coletamos os dados e analisamos, esses estudos mostraram 607 relatos de alterações oftalmológicas, sendo a sua maioria relacionada a anormalidades na região posterior (de trás) dos olhos. Concluímos que a população que mais sofre com esses problemas são crianças do sexo feminino e as alterações nos olhos aparecem mais na região posterior do olho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura do ZIKV (Adaptado de MicrobeNotes, 2022).....	2
Figura 2 Mapa com áreas de risco para ZIKV (WorldPopulance, 2022).....	6
Figura 3 Quadro clínico característico da Febre por Zika (Adaptado de CDC – Centers of Disease Control and Prevention - https://cdc.gov/zika).....	7
Figura 4 Métodos de prevenção do ZIKV (CDC, 2020).....	8
Figura 5 Anatomia do olho humano (Fonte: hob.med.br).....	9

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

ZIKV	Zika vírus
FA	Febre amarela
DENV	Dengue vírus
WNV	<i>West Nile vírus</i>
MVE	Encefalite <i>Murray Valley</i>
SLEV	Encefalite <i>St Louis</i>
TBE	Encefalite <i>Tick Borne</i>
CHIKV	Chikungunya vírus
RNA	<i>Ribonucleic acid vírus</i>
ARN	ácido ribonucleico
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PRNT	<i>Plaque reduction neutralization test</i>
IgM	Imunoglobulina M
ELISA	Ensaio imunoenzimático
AINES	Anti-inflamatórios Não Esteroides
PIO	Pressão intraocular
QCRI	<i>Qatar Computing Research Institute</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. A Febre do Zika	1
1.1.2 Vírus Zika	2
1.2. Histórico e Epidemiologia	3
1.3. Manifestações clínicas da febre do Zika	6
1.4. Estrutura anatômica do olho (ou do globo ocular?)....	Erro! Indicador não definido.
1.5. Manifestações oftalmológicas apresentadas por pessoas expostas ao Zika	8
1.6. Justificativa	11
2. OBJETIVOS	11
2.1 Geral	11
2.2 Específicos	11
3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	12
4. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS FUTURAS	31
5. CONCLUSÃO	32
7. APÊNDICES	38
7.1. Equipe executora	38

1. INTRODUÇÃO

1.1. A Febre do Zika

O vírus da Zika (ZIKV) pertence à família *Flaviviridae* e gênero *Flavivirus*. Esse gênero abrange um número significativo de enfermidades de importância médica, entre elas a Febre amarela (FA), Dengue (DENV), *West Nile vírus* (WNV), Encefalite *Murray Valley* (MVE), Encefalite *St Louis* (SLEV) e Encefalite *Tick Borne* (TBE). É classificado também como arbovírus (do inglês *Arthropod-borne vírus*) devido a sua forma de transmissão principal ocorrer através de artrópodes hematófagos que estão diretamente envolvidos no ciclo de desenvolvimento do vírus (1-3).

As principais espécies implicadas como transmissoras do ZIKV em ambientes urbanos são os mosquitos do gênero *Aedes*. Nas américas o mosquito *Aedes aegypti* é o principal vetor da doença, enquanto no continente asiático a espécie *Aedes albopictus* assume essa função. Esses mosquitos são insetos holometábolos (realizam metamorfose), possuindo fases imaturas que são aquáticas (larvas e pupas) e fase adulta alada. As fêmeas adultas são as responsáveis pela transmissão, pois necessitam da realização de hematofagia (alimentação sanguínea) para completar o desenvolvimento dos seus ovos, além de residirem dentro das residências humanas (endofílicos) e realizarem sua alimentação dentro destas (endofágicos). Ao realizar punção sanguínea de uma pessoa infectada com ZIKV, inúmeras replicações virais ocorrerão dentro do mosquito, sendo o ZIKV passado a ser encontrado em todos os seus tecidos, mas é quando o vírus chega até as glândulas salivares que a transmissão está apta para ocorrer. Na procura de outra pessoa para realizar a alimentação sanguínea, estes mosquitos injetam gotículas de saliva, com propriedades anticoagulantes e anestésicas, através de seus aparelhos bucais e logo em seguida iniciam a punção do sangue. É durante a inserção da saliva que acontecem a transmissão do ZIKV, bem como de qualquer outro arbovírus transmitido por estes insetos como Dengue, Febre amarela, Chikungunya (CHIKV) (4-7).

Outras formas de transmissão foram identificadas com o interesse crescente sobre a doença. O contato sexual, através de secreções como urina, secreções retais, saliva, sêmen, plasma sanguíneo, leite materno e transmissão vertical (durante a gestação) (8-11). Referente a transmissão vertical, o ZIKV chega até a placenta com a

contaminação de uma região específica chamada decídua. A permissividade da decídua ao vírus permanece durante a duração da gravidez. A partir disto o vírus têm diversas rotas para alcançar o feto em formação: proliferação de célula por célula, infecção do trofoblasto extraviloso, através dos sinciciotrofblastos ou pelos capilares que contém sangue materno (12,13).

1.1.2 Vírus Zika

Caracterizando o vírus da Zika de acordo com seu material genético, se trata de um vírus de RNA (do inglês *ribonucleic acid virus*), conhecido em português como ARN (ácido ribonucleico). Sendo assim, possui como fonte de informação genética uma fita positiva simples de ácido ribonucleico, composta por poliproteínas flanqueadas por regiões não codificantes (5' e 3' RNC), codificantes de três proteínas estruturais (5'-C-prM-E- 3') e sete não estruturais (5-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4B-NS5-3'). As principais estruturas relacionadas com a ligação, fusão, invasão da membrana e replicação dentro da célula infectada são o envelope e a RNA polimerase (NS5). O nucleocapsídeo é circundado por membrana derivada da célula hospedeira com duas glicoproteínas virais enquanto o ssRNA é encapsulado por um capsídeo icosaédrico em forma de proteína de 12kDa (14,15), como ilustrado na **Figura 1**.

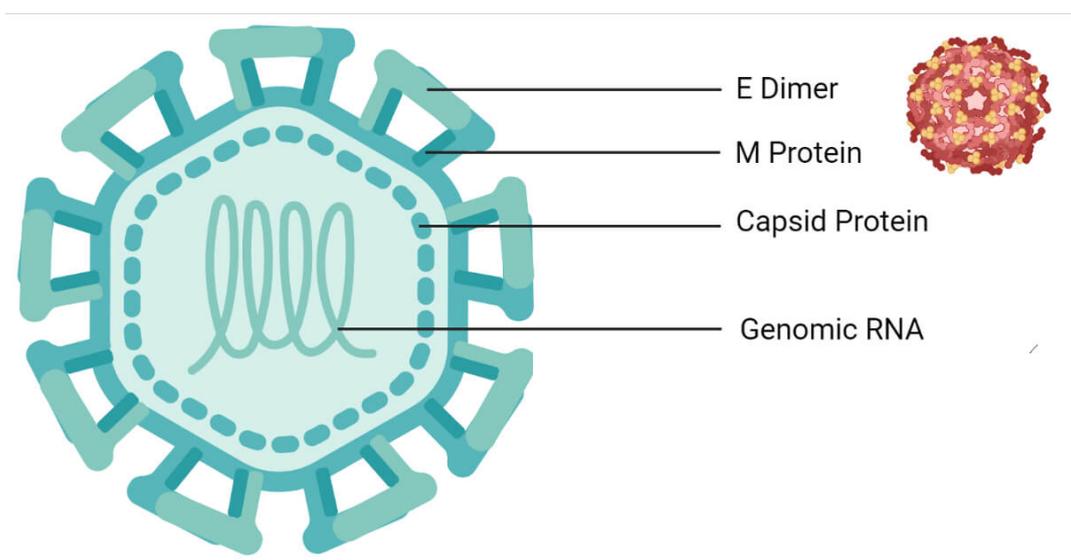


Figura 1 Estrutura do ZIKV (Adaptado de MicrobeNotes, 2022)

1.1.3 Diagnóstico da Febre do Zika

O diagnóstico de ZIKV é baseado na detecção do RNAm do vírus pela RT-PCR em fluidos biológicos, (16) como soro, urina, sêmen, e pela detecção indireta de anticorpos IgM e IgG anti-ZIKV no soro. As amostras de urina apresentam um longo período de detecção e apresentam maior carga viral, quando comparadas ao soro, além da vantagem de ser um material de fácil obtenção. (17,18)

A RT-PCR convencional e quantitativa são técnicas rápidas e de alta sensibilidade e especificidade, mas a detecção do vírus fica limitada ao curto período do início da infecção. A RT-PCR quantitativa, apesar do maior custo quando comparada à convencional, apresenta vantagens como a baixa taxa de contaminação, o índice reduzido de resultados falso-positivos, alta sensibilidade e especificidade, fácil padronização e possibilidade de quantificação do ácido nucleico viral. (19,20) Como a duração da fase de viremia do ZIKV é reduzida, os métodos sorológicos cumprem um importante papel no diagnóstico na fase não-viral. Dentre eles, o mais utilizado é o ELISA de captura de IgM. (20)

Nas amostras reagentes para IgM é recomendado efetuar o teste de neutralização por redução de placas (PRNT), considerado teste padrão dentro da sorologia de arboviroses. Entretanto, o método PRNT é trabalhoso, de baixo rendimento, com o resultado sendo liberado em mais de uma semana. Sendo assim, é importante o desenvolvimento de um teste PRNT rápido e com maior rendimento, considerando que não é recomendado para diagnóstico em pacientes com histórico de infecção com arboviroses e vacinas devido a reatividade cruzada. (21)

1.2. Histórico e Epidemiologia

Em 1947 o ZIKV foi isolado pela primeira vez em um macaco rhesus (*Macaca mulatta*) na floresta de Zika, localizada na Uganda durante a realização de um inquérito sorológico com duração de 10 anos a fim de encontrar o vírus da febre amarela (22). Os primeiros casos humanos só surgiriam a partir de 1954, sendo o único sintomático em uma criança de 10 anos de idade residente da Nigéria Oriental. A confirmação dos casos foi possível com a inoculação de sangue confirmadamente infectado com ZIKV em

camundongos que posteriormente apresentaram titulações elevadas para ZIKV após esse procedimento (23,24). Até então nenhum surto da doença tinha sido registrado, somente casos isolados. Essa perspectiva mudou em 2007 quando o primeiro grande surto foi documentado. Tendo ocorrido na Micronésia (Pacífico Ocidental), mais especificamente nas Ilhas Yap. Os casos apontavam para um surto de dengue, arbovirose já conhecida. No entanto, devido a uma sintomatologia incomum para dengue (febre baixa e conjuntivite), teorizou-se que outro vírus era o agente etiológico dos casos encontrados. Dos 185 casos suspeitos, 49 testaram positivos para ZIKV, com a utilização de testes mais específicos como Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), determinação de anticorpos neutralizantes (PRNT) anticorpos para Imunoglobulina M (IgM) e ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção viral (24,25).

O segundo grande surto de ZIKV ocorreu na Polinésia Francesa, em outubro de 2013. Pacientes do mesmo núcleo familiar apresentaram quadro clínico composto por: artralgia, cefaleia, febre e exantema conhecidas da Febre do Zika e de outras arboviroses como dengue e Chikungunya. Os pacientes foram submetidos a diferentes métodos diagnósticos para arbovírus supracitadas como também para WNV. Todos obtiveram resultados negativos, até mesmo para ZIKV (tal resultado demonstrou-se errado). Outro paciente com os mesmos sintomas citados foi testado e obteve resultado positivo para ZIKV. Devido a essa inconclusão nos testes diagnósticos, o número de casos suspeitos aumentou para mais de 19000 casos, chegando até 30000 casos no final da epidemia em março de 2014 (6).

O ZIKV continuou sua expansão pelas ilhas do oceano pacífico (Ilhas Cook, Ilhas de Páscoa, Vanuatu, Ilhas de Salomão, Fiji, Samoa, e Nova Caledonia) entre 2014-2015. Em março de 2015 foi quando o vírus foi identificado no Brasil. Os primeiros casos foram reportados no nordeste brasileiro, no município de Camaçari localizado no estado da Bahia (26) tendo sido classificado como uma doença com quadro clínico de febre baixa, mialgia, artralgia, conjuntivite e exantema maculopapular. Amostras de sangue de 24 pacientes foram submetidas a testes diagnósticos para as principais arboviroses como dengue, Chikungunya, *West Nile virus*, Mayaro e Zika. 3 pacientes testaram positivo para CHIKV e 7 para ZIKV (27).

No mesmo ano de sua chegada ao Brasil, 18 estados, de todas as regiões, já reportavam casos confirmados de Febre do Zika. Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, (região sudeste), Paraná (região sul), Amazonas, Rondônia, Pará, Roraima,

Tocantins (região norte), Bahia, Ceará, Alagoas, Piauí, Rio Grande do Norte, Pernambuco (região nordeste) (28). O estado de Pernambuco gerou fortes indícios de algum tipo de associação da Febre da Zika com o surgimento de casos de microcefalia (29). Um número médio de 10 casos era notificado por ano no estado, porém, no período concomitante ao surto de ZIKV, foram reportados mais de 141 casos. Outros estados da região nordeste como Rio Grande do Norte e Paraíba relatavam situação similar. Em novembro deste ano, já haviam sido notificados 1248 casos, 7 mortes e o ZIKV havia sido identificado em amostras de líquido amniótico de bebês de gestantes que estavam com diagnóstico de microcefalia pelo pré-natal (30). Outro fator que corroborou para a possível associação do ZIKV com microcefalia foi o aumento do número de casos reportados de malformação no sistema nervoso central de recém-nascidos na Polinésia Francesa entre o período de surto de ZIKV na região em 2014-2015. No total 17 malformações foram relatadas sendo 12 cerebrais pertencentes à categoria de síndromes polimalformativas (31). Ainda nesse mês, no estado brasileiro do Pará, o ZIKV foi isolado em amostras de um recém-nascido (falecido logo após o nascimento) que apresentava microcefalia, além de outras malformações congênitas (31). De acordo com os indícios, o risco de desfechos adversos tende a aumentar em gestantes positivas para o ZIKV no primeiro trimestre da gravidez (30).

Os casos de infecção por ZIKV ocorrem em maior número nas faixas tropicais e subtropicais do globo, como visto na figura 2, e estudos realizados a partir de análises filogenéticas e biomoleculares indicam que o vírus tenha seguido rotas similares a outros arbovírus, como dengue e Chikungunya, até a chegada na América do Sul (32). O vírus possui duas linhagens, sendo uma africana e outra asiática. Ambas compartilham um ancestral em comum (33). O último boletim epidemiológico publicado (02/01/2022 a 25/07/2022) pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS) indica o relato de 9.380 casos prováveis, o que corresponde a uma taxa de incidência de 4,4 casos por 100 mil habitantes em todo o país. O estado do Amazonas é responsável pela maior prevalência dos casos (34).

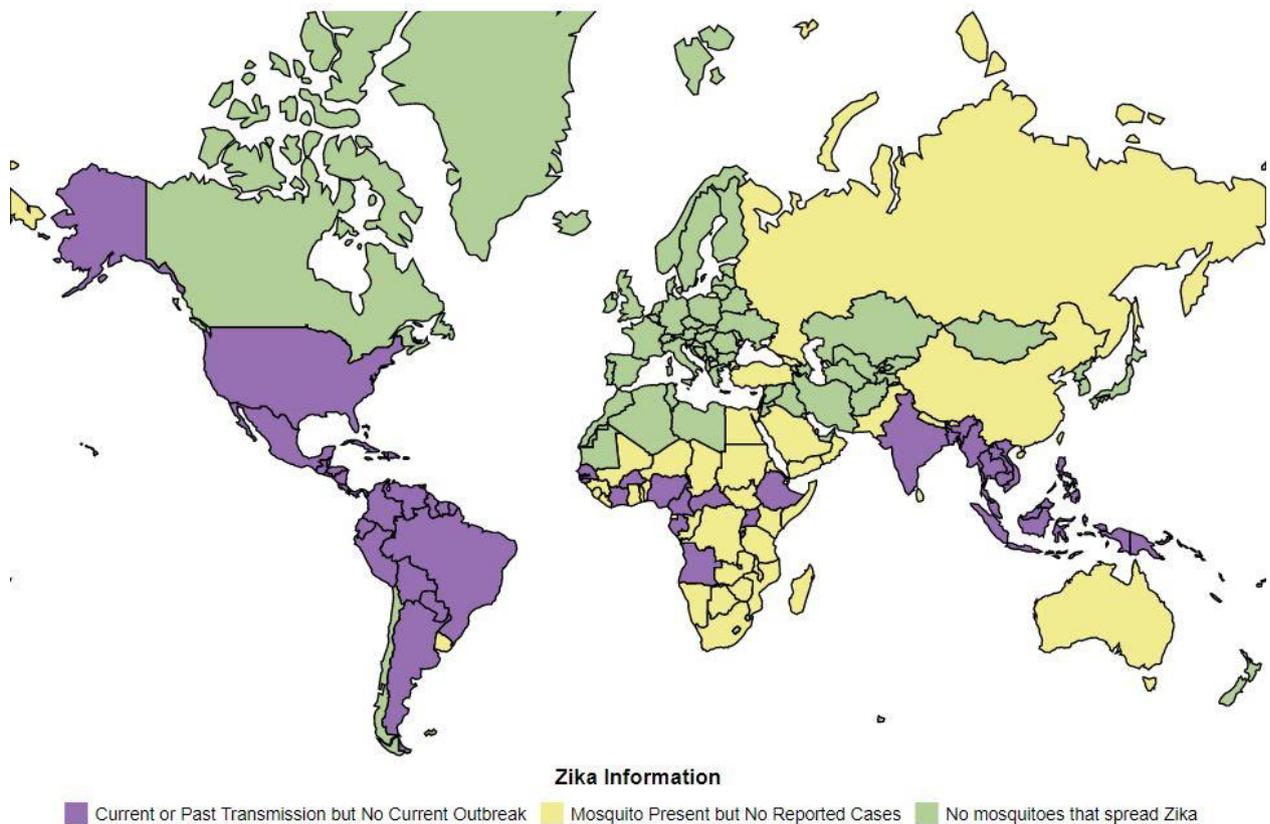


Figura 2 Mapa com áreas de risco para ZIKV (WorldPopulance, 2022)

1.3. Manifestações clínicas do Zika

Após a inoculação do ZIKV através da picada de um mosquito, as manifestações físicas iniciais consistem em cefaleia, febre aguda leve seguidas de exantema maculopapular pruriginoso nos membros, palmas das mãos, planta dos pés, face e tronco. A duração da febre se estende por até 48 horas, enquanto o exantema pode permanecer em até 6 dias. Além desses sintomas, compõe o quadro clínico náuseas, mialgia, artrite ou artralgia, vômito, vertigem, sangramento subcutâneo, dor retro-orbital e uma forma de conjuntivite sem a presença de secreção purulenta (32,33). Os principais sintomas estão exemplificados na figura 3. Classificada como uma infecção com evolução sem complicações, tendo duração entre 3 e 7 dias, casos concomitantes de infecções por ZIKV com o desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré e de má formação congênita em recém-nascidos de mães infectadas pelo ZIKV geraram grande interesse e preocupação por parte das agências de saúde pela Febre da Zika. (36)

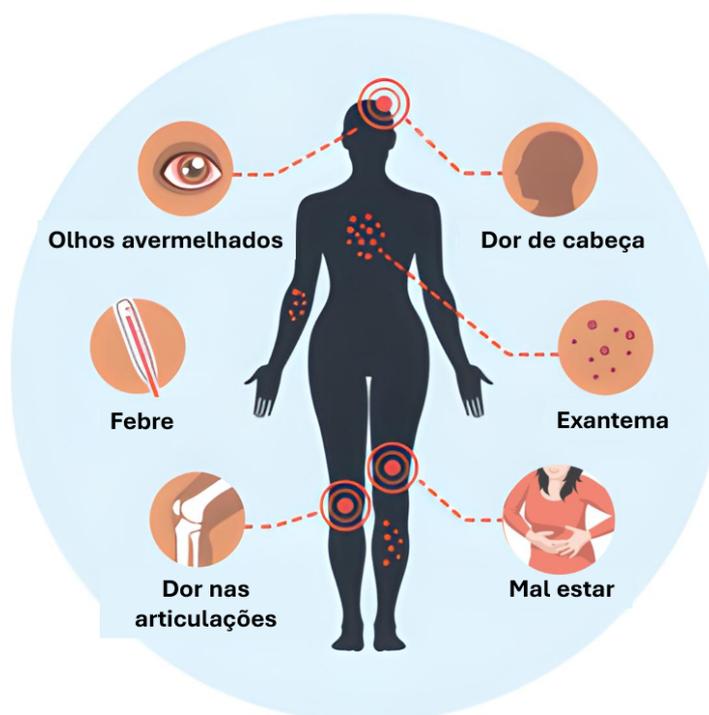


Figura 3 Quadro clínico característico da Febre por Zika (Adaptado de CDC – Centers of Disease Control and Prevention - <https://cdc.gov/zika>)

A febre do Zika não possui um tratamento específico assim como as arboviroses dengue e Chikungunya. O seu tratamento é feito através do combate aos sintomas com analgésicos, antipiréticos, além de reposição de fluídos e repouso. Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINES) devem ser evitados até a suspeita de dengue ser excluída em decorrência do risco de hemorragias, que é aumentada por essa classe de fármacos (37).

Até o momento ainda não há disponível uma vacina completamente eficaz contra o vírus, mas vale ressaltar que estudos prévios indicam que a adaptação da resposta imune induzida pelo ZIKV foi protetora em macacos rhesus. De qualquer forma, a profilaxia ideal é o combate às populações de insetos vetores (**Figura 4**). No Brasil, diversas estratégias são empregadas pelas Secretarias de Saúde do país. Entre elas estão o manejo (ou destruição) adequado dos diversos depósitos (pneus, vasos de plantas e qualquer outro tipo de objeto com capacidade para armazenar água) que podem servir como criadouros (locais de postura de ovos e de desenvolvido das formas imaturas) para o mosquito vetor. Além disso, o uso de inseticidas (com diferentes mecanismos de ação) para combater as populações de *Aedes aegypti* é uma estratégia

muito empregada. Todas essas medidas em conjunto compõem o controle vetorial. Alternativas que não focam diretamente na eliminação dos mosquitos, mas sim na diminuição do número de picadas são: repelentes, roupas longas e mosquiteiros exemplificados na figura 4 (6,7, 37-39).



Figura 4 Métodos de prevenção do ZIKV (CDC, 2020).

1.4. Manifestações oftalmológicas em pessoas expostas ao Zika

A primeira manifestação oftalmológica associada à Febre da Zika foi relatada como uma forma de conjuntivite não purulenta durante o surto de ZIKV de 2007 ocorrido nas ilhas Yap. Sintoma presente em 17 (55%) de 31 pacientes com casos confirmados (32). Com o desenrolar da epidemia no Brasil e a possível correlação de ZIKV com malformações congênitas, novos casos de anormalidades oftalmológicas foram relatados concomitantes aos casos de recém-nascidos com microcefalia. Em um grupo de 29 crianças com microcefalia, oriundas de mães expostas ao ZIKV durante a gestação, 10 possuíam anormalidades oftalmológicas, sendo a maior parte das anormalidades ocorrendo de forma bilateral. Entre as principais alterações relatadas estão: atrofia coriorretiniana grave, mobilização de pigmento focal, lesões encontradas na mácula, retina nasal e área paramacular. Outros relatos são referentes às anormalidades do nervo óptico, coloboma e subluxação do cristalino. Relatos similares são encontrados na literatura a respeito de anormalidades oftalmológicas de recém-nascidos expostos durante a gestação ao ZIKV nos Estados Unidos, Colômbia, Brasil e outras localidades com surtos confirmados (40-43). Assim como para as malformações

congênitas, o risco de desenvolver alterações no aparelho visual é maior caso a gestante seja infectada pelo ZIKV no 1º trimestre da gravidez. A formação do globo ocular acompanha o desenvolvimento do sistema nervoso central e o esboço deste último ocorre ainda na 3ª semana de desenvolvimento, partir do tubo neural, o que justifica os piores desfechos em fetos expostos neste período, em comparação ao segundo ou terceiro trimestres. (40-44). Anormalidades no sistema nervoso central causadas pelo ZIKV demonstraram aumentar em 15 vezes a chance de anormalidades no aparelho visual (43). Atualmente o acompanhamento oftalmológico regular de crianças comprovadamente expostas ao ZIKV antenatalmente é fortemente aconselhado pela comunidade médica global, seja para acompanhar a evolução de algum tipo de anormalidade oftalmológica ou identificar o surgimento de alguma (40, 45).

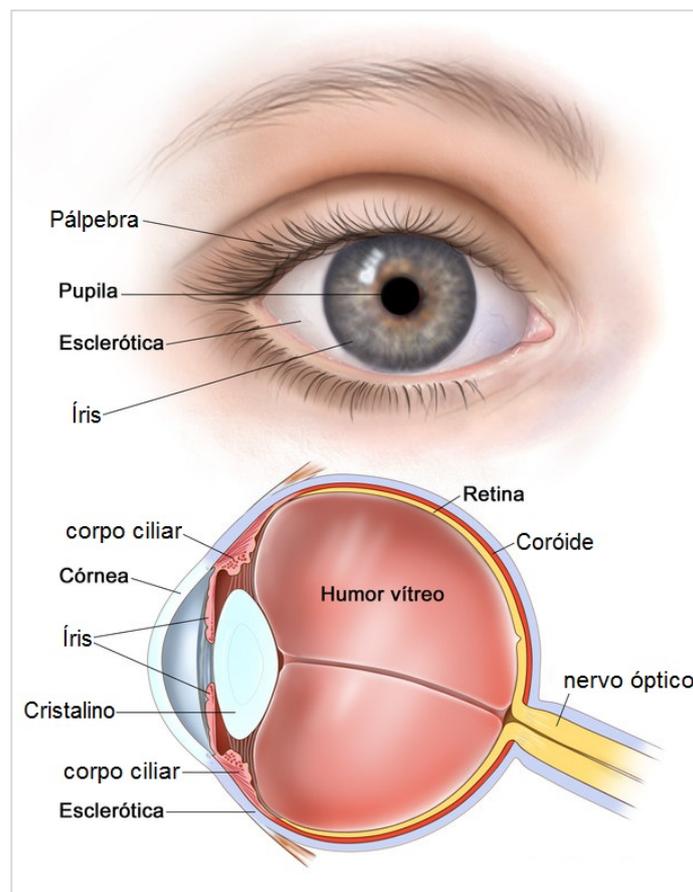


Figura 5 Anatomia do olho humano (Fonte: hob.med.br)

As complicações oculares que podem ocorrer a nível retiniano, uma região que possui uma vascularização por artérias e veias centrais (vascularização da parte interna da retina) e por coriocapilares (vascularização da parte externa da retina), onde são

responsáveis essencialmente para a vascularização da mácula e da fóvea, são a presença de microaneurismas na mácula e na região perifoveal, que são essenciais para a formação perfeita de imagem na retina. Essas complicações acarretam a diminuição da acuidade visual do paciente. (46)

Alterações oftalmológicas em decorrência do ZIKV não são exclusivas de crianças expostas durante a gestação. Possivelmente são responsáveis por alterações oftalmológicas em paciente adultos infectados. Inflamações como uveíte, maculopatia e iridociclite já foram relatadas, porém sem nenhuma relação causal devidamente elucidada (47). O ZIKV em adultos pode também estar ligado com um envolvimento mais comum do segmento anterior à conjuntivite, uveíte, maculopatia idiopática aguda e hipertensa, alterações do epitélio pigmentar, iridociclite, incluindo ainda aumento da pressão intraocular (PIO), podendo causar vasculite e hemorragias retinianas, mas nenhuma relação causal foi demonstrada. No entanto, pode haver a presença do ZIKV no fluido conjuntival, o que pode se tornar uma via de propagação da infecção importante que ainda não tem sido amplamente explorada (48). O surgimento das manifestações no aparelho visual nem sempre coincide com o quadro clínico sistêmico da Febre da Zika, como visto em relatos de uveíte, unilateral e bilateral, que se manifestaram até 10 dias após o desaparecimento do quadro clínico habitual do ZIKV. Provocando diminuição da acuidade visual, porém reversível com tratamento adequado a partir de glucocorticóides (47,48). Em outro caso, a inflamação surgiu após 1 mês do fim dos sintomas sistêmicos (49). Além disso, partículas virais já foram detectadas em secreções oculares em quadros de conjuntivite, implicando como mais uma fonte de transmissão do vírus (50, 51).

Souza et al, 2021 elucidou que as principais alterações oftalmológicas em crianças estão principalmente ligadas à câmara posterior do olho, sobretudo na retina e sua vascularização, apresentando mobilizações pigmentares maculares e perifoveal. Já em adultos, tais manifestações ocorrem de forma mais relacionadas à úvea, relacionando-se diretamente à diminuição da acuidade visual e qualidade de vida. (52)

Estudos como o de Ventura & Ventura, 2018 e Souza et al, 2021, salientam que é necessário realizar avaliação de crianças e adultos portadores do vírus com apoio de equipe multidisciplinar, de forma precoce, visto que na maioria dos casos os sintomas são inespecíficos e facilmente confundidos com outras manifestações, necessitando

serem analisados de forma integral, assim como é imprescindível a realização de mais estudos voltados a compreender as manifestações oculares da doença (52,53).

1.5. Justificativa

Recentemente, o Zika vírus se destacou como um arbovírus importante devido ao aumento nas taxas de sua prevalência. A sua expansão a níveis globais acompanhou a disseminação de seus vetores. As manifestações clínicas da infecção pelo ZIKV, apesar de poderem ser contidas pela equipe multidisciplinar com relativa facilidade, necessitam de grande disponibilidade de recursos médicos e exames, desde o diagnóstico, visto que é fundamental diferenciá-la de outras infecções por arbovírus com manifestações similares.

Além das manifestações clínicas mais comuns, são crescentes os relatos de manifestações oculares nestes pacientes, elevando a temática às prioridades de pesquisa para total compreensão de todos os aspectos envolvidos, além de ser de fundamental importância para o manejo clínico da doença conhecer os seus efeitos e correlacioná-los em diferentes populações, em especial na população pediátrica. Conhecer o perfil de acometimento ocular dessas crianças pode ajudar a chegar a um diagnóstico precoce, evitando o agravamento de acometimentos visuais que, futuramente, podem causar incapacidades crônicas que afetem diretamente a capacidade funcional e laboral destes indivíduos a longo prazo.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar as alterações oftalmológicas em crianças expostas ao Zika vírus durante o período intrauterino disponíveis na literatura científica.

2.2 Específicos

- Descrever a distribuição global dos casos relatados na literatura;

- Relatar o perfil clínico, demográfico e laboratorial da população estudada;
- Descrever a frequência e os tipos de alterações oftalmológicas apresentadas pela população do estudo, tanto por crianças quanto por olhos avaliados;
- Avaliar a qualidade metodológica dos estudos identificados na revisão sistemática.

3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

O manuscrito a seguir, produto desta dissertação, será submetido à revista “Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus”.

ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS DURANTE O PERÍODO INTRAUTERINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Swammy Amaral Mitozo¹, Daniel Santana Ribeiro², Yanka Karolinna Batista Rodrigues¹, Jefferson Valente¹, Ayrton Sena Gouveia³, Fernando Fonseca de Almeida e Val^{4,5,6} e Camila Bôtto-Menezes^{4,5}

1. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical (PPGMT/UEA), Manaus, Amazonas, Brasil.
2. Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP, HCFMRP), São Paulo, Brasil
3. Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD/Fiocruz Amazonia), Manaus, Amazonas, Brasil
4. Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, Amazonas, Brasil
5. Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Amazonas, Brasil
6. Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Amazonas, Brasil

* Autor correspondente:

E-mail: swammymitozo@gmail.com

Resumo

Introdução: O Zika (ZIKV) é um vírus transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, e destaca-se como um importante arbovírus com crescentes taxas de prevalência. A maioria das pessoas infectadas pelo vírus não chegam a desenvolver manifestações clínicas, mas quando ocorre, essas se assemelham àquelas apresentadas por outros arbovírus (dor de cabeça, febre, dores no corpo, manchas na pele). São crescentes os relatos de manifestações oculares nesta população, temática que ainda carece de aprofundamento na literatura. **Objetivos:** Este estudo buscou avaliar as alterações oftalmológicas em crianças expostas ao Zika vírus durante o período intrauterino. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática, considerando artigos publicados em periódicos até janeiro de 2023 dos relatos, série de casos, estudos observacionais, transversais, coortes e caso-controle, que possuam relatos detalhados de casos de infecção pelo ZIKV em crianças com manifestações oftalmológicas. **Resultados:** A busca inicial resultou em 1447 artigos, após a aplicação dos critérios de inclusão, 32 estudos foram incluídos na revisão, e os dados extraídos destes estudos compuseram o banco de dados da pesquisa. Foram identificados 607 relatos de alterações oftalmológicas, sendo 53.7% (326/607) relacionados a anormalidades na região posterior do aparelho ocular, 2.9% (18/607) na região anterior, 1.9% (12/607) estão relacionados à estrutura anatômica e 41.3% (251/607) a motilidade ocular. **Conclusão:** A população mais afetada por alterações oculares, foram crianças do sexo feminino, e as alterações concentram-se na região ocular posterior, com destaque pra alterações pigmentares, microftalmia, nistagmo e estrabismo. Na região anterior, destacaram-se a catarata e o coloboma.

Palavras-chave: Manifestações oftalmológicas; Infecção por ZikV; Síndrome Congênita do Zika

Introdução

O Zika vírus (ZIKV) é um importante patógeno humano pertencente à família Flaviviridae e ao gênero Flavivírus, sendo classificado como um arbovírus (do inglês *Arthropod-borne virus*) devido a sua forma de transmissão principal ocorrer através de artrópodes hematófagos. (1)

A primeira identificação do ZIKV foi em 1947, na floresta de Zika na Uganda onde estavam sendo realizado um inquérito de Febre Amarela (2), então, casos esporádicos ocorreram em humanos, até que em 2007 ocorreu o primeiro grande surto de ZIKV nas Ilhas Yap, (Micronésia) e em seguida, um segundo grande surto na Polinésia Francesa no ano de 2013. No ano de 2015 foram notificados os primeiros casos de ZIKV no Brasil, na região nordeste e concomitantemente foi registrado aumento significativo no número de casos de microcefalia no país e o estado de Pernambuco passou a registrar um alto

número de notificações de casos de microcefalia, antes ocorriam cerca de 10 notificações por ano, com a chegada do ZIKV, o estado chegou a 141 notificações por ano. Ainda em 2015, a Polinésia Francesa também notificou um aumento de casos de malformações no sistema nervoso central de fetos nascidos entre 2014 e 2015, o que coincide com o surto de Zika na região (3, 4, 5)

A infecção causada pelo vírus zika é responsável por uma gama de malformações neurológicas nas crianças que são expostas a esse vírus ainda no período intraútero, sendo conhecida como Síndrome Congênita do Zika (SCZ), que inclui alterações visuais, auditivas e neuropsicomotoras, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil, notificou 19.622 casos suspeitos entre os anos de 2015 a 2020. (6, 7)

O ZIKV é conhecido pelo seu neurotropismo e por ter habilidade em causar injúrias às células neurais progenitoras, o que contribui para o impacto no cérebro e órgãos neurossensoriais como o olho. As manifestações oftalmológicas que o ZIKV causa nas crianças expostas podem ser irreversíveis, sendo o risco maior se a gestante for infectada no 1º trimestre da gestação. Os relatos variam, tendo atrofia coriorretiniana grave, mobilização de pigmento focal, lesões encontradas na mácula, retina nasal e área paramacular, bem como alterações no nervo óptico como o coloboma e subluxação do cristalino. (8, 9, 10, 11)

Atualmente o acompanhamento oftalmológico regular de crianças comprovadamente expostas ao ZIKV antenatalmente é fortemente aconselhado pela comunidade médica global. Seja para acompanhar a evolução de algum tipo de anormalidade oftalmológica ou identificar o surgimento de alguma (8, 12). O objetivo desta revisão foi avaliar as alterações oftalmológicas em crianças expostas ao ZIKV durante o período intrauterino disponíveis na literatura científica, relatando o perfil clínico-epidemiológico dessa população e descrevendo a frequência e tipos de alterações oftalmológicas apresentadas.

Material e métodos

Busca na literatura

Trata-se de uma revisão sistemática em que foi considerado artigos publicados em periódicos até janeiro de 2023 dos tipos: relatos, série de casos, estudos

observacionais, transversais, coortes e caso-controle que possuam o detalhamento das alterações oftalmológicas em crianças que nasceram de mães com infecção pelo ZIKV confirmados ou presumidos clinicamente durante a gestação.

Na condução deste estudo, foram seguidas as diretrizes dispostas no Guideline PRISMA (Principais Itens para relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises) (13,14). Estudos relatando casos de infecção pelo vírus Zika com manifestações oftalmológicas foram sistematicamente identificados em múltiplas bases de dados eletrônicas (Medline/Pubmed, Web Of Science; Cochrane, Lilacs e Scielo), sem restrição temporal. A estratégia de busca foi definida utilizando as seguintes palavras-chave: "Eye manifestations", "Zika or Zikv", "Zika syndrome", "Ophtalmologic or ocular", "Vision", "Ophthalmic", "Intrauterine Zikv" e "Children", seguindo a descrição dos termos MeSH/DeSH e combinando-as utilizando os operadores booleanos OR e AND para otimizar a busca. As palavras-chave também foram pesquisadas em português e espanhol.

A última busca foi realizada em janeiro de 2023. Não foi aplicada nenhuma restrição quanto ao idioma ou país de publicação. Foram incluídos os estudos do tipo: relatos, série de casos, estudos observacionais, transversais, coortes e caso-controle, com exclusão de duplicatas e posterior inclusão de estudos adicionais, localizados através da busca nas referências dos demais estudos selecionados. A seleção dos estudos foi realizada através da plataforma Ryyan®, ferramenta online e gratuita desenvolvida pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI) com o objetivo de auxiliar autores de revisões sistemáticas a realizar seu trabalho de forma otimizada e segura, através de seus recursos que incluem: blindagem de autores para revisão dupla ou tripla, painel organizacional de produtividade, organização dos artigos, introdução de palavras-chaves para auxiliar na triagem, inserção de rótulos, entre outros. (15)

Uma vez que os resultados das buscas foram hospedados na plataforma, a triagem foi realizada pelos autores, através da leitura de títulos e resumos e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de seleção

Foram considerados válidos para inclusão no estudo os casos confirmados de ZIKV de forma laboratorial ou clínica, com manifestações oftalmológicas a qualquer nível,

com descrição de forma clara nos estudos publicados e foram excluídos os estudos que não se tratava de casos humanos, sem abordar o evento de interesse (alterações oftalmológicas) ou a doença estudada (Zika).

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Todos os estudos selecionados tiveram a sua qualidade metodológica avaliada através do checklist Methodological Index for non-randomized Studies (MINORS), uma ferramenta desenvolvida por Slim et al. (2003) para avaliar estudos observacionais, transversais, coortes e casos-controle. O checklist é composto por 12 itens (Quadro 1), onde para cada questão é atribuída nota de 0 a 2: 0 indica que a informação não foi relatada no artigo; 1 indica que a informação foi relatada, porém de maneira inadequada ou incompleta; e 2 indica que a informação foi relatada de maneira adequada. A pontuação adequada de classificação para estudos não comparativos é de 16, e para estudos comparativos, 24. (16)

Quadro 1. *Methodological Index for non-randomized Studies (MINORS)*

1	Objetivo do estudo claramente declarado
2	Inclusão de pacientes consecutivos
3	Coleta prospectiva de dados
4	<i>Endpoint</i> apropriado para o objetivo do estudo
5	Avaliação imparcial dos <i>endpoints</i>
6	Período de acompanhamento apropriado para o <i>endpoint</i> principal
7	Perda de acompanhamento até não superior a 5%.
8	Um grupo controle tendo a intervenção padrão-ouro
Critérios adicionais para estudos comparativos	
9	Grupos contemporâneos
10	Equivalência de linha de base dos grupos
11	Cálculo prospectivo do tamanho da amostra
12	Análises estatísticas adaptadas ao desenho do estudo

Análise dos dados

Os trabalhos incluídos no trabalho foram armazenados em planilha através do software Microsoft Excel, do pacote Office 365. Para cada trabalho foram criadas colunas para descrever os respectivos achados. Foram utilizadas tabelas de frequências absolutas e relativas para descrever as variáveis epidemiológicas disponíveis das crianças e mães, bem como das alterações oftalmológicas descritas. As informações não descritas foram tratadas como faltantes e dessa forma excluídas de quaisquer cálculos realizados. Para a construção das tabelas foi utilizado o software R v4.2.2.

Resultados

Resultados da busca

A estratégia de busca inicial nas bases de dados selecionadas resultou em 1447 artigos. Após remoção de duplicatas (n=1087), restaram 360 artigos. Desta forma, 360 artigos estavam elegíveis para leitura de título e resumo, além da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Nesta fase, 155 artigos foram excluídos por terem desenhos que não atendiam aos critérios estabelecidos (Revisões, editoriais, short reports, cartas e comentários), 104 foram excluídos por se tratar de estudos experimentais laboratoriais, in vitro ou estudos em animais. 6 estudos foram excluídos por não abordarem casos de Zika, enquanto 63 foram excluídos por não mencionarem alterações oftalmológicas. Ao fim, 32 estudos foram incluídos na revisão, e os dados extraídos destes estudos compuseram o banco de dados da atual pesquisa. Os tipos de estudo predominantes na revisão foram de relato de caso 33,3% (8/32), série de casos 33,4% (8/32) e transversal 33,3% (8/32). (**Figura 1 e Tabela 1**)

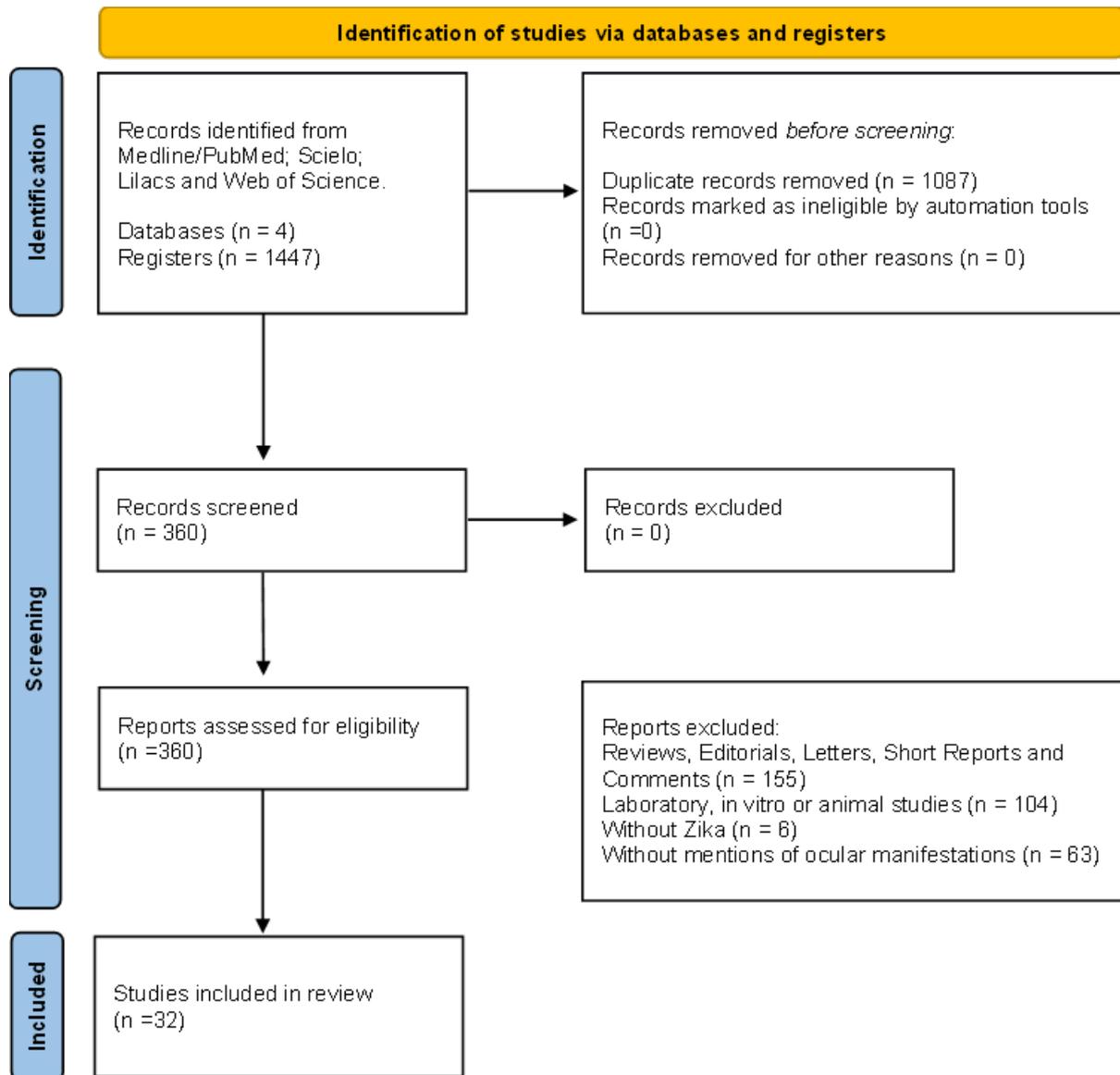


Figura 1. Fluxograma PRISMA da Revisão Sistemática

Os relatos e séries de casos incluídos na revisão apresentaram boa avaliação geral. Todos atenderam à qualidade na descrição demográfica dos pacientes, na apresentação claramente descrita da condição clínica dos indivíduos, na descrição das intervenções e procedimentos de tratamento e nas lições finais do artigo. Outros pontos avaliados que tiveram uma avaliação satisfatória foram: a apresentação da história do paciente com uma linha do tempo organizada e os testes, métodos de avaliação e resultados com bom detalhamento. Os pontos que não tiveram uma boa avaliação nos artigos foram as descrições do quadro clínico pós-intervenção e a identificação e

descrição dos eventos adversos (ou ausência destes) no decorrer dos relatos. **(Figura suplementar 1)**

Quanto aos estudos observacionais, transversais e coortes, a grande maioria apresentou qualidade satisfatória nos 4 pontos principais: objetivo claramente explanado, inclusão ordenada de pacientes, coleta adequada de dados e desfechos condizentes com os objetivos do estudo. Porém, quando se trata de detalhar como foi feita a avaliação dos desfechos do estudo e relacionar o período de follow-up aos objetivos, estabelecendo um espaço de tempo adequado, as avaliações de qualidade foram baixas. Poucos estudos relataram qual foi a perda de seguimento da população e o cálculo amostral para o estudo, porém estes dois últimos pontos não se aplicavam a todos os estudos inseridos, apenas à coortes prospectivas. **(Figura suplementar 2)**

Distribuição geográfica dos casos

Dos trabalhos selecionados para avaliação, 59,3% (19/32) são provenientes do Brasil, 31,2% (10/32) dos Estados Unidos e apenas 9,3% (3/32) oriundos da França, México e Venezuela. Quanto a origem dos casos estudados nos artigos selecionados, 75% (24/32) tinham pacientes brasileiros, 6,2% (2/32) estadunidenses e apenas 18,7% (6/32) tendo como população de estudo pacientes colombianos, mexicanos, franceses e venezuelanos, respectivamente **(Tabela 1)**.

Critérios para diagnóstico de Zika

62,5% (20/32) dos estudos apresentaram dados clínicos sobre a sintomatologia compatível com a febre da Zika apresentada pelas mães. Quanto aos critérios para diagnóstico, os mais utilizados foram: Sorologia (31,2%), PCR (34,3%) e Diagnóstico clínico/presumido (40,6%). O diagnóstico laboratorial de Zika esteve presente na maioria dos estudos (20/32, 62,5%). A informação sobre o trimestre da infecção materna por ZIKV esteve descrita em 56,2% dos estudos (18/32), como mostra a **Tabela 1**. Destes, 18 referiram sintomatologia para Zika no 1º trimestre da gestação, 17 ao 2º trimestre e somente 13 ao 3º trimestre.

Características gerais da população

Considerando a população conjunta dos estudos incluídos, totaliza-se uma amostra de 8848 crianças, das quais apenas 19,7% (1744/8848) possuem a descrição do sexo biológico ao nascimento: 843 crianças (9,5%) do sexo masculino e 901 (10,1%) do sexo feminino. A idade média dessas crianças foi de 12,2 meses (DP \pm 11,03). A idade das mães foi descrita apenas em 7 estudos (21,8%), com média de 31,6 anos (DP \pm 5,03), enquanto a idade gestacional foi descrita em 13 dos estudos, com média de 38,4 semanas (DP \pm 0,97) (**Tabela 1**).

A microcefalia foi descrita em 14% da população geral (1240/8848), enquanto a microcefalia severa foi descrita em 3,5% dos casos (314/8848). Relatos de hidrocefalia foram observados em apenas 0,03% dos casos (3/8848). (**Tabela 2**)

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos na Revisão Sistemática.

Nº	Autor	Ano	País da publicação	País dos casos	Tipo de estudo	População do estudo	Diagnóstico ZIKV	Fluído para Diagnóstico	Trimestre da infecção	Idade das Mães ^{ab}	Idade Gestacional ^{ac}	Idade das crianças ^{ad}
1	Ventura et al.	2021	BR	BR	Retrospectivo	469	PCR + Sorologia	Sangue, Urina e CSF	1º: 119 / 2º: 106 / 3º: 44	-	38.4	5
2	Sampaio et al.	2021	BR	BR	Transversal	75	PCR + Clínico	-	1º: 47 / 2º: 19 / 3º: 3	27	-	-
3	Yopez et al.	2017	VE	CO+VE	Série de Casos	43	Clínico	-	-	-	-	2.1
4	Freitas et al.	2017	BR	BR	Série de Casos	6	PCR e Sorologia	-	1º: 3 / 2º: 1 / 3º: 1	-	-	-
5	Tsui et al.	2018	BR	BR	Observacional	224	PCR	Sangue, Urina e CSF	1º: 84 / 2º: 78 / 3º: 38	-	-	-
6	Ventura et al.	2016	BR	BR	Série de Casos	10	Clínico	-	1º: 6	29.1	38.3	1.9
7	Prakalapakorn et al.	2021	EUA	EUA	Retrospectivo	81	PCR + PRNT	-	-	-	37.6	20.2
8	Mesnard et al.	2020	FR	FR	Relato de Caso	1	PCR	Sangue	-	-	-	23
9	Valadares et al.	2020	BR	BR	Observacional	62	Clínico	-	-	-	-	-
10	Ventura et al.	2017	BR	BR	Transversal	60	Clínico	-	-	-	-	11.5
11	Henderson et al.	2021	EUA	BR	Transversal	70	Sorologia + PRNT	CSF e Sangue	-	-	38	21.4
12	De Paula Freitas et al.	2016	BR	BR	Série de Casos	29	PCR + Clínico	-	1º: 18 / 2º: 4 / 3º: 1	-	-	-
13	Ventura et al.	2016	EUA	VE+EUA	Relato de Caso	1	Clínico	-	-	37	40	0.19

14	Miranda et al.	2016	BR	BR	Série de Casos	3	Sorologia	Sangue, Urina e CSF	1º: 3	-	36.6	-
15	Ventura et al.	2018	BR	BR	Transversal	119	Clínico	-	-	-	38.1	8.5
16	Gouvea et al.	2021	BR	BR	Coorte	28	Clínico	-	1º: 15 / 2º: 6 / 3º: 2	-	-	8
17	Fernandez et al.	2017	EUA	CO	Série de Casos	4	PCR	-	2º: 4	-	-	-
18	Virçosa et al.	2017	BR	BR	Observacional	70	Clínico	-	1º: 15 / 2º: 4 / 3º: 6	-	-	3.7
19	Moraes et al.	2018	EUA	VE	Relato de Caso	1	Sorologia	Sangue	-	-	-	0.5
20	Zin et al.	2017	EUA	BR	Série de Casos	112	Clínico	-	1º: 32 / 2º: 55 / 3º: 25	-	-	-
21	Zin et al.	2018	BR	BR	Transversal	173	PCR	-	1º: 67 / 2º: 61 / 3º: 24	-	39	-
22	Roth et al.	2022	EUA	EUA	Observacional	6799	PCR	-	1º: 2121 / 2º: 2495 / 3º: 2039	-	-	-
23	Ventura et al.	2016	EUA	BR	Série de Casos	8	Clínico	-	1º: 2 / 2º: 4	-	37	4.1
24	Ventura et al.	2016	BR	BR	Transversal	40	Sorologia	CSF	1º: 13 / 2º: 11 / 3º: 3	25.6	-	2.2
25	Nielsen-Saines et al.	2019	EUA	BR	Coorte retrospectiva	216	Clínico	-	-	30.3	-	-
26	Muns et al.	2020	EUA	BR	Relato de Caso	1	PCR	-	-	-	-	36
27	Pando-Cifuentes et al.	2019	MX	MX	Relato de Caso	1	Clínico	-	1º: 1	-	39	9
28	Vasconcelos et al.	2019	BR	BR	Relato de Caso	1	Sorologia	Sangue	1º: 1	-	-	-
29	Campos et al.	2016	BR	BR	Relato de Caso	1	Clínico	-	2º: 1	31	38	1

30	De Paula Freitas et al.	2017	BR	BR	Relato de Caso	1	Sorologia	Sangue	1 ^o : 1	-	38	3
31	Ventura et al.	2017	BR	BR	Transversal	32	Sorologia	CSF	1 ^o : 13 / 2 ^o : 9 / 3 ^o : 3	26.3	37.9	5.7
32	De Oliveira et al.	2018	BR	BR	Transversal	107	Sorologia	CSF	-	-	-	13

EUA: Estados Unidos; BR: Brasil; MX: México; FR: França; CO: Colômbia; VE: Venezuela; PCR: Reação em cadeia da polimerase; PRNT: Teste de neutralização por redução do número de placas; CSF: Líquido cefalorraquidiano; ^a: médias; ^b: anos; ^c: semanas; ^d: meses; não relatado

Tabela 2. Características gerais da população

Variável	N	Artigos
Sexo masculino	843	1, 3, 4,5, 6, 7, 9, 11,12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32
Sexo feminino	901	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 21, 23, 24, 25, 27, 31, 32
Média idade crianças (semanas)	29.59	1, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 16, 18, 19, 23, 24, 26, 27, 29
Casos de Microcefalia	1240	8, 11, 13, 16, 18, 19, 23, 26, 32
Casos de Microcefalia severa	314	1, 9, 15
Casos de Hidrocefalia	3	3
Mães com sintomas	817	2, 3, 9, 10, 11, 13, 15, 20, 22, 23, 25, 32
Média de idade mães	36.5	1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 30, 32
Coinfecção	4	1, 4, 6, 9, 14, 16, 24, 28, 30

Alterações oftalmológicas

Para os achados oftalmológicos, 62.5% (20/32) trabalhos descreveram seus achados por criança avaliada, 6.2% (2/32) apenas por olhos e 31.2% (10/32) descreveram os resultados tanto por criança quanto por olhos examinados. Ao total, foram identificados 607 relatos de alterações oftalmológicas. Dentre estes, 53.7% (326/607) estão relacionados a anormalidades na região posterior do aparelho ocular, 2.9% (18/607) na região anterior, 1.9% (12/607) estão relacionados à estrutura anatômica e 41.3% (251/607) a motilidade ocular. Nos estudos que consideraram olhos individualmente avaliados, as anormalidades se mantiveram predominantes na região posterior (92,3%), enquanto apenas 0,7% foram evidenciados na região anterior. (Tabela 3)

Tabela 3. Tipos de anormalidades oculares observadas

Tipo de anormalidade	Achados em crianças (%)	Achados em olhos (%)	Artigos	
			Crianças	Olhos
Região Anterior	18 (2.95%)	7 (0.71%)	4,5,9,12,22	1, 20

Região Posterior	326 (53.7%)	908 (92.37%)	2,3,5,6,8,9,11,12,13,16,18,22,23,24,27,29,30	1,9,10,15,20,22,23,24,28,29,30,31,32
Estrutural	12 (1.97)	7 (0.71%)	3,4,10,16,22	1, 20
Motilidade	251 (41.35%)	0	6,9,10,11,15,18,20,21,27,28,31	-
Refração	0	61 (6.2%)	-	28, 31

Alterações oftalmológicas na Região anterior

Dentre os achados em região anterior, destacaram-se principalmente a Catarata e o Coloboma de Íris. Nos estudos que avaliaram crianças, a catarata esteve presente em 55,5% (10/18) e o coloboma de íris em 38,8% (7/18) dos casos. Nos estudos que avaliaram os olhos individualmente, a catarata e o coloboma de íris estiveram presentes em 42,8% (3/7) dos casos cada. Um achado em menor frequência foi a subluxação do cristalino, descrita em apenas uma criança (1/18) e um olho (1/7) avaliado. (**Tabela 4**)

Alterações oftalmológicas na Região posterior

Dentre as anormalidades identificadas em região posterior (326), nos estudos que descreveram os casos por crianças, as mais frequentes foram as alterações pigmentares em 45,7% (149/236) dos casos, cicatrizes coriorretinianas em 23,9% (78/326) e atrofia coriorretiniana em 14,1% (46/236) dos casos. Demais alterações foram descritas em menor frequência, como perda de reflexo foveal (5,4%, 17/236), coloboma de retina (3,6%, 12/326), catarata (3%, 10/326), hemorragias retinianas (2,4%, 8/326), coloboma de íris (2,1%, 7/326), hipoplasia (0,9%, 3/326), subluxação de cristalino, afinamento de retina e aumento da E/D, cada uma com 0,3%, em apenas um dos casos.

Nos estudos que apresentaram as alterações por olho avaliado, as principais alterações identificadas foram as alterações pigmentares, em 36% (327/908) dos olhos, palidez no nervo óptico em 15,8% (144/908), cicatrizes coriorretinianas em 13,4% (122/908), atrofia coriorretiniana em 10,7% (98/908), escavações de disco em

10,2% (93/908) e hipoplasia em 9,3% (85/908) dos olhos avaliados. Em menor frequência, foram descritas as atenuações vasculares (2,2%, 20/908), tortuosidade vascular (0,9%, 9/908), tração com descolamento de retina (0,4%, 4/908) e apenas 3 casos de coloboma de retina (0,3%), 2 casos de distribuição anormal da retina (0,2%) e 1 caso de afinamento de retina (0,1%) (**Tabela 4**).

Anormalidades estruturais, de motilidade e de refração

Nos estudos que descrevem as alterações por crianças, foram observados 12 casos de microftalmia, enquanto nas avaliações de olho individual, a microftalmia foi observada em 6 olhos. Quanto à motilidade ocular, foram descritas 251 anomalias em crianças avaliadas (nistagmo em 54,1%, 136/251; e estrabismo em 45,8%, 115/251 dos casos). Nas descrições por olho avaliado, foram observadas 61 anormalidades de refração, sendo mais frequente o astigmatismo (49,1%, 30/61), seguido pela hipermetropia (42,6%, 26/61) e miopia (8,1%, 5/61). (**Tabela 4**)

Tabela 4. Anormalidades oftalmológicas descritas nos estudos incluídos

Tipo de anormalidade	Anormalidade	Achados em crianças (%)	Achados em olhos (%)	Artigos	
				Crianças	Olhos
Região Anterior Crianças (n = 18) Olhos (n = 7)	Coloboma de Íris	7 (38.8%)	3 (42.8%)	4, 5, 12	1, 20
	Subluxação do cristalino	1 (5.5%)	1 (14.2%)	12	1
	Catarata	10 (55.5%)	3 (42.8%)	4, 9, 22	1
Região Posterior Crianças (n = 326) Olhos (n = 908)	Coloboma em retina	12 (3.6%)	3 (0.3%)	9, 16, 23	1, 20
	Perda de reflexo foveal	17 (5.2%)	0	6, 14	-
	Alterações pigmentares	149 (45,7%)	327 (36%)	17, 5, 9, 11, 12, 13, 16, 18, 22, 29	1, 15, 20, 22, 23, 31
	Maculopatia lacunar	3 (0.9%)	0	3	-
	Maculopatia em torpedo	3 (0.9%)	0	8, 14	-
	Afinamento da retina	1 (0.3%)	1 (0.1%)	23	23
	Atrofia coriorretiniana	46 (14.1%)	98 (10.7%)	5, 6, 12, 14, 16, 24, 27, 30	20, 22, 24, 29, 30, 32
Cicatriz coriorretiniana	78 (23.9%)	122 (13.4%)	9, 11, 22	1, 10, 31	
Hemorragia puntata	8 (2.4%)	0	9, 20	-	

	Distribuição vascular anormal	0	2 (0.2%)	1	-
	Tração com descolamento de retina	0	4 (0.4%)		1
	Tortuosidade vascular	0	9 (0.9%)	-	1
	Atenuação vascular	0	20 (2.2%)		1
	Hipoplasia	7 (2.1%)	85 (9.3%)	2, 3, 5, 6, 24	1, 15, 20, 24, 30, 31
	Glaucoma	0	0	3, 19, 30	
	Palidez	0	144 (15.8%)	-	1, 20
	Aumento da E/D	1 (0.3%)	93 (10.2%)	-	1
	Morning glory disc anomaly (MGDA)	1 (0.3%)	0	26	-
Estrutural Crianças (n = 12) Olhos (n = 7)	Microftalmia	12 (100%)	6 (85%)	3, 4, 10, 16, 22	1, 20
	Buphthalmos	0	1 (15%)	-	1
Motilidade Crianças (n = 251)	Estrabismo	115 (45.8%)	0	6, 10, 18, 21, 27, 28, 31	
	Nistagmo	136 (54.2%)	0	6, 9, 10, 11, 15, 18, 20, 21, 27, 31	
Refração Olhos (n = 61)	Astigmatismo	0	30 (49.1%)	-	28, 31
	Hipermetropia	0	26 (42.6%)	-	31
	Miopia	0	5 (8.2%)	-	31

Discussão

A maioria dos estudos foi publicada no Brasil (59,3%) ou aplicada à população brasileira (75%), o que demonstra a importância da condição em território nacional e está alinhada à ocorrência da epidemia de Zika no país, que impactou a sociedade e a comunidade médica e científica diante da doença. (17) (Quadro 1)

Apresentando similaridade com o que já foi descrito anteriormente na literatura, (18,8,19,20) a maioria dos nossos achados refere-se ao sexo feminino, e concentram-se na região posterior, com destaque para alterações pigmentares, microftalmia, nistagmo e estrabismo.

Atualmente, com o conhecimento de que existem rotas superficiais como lágrimas consideradas como potenciais vias de transmissão, não apenas a prevalência do ZIKV pode ser maior do que a relatada, como o envolvimento ocular deve ser detalhadamente estudado e os pacientes, ativamente rastreados afim de acompanhar potenciais sequelas oculares e sistêmicas em recém-nascidos,

reafirmando o papel essencial do oftalmologista no manejo destes, devendo realizar o acompanhamento com exames regulares para detecção de qualquer complicação ocular. (21)

Quanto aos achados maculares e pigmentares, observamos em nossa população uma frequência de 1,8% em alterações de mácula e 45,7% em alterações pigmentares. Um relato de caso brasileiro que descreveu três lactentes com presumível exposição intrauterina por ZIKV (confirmada por microcefalia e calcificações intracerebrais), apresentaram alterações na mácula. Todos os lactentes apresentavam grandes mobilizações de pigmento macular e perda do reflexo foveal, enquanto um apresentava uma atrofia macular bem definida. Nenhuma apresentação ocular foi observada em suas mães. Tanto as mães quanto as crianças foram diagnosticadas apenas clinicamente, e nenhum exame laboratorial foi realizado para confirmar a infecção pelo ZIKV. (18)

Em nosso estudo, 14% das crianças apresentavam microcefalia moderada/leve, enquanto 3,5% apresentaram a forma grave da condição. Em estudo (8) com população brasileira, realizado com lactentes com microcefalia, assim como o anterior, com suspeita de infecção intrauterina, apresentou achados similares. Alterações oculares foram observadas em 34,5% (10/29) dos lactentes, onde 10 deles apresentavam lesões bilaterais. Os achados consistiam em mobilizações pigmentares focais no polo posterior da retina e atrofia coriorretiniana na região macular, anormalidades no nervo óptico. Apenas um lactente apresentou Coloboma de íris. Porém, em casos “suspeitos” de ZIKV, outras condições devem ser excluídas para que se levante a possibilidade de associação, visto que lesões coriorretinianas podem ocorrer também em casos de infecção por citomegalovírus, sífilis, toxoplasmose, rubéola e herpes simples. (22)

Os estudos envolvendo a Síndrome Congênita do Zika evidenciam frequências relevantes de alterações oculares na população estudada (entre 21 e 55%). Os estudos apontam, na grande maioria dos casos, a associação entre a infecção pelo ZIKV e o comprometimento do segmento ocular posterior, (8, 18,19, 20) incluindo retina, nervo óptico e vasos retinianos, achados que corroboram com o observado em nossos resultados, onde 92% das alterações observadas em olhos se concentraram na região posterior. Ainda assim, outras alterações como glaucoma, catarata,

subluxação de cristalino, coloboma de íris e microftalmia também foram relatados. (8, 9, 18, 23, 24, 25, 26, 27)

Distúrbios de motilidade também se mostraram relevantes em nossos resultados. Nistagmo e estrabismo apresentaram uma frequência de 54,2% e 45,8%, respectivamente. Evidências similares já foram observadas na literatura, onde o estrabismo e o nistagmo foram citados com possível associação à anormalidades neurológicas e oculares nas crianças. (8, 19)

Material suplementar

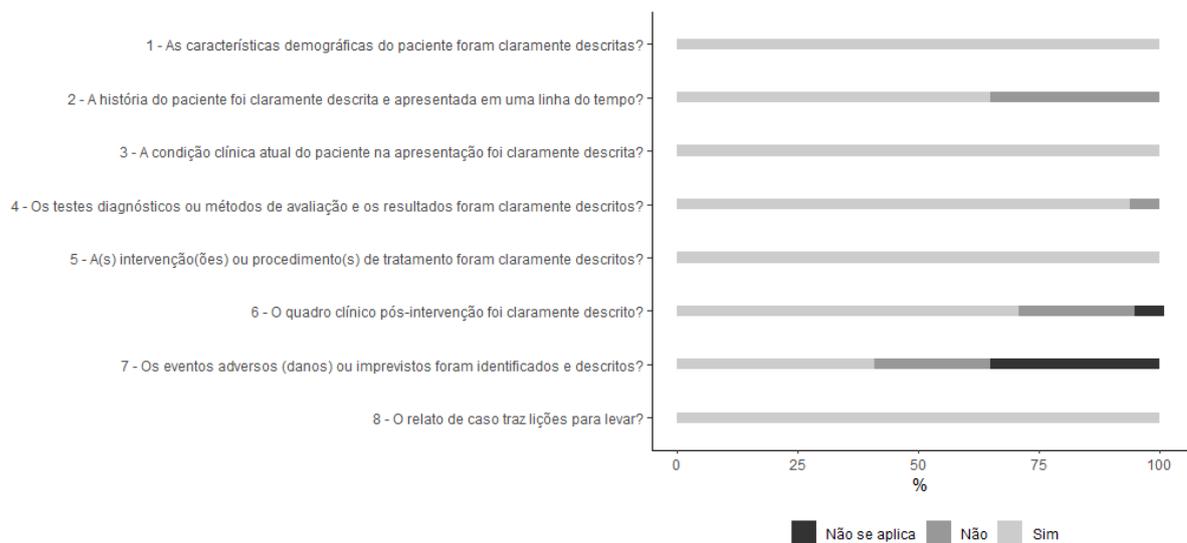


Figura Suplementar 1. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática baseado no "Critical Appraisal Checklist for Case Reports". Fonte: Joanna Briggs Institute, 2017

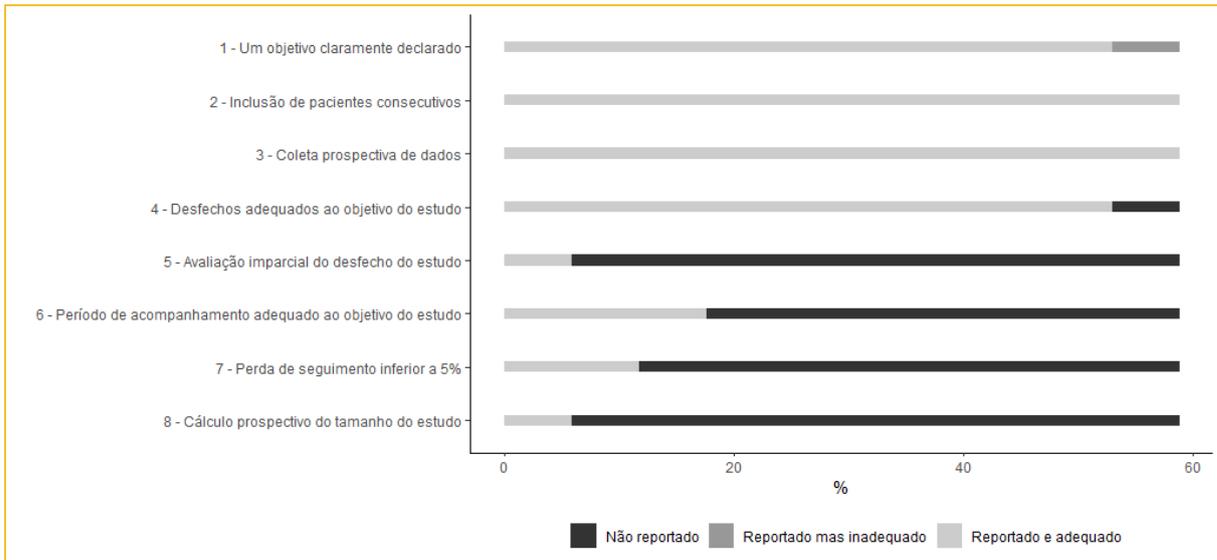


Figura Suplementar 2. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática baseado no “Methodological index for non-randomized studies” (MINORS). Fonte: Slim et al, 2003

Referências bibliográficas

1. Didier Musso et. al., “Zika Virus,” *Nature*, vol. 11, no. 1, pp. 10–20, 2016.
2. Dick G, “Zika isolation and serological specificity,” *Trans R. Soc Trop Med Hyg*, vol. 46, no. 5, pp. 509–520, 1952.
3. Brasil. Ministério da Saúde., “Boletim Epidemiológico,” *Bol. Epidemiológico*, vol. 46, no. 26, pp. 1–7, 2015.
4. M. R. Duffy et al., “Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 24, pp. 2536–2543, Jun. 2009.
5. D. M. Dudley et al., “A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection,” *Nat. Commun.*, vol. 7, no. May, pp. 1–9, 2016.
6. MARQUES, V. DE M. et al. Neurological Complications of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatric Neurology*, v. 91, p. 3–10, 1 fev. 2019.
7. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS

- [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
8. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmology*. 2016 May 1;134(5):529.
 9. de Paula Freitas B, Ko AI, Khouri R, Mayoral M, Henriques DF, Maia M, et al. Glaucoma and Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology*. 2017 Mar;124(3):407–8.
 10. Roth NM. Zika-Associated Birth Defects Reported in Pregnancies with Laboratory Evidence of Confirmed or Possible Zika Virus Infection — U.S. Zika Pregnancy and Infant Registry, December 1, 2015–March 31, 2018. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]*. 2022;71.
 11. Ospina ML, Tong VT, Gonzalez M, Valencia D, Mercado M, Gilboa SM, et al. Zika Virus Disease and Pregnancy Outcomes in Colombia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 6;383(6):537–45.
 12. Tsui I, Moreira MEL, Rossetto JD, Vasconcelos Z, Gaw SL, Neves LM, et al. Eye Findings in Infants With Suspected or Confirmed Antenatal Zika Virus Exposure. *Pediatrics [Internet]*. 2018 Oct 1 [cited 2020 Nov 25];142(4).
 13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009 Jul 21;6(7).
 14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ [Internet]*. 2009 Jul 21;339(339):b2700–0.
 15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016 Dec;5(1).
 16. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ journal of surgery [Internet]*. 2003 Sep 1;73(9):712–6.

17. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *The Lancet* [Internet]. 2015 Jul [cited 2019 Apr 12];386(9990):243–4.
18. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *The Lancet*. 2016 Jan;387(10015):228.
19. Verçosa I, Carneiro P, Verçosa R, Girão R, Ribeiro EM, Pessoa A, et al. The visual system in infants with microcephaly related to presumed congenital Zika syndrome. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2017 Aug;21(4):300-304.e1.
20. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, Vasconcelos Z, Adachi K, Valderramos S, et al. Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatrics* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Nov 25];171(9):847.
21. Agrawal R, Oo HH, Balne PK, Ng L, Tong L, Leo YS. Zika Virus and the Eye. *Ocular Immunology and Inflammation* [Internet]. 2018;26(5):654–9.
22. McCarthy M. Severe eye damage in infants with microcephaly is presumed to be due to Zika virus. *BMJ*. 2016 Feb 10;i855
23. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VVD, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arquivos Brasileiros De Oftalmologia* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Jun 10];79(1):1–3.
24. Miranda HA de, Costa MC, Frazão MAM, Simão N, Franchischini S, Moshfeghi DM. Expanded Spectrum of Congenital Ocular Findings in Microcephaly with Presumed Zika Infection. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1788–94.
25. 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 in Obstetrics & Gynecology*. 2016 Jan;47(1):6–7.
26. 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016 Jun;16(6):653–60.
27. de Paula Freitas B, Zin A, Ko A, Maia M, Ventura CV, Belfort R. Anterior-Segment Ocular Findings and Microphthalmia in Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Apr 20];124(12):1876–8.

4. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Devido à natureza retrospectiva da coleta de dados proposta nesta revisão sistemática, sem investigação direcionada e sem o registro adequado dos dados apresentados por cada estudo, não houve a possibilidade de controle para padronização dos dados, o que conseqüentemente, leva nossos resultados a apresentarem informações faltantes ou superficiais dos casos. As descrições dos casos ficaram a critério dos autores, sendo deles a responsabilidade de elencar as informações relevantes ou a forma com que os dados são apresentados. Além das limitações inerentes ao desenho do estudo, outra limitação encontrada foi a quantidade de avaliações oftalmológicas nas crianças abaixo do esperado, tendo em vista a quantidade de casos de ZIKV na gestação notificados no Brasil. A possibilidade do viés de publicação também se apresenta como limitação, visto que a não publicação/realização de estudos voltados para avaliação oftalmológica desta população pode levar a uma tendência de que os estudos publicados talvez não representem a realidade da situação.

Ainda assim, através deste trabalho é possível traçar um panorama geral de como as condições estão relatadas e elucidadas na literatura científica disponível e pode servir de base para aprimoramentos no processo avaliativo desta população, por exemplo, para que todas as crianças expostas ao ZIKV no período intrauterino possam ser avaliadas em sua totalidade, tanto na assistência quanto em estudos longitudinais maiores, para então se alcançar uma descrição mais detalhada e real da magnitude dos efeitos da infecção no período intrauterino.

5. CONCLUSÃO

Através do trabalho realizado, evidenciamos que as alterações oftalmológicas nas crianças expostas ao ZIKV no período intrauterino se concentram em sua maioria na região ocular posterior, com destaque pra alterações pigmentares. Na região anterior, destacaram-se a catarata e o coloboma. Distúrbios de motilidade também se mostraram relevantes em nossos resultados com nistagmo e estrabismo. O diagnóstico do ZIKV continua sendo predominantemente realizado através de PCR, embora boa parte dos estudos ainda se utilize do diagnóstico clínico-epidemiológico de ZIKV. Em nossos achados, a quantidade de diagnósticos laboratoriais e clínicos foram equilibrados. Mesmo diante das limitações inerentes ao desenho do estudo, reunimos aqui informações importantes para traçar o perfil sociodemográfico e clínico dessa população, podendo embasar estudos mais aprofundados e reforçando a importância da avaliação oftalmológica detalhada dessa população exposta no aprimoramento do manejo clínico dos indivíduos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Didier Musso et. al. Zika Virus. *Nature*. 2016;11(1):10–20
2. Barrows NJ, Campos RK, Liao K, Reddisiva K, Soto-acosta R, Yeh S, et al. *Biochemistry and Molecular Biology of Flaviviruses* Nicholas. 2018;118(8):4448–82.
3. Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde*. 2014;5(3):55–64.
4. Arora HS. A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians. *Glob Pediatr Heal*. 2020;7.
5. Weaver SC, Costa F, Garcia Blanco MA, Ko AI, Ribeiro GS, Saade G, et al. Zika Virus: History, Emergence, Biology, and Prospects for Control. *Antivir Res*. 2016;130(3):69–80.
6. Forattini, OP. *Culicidologia médica*. São Paulo: Edusp, 2002.
7. Oliveira RL. Principais insetos vetores e mecanismos de transmissão das Doenças Infecciosas e Parasitárias. In: *Dinâmica de Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 142– 64.
8. Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2017;308:50–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>
9. Colt S, Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Weise Prinzo ZC, et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(4).
10. Bôtto-Menezes CHA, Neto AM, Calvet GA, Kara EO, Lacerda MVG, da Costa Castilho M, et al. Zika virus in rectal swab samples. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(5):951–4.

11. Murray KO, Gorchakov R, Carlson AR, Berry R, Lai L, Natrajan M, et al. Prolonged detection of zika virus in vaginal secretions and whole blood. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(1):99–101.
12. Azamor T, Torrentes-Carvalho A, Vasconcelos Z, et al. Innate Immunity Modulation during Zika Virus Infection on Pregnancy: What We Still Need to Know for Medical Sciences Breakthrough. *Intechopen [Internet].* 2020;(Cell Interaction-Regulation of Immune Responses, Disease Development and Management Strategies):1–15.
13. El Costa H, Gouilly J, Mansuy JM, Chen Q, Levy C, Cartron G, et al. ZIKA virus reveals broad tissue and cell tropism during the first trimester of pregnancy. *Sci Rep [Internet].* 2016;6(June):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep35296>
14. Dick G, “Zika isolation and serological specificity,” *Trans R. Soc Trop Med Hyg*, vol. 46, no. 5, pp. 509–520, 1952.
15. Brasil. Ministério da Saúde., “Boletim Epidemiológico,” *Bol. Epidemiológico*, vol. 46, no. 26, pp. 1–7, 2015.
16. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *The Lancet.* 2016 Jan;387(10015):228.
17. Gourinat AC, O’Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerging Infectious Diseases.* 2015 Jan;21(1):84–6.
18. Bingham AM, Cone M, Mock V, Heberlein-Larson L, Stanek D, Blackmore C, et al. Comparison of Test Results for Zika Virus RNA in Urine, Serum, and Saliva Specimens from Persons with Travel-Associated Zika Virus Disease — Florida, 2016. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2016 May 13;65(18):475–8.
19. Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall A. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught Mosquitoes. *Virology Journal [Internet].* 2013;10(1):311.
20. 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. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2008 Aug;14(8):1232–9.

21. Shan C, Xie X, Ren P, Loeffelholz MJ, Yang Y, Furuya A, et al. A Rapid Zika Diagnostic Assay to Measure Neutralizing Antibodies in Patients. *eBioMedicine* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jan 13];17:157–62.

22. M. R. Duffy et al., “Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 24, pp. 2536–2543, Jun. 2009, doi: 10.1056/nejmoa0805715.

23. S. Masmajan et al., “Zika virus,” *Pathogens*, vol. 9, no. 11. MDPI AG, pp. 1–14, Nov. 01, 2020, doi: 10.3390/pathogens9110898.

24. D. M. Dudley et al., “A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection,” *Nat. Commun.*, vol. 7, no. May, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1038/ncomms12204.

25. G. Duarte, A. E. Miranda, X. P. D. Bermúdez, V. Saraceni, and F. E. Martínez-Espinosa, “Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus Zika,” *Epidemiol. e Serviços Saúde*, vol. 30, no. spe1, pp. 1–12, 2021, doi: 10.1590/s1679-4974202100017.esp1.

26. Zanluca C, Melo VCA de, Mosimann ALP, Santos GIV dos, Santos CND dos, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* [Internet]. 2015 Jun 9;110(4):569–72.

27. C. Zanluca, L. de Noronha, and C. N. Duarte dos Santos, “Maternal-fetal transmission of the zika virus: An intriguing interplay,” *Tissue Barriers*, vol. 6, no. 1, pp. 1–11, 2018, doi: 10.1080/21688370.2017.1402143.

28. Brasil. Ministério da Saúde., “Boletim Epidemiológico,” *Bol. Epidemiológico*, vol. 54. n. 5. 3 Abr. 2023

29. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC, et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2016 Sep 26 [cited 2022 Dec 18];25:691–700.

30. F. M. E. Teixeira, A. J. Pietrobon, L. de M. Oliveira, L. M. da S. Oliveira, and M. N. Sato, "Maternal-Fetal Interplay in Zika Virus Infection and Adverse Perinatal Outcomes," *Front. Immunol.*, vol. 11, no. February, pp. 1–15, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.00175.
- 31 de Oliveira CS, da Costa Vasconcelos PF. Microcephaly and Zika virus. *Jornal de Pediatria*. 2016 Mar;92(2):103–5.
32. S. H. Eickmann, M. D. C. G. Carvalho, R. C. F. Ramos, M. Â. W. Rocha, V. Van der Linden, and P. F. S. da Silva, "Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika," *Cad. Saude Publica*, vol. 32, no. 7, pp. 1–3, 2016, doi: 10.1590/0102-311X00047716.
33. A. Prata-Barbosa, M. M. Martins, A. B. Guastavino, and A. J. L. A. da Cunha, "Effects of Zika infection on growth," *Jornal de Pediatria*, vol. 95. Elsevier Editora Ltda, pp. 30–41, Mar. 01, 2019, doi: 10.1016/j.jped.2018.10.016.
34. P. Quitadamo, N. Thapar, A. Staiano, and O. Borrelli, "Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children," *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 20, no. 6, pp. 810–815, 2016, doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.019.
35. C. T. Lee, S. K. Greene, J. Baumgartner, and A. Fine, "Disparities in Zika Virus Testing and Incidence among Women of Reproductive Age - New York City, 2016," *J. Public Heal. Manag. Pract.*, vol. 24, no. 6, pp. 533–541, 2018, doi: 10.1097/PHH.0000000000000684.
36. CDC, "Questions About Zika," 2019, 2019. <https://www.cdc.gov/zika/about/questions.html#:~:text=Women should wait at least,than in other body fluids> (accessed Jan. 05, 2023).
37. Plourde AR, Bloch EM. A literature review of zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(7):1185–92.
38. Masmajan S, Musso D, Vouga M, Pomar L, Dashraath P, Stojanov M, et al. Zika virus. Vol. 9, *Pathogens*. MDPI AG; 2020. p. 1–14.

39. Dudley DM, Aliota MT, Mohr EL, Weiler AM, Lehrer-Brey G, Weisgrau KL, et al. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. *Nat Commun*. 2016;7(May):1–9.
40. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmology*. 2016 May 1;134(5):529.
41. de Paula Freitas B, Ko AI, Khouri R, Mayoral M, Henriques DF, Maia M, et al. Glaucoma and Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology*. 2017 Mar;124(3):407–8.
42. Roth NM. Zika-Associated Birth Defects Reported in Pregnancies with Laboratory Evidence of Confirmed or Possible Zika Virus Infection — U.S. Zika Pregnancy and Infant Registry, December 1, 2015–March 31, 2018. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2022;71. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7103a1.htm?s_cid=mm7103a1_w
- 43 Ospina ML, Tong VT, Gonzalez M, Valencia D, Mercado M, Gilboa SM, et al. Zika Virus Disease and Pregnancy Outcomes in Colombia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 6;383(6):537–45.
- 44 Tsui I, Moreira MEL, Rossetto JD, Vasconcelos Z, Gaw SL, Neves LM, et al. Eye Findings in Infants With Suspected or Confirmed Antenatal Zika Virus Exposure. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Nov 25];142(4). Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/142/4/e20181104.short>
- 45 Jampol LM, Goldstein DA. Zika Virus Infection and the Eye. *JAMA Ophthalmology*. 2016 May 1;134(5):535.
- 46 Singh MS, Marquezan MC, Omiadze R, Reddy AK, Belfort R, May WN. Inner retinal vasculopathy in Zika virus disease. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2018 Jun;10:6–7.
47. Agrawal R, Oo HH, Balne PK, Ng L, Tong L, Leo YS. Zika Virus and the Eye. *Ocular Immunology and Inflammation* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 20];26(5):654–9.

48. Furtado JM, Espósito DL, Klein TM, et al. Uveitis associated with Zika virus infection. *N Engl J Med*. 2016;375:394-396.

49. Parke DW, Almeida DRP, Albin, TA, Ventura CV, Berrocal AM, Mitra RA. Serologically confirmed Zika-related unilateral acute maculopathy in an adult. *Ophthalmology* 2016; 123: 2432–33.

50 Kodati S, Palmore TN, Spellman FA, Cunningham D, Weistrop B, Sen HN. Bilateral posterior uveitis associated with Zika virus infection. *The Lancet*. 2017 Jan;389(10064):125–6.

51 Sun J, Wu D, Zhong H, et al. Presence of Zika Virus in Conjunctival Fluid. *JAMA Ophthalmology* 2016; 134: 1330–32

52 Souza RA, Dantas MIL, Vieira IVT, França HKS, Carvalho BGF de ST de, Oliveira AJA da S, et al. Alterações oculares relacionadas a infecção por Zika Vírus: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 2021 Feb 22;10(2):e43710212840.

53 Ventura CV, Ventura LO. Ophthalmologic Manifestations Associated With Zika Virus Infection. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(Supplement 2):S161–6.

7. APÊNDICES

7.1. Equipe executora

Nome	Filiação	Função
Swammy Amaral Mitozo	PPGMT/UEA	Mestrando
Camila Bôtto de Menezes	FMT-HVD/UEA	Pesquisadora/Orientadora
Fernando Fonseca de Almeida e Val	FMT-HVD	Pesquisador/Coorientador
Yanka Karolinnia Batista Rodrigues	PPGMT/UEA	Colaboradora
Daniel Santana Ribeiro	HCFMRP/USP	Colaborador
Jefferson da Silva Valente	PPGMT/UEA	Colaborador

