

DANIELA RAPOSO VIEIRA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DE GLAUCOMA EM PACIENTES COM A SÍNDROME
CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Oftalmologia e Ciências Visuais.

São Paulo
2020

DANIELA RAPOSO VIEIRA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DE GLAUCOMA EM PACIENTES COM A SÍNDROME
CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Oftalmologia e Ciências Visuais.

Orientador:

Prof. Dr. Rubens Belfort Jr.

Coorientadoras:

Dra. Christiane Rolim de Moura

Dra. Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura

São Paulo

2020

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Antonio Rubino de Azevedo,
Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

de Oliveira, Daniela Raposo Vieira

Avaliação de glaucoma em pacientes com a síndrome congênita do Zika
vírus / Daniela Raposo Vieira de Oliveira. - São Paulo, 2020.
xiv, 52f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola
Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Oftalmologia.

Título em inglês: Assessment of glaucoma in patients with congenital
Zika syndrome.

1. glaucoma congênito. 2. Zika vírus. 3. manifestações oculares. 4.
microcefalia.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E CIÊNCIAS VISUAIS

Chefe do Departamento: **Prof. Dr. Mauro Silveira de Queiroz Campos**

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: **Prof. Dr. Augusto Paranhos Júnior**

DANIELA RAPOSO VIEIRA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DE GLAUCOMA EM PACIENTES COM A
SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ralph Cohen

Prof. Dr. Jayter Silva de Paula

Dr. Tiago Eugênio Faria e Arantes

Suplente

Prof. Dr. Augusto Paranhos Júnior

Dedicatória

Dedico esta tese a todas as crianças portadoras da síndrome congênita do Zika vírus e a seus cuidadores, que são grandes guerreiros na luta diária por sobrevivência com qualidade de vida.

Aos meus pais, José e Suzy, por mais esta etapa conquistada. A eles que nunca mediram esforços para que eu tivesse as melhores oportunidades de estudo, que sempre me orientaram, incentivaram e respeitaram minhas decisões.

Ao meu esposo, Danilo, que diariamente me encoraja, apoia e, com muita paciência e amor, me ajuda a enfrentar cada desafio.

Aos meus irmãos, Rodrigo e Marcela, e aos meus avós, Durval, Therezinha e Lúcia, que estão sempre presentes em minha vida, com muito carinho e cuidado.

Dedico também às queridas tia e prima, Liana e Camila Ventura, pelo incrível trabalho que têm realizado em prol das crianças com a síndrome congênita do Zika vírus; por sempre me estimularem de forma muito carinhosa a seguir na vida acadêmica e científica, além de serem meus grandes exemplos de doação ao próximo, dedicação, generosidade e humildade.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por estar diariamente presente em minha vida, colocando anjos em meu caminho, guiando meus passos e me ajudando a perseverar.

Agradeço à Fundação Altino Ventura, onde fiz a especialização e tanto aprendi, muito além da oftalmologia; onde tive contato com todas essas crianças com a síndrome congênita do Zika vírus e onde sempre as portas abertas se mantiveram abertas para mim, incentivando a pesquisa e a assistência aos pacientes. Agradeço ainda à Escola Paulista de Medicina, em especial ao setor de glaucoma, que me acolhe há tantos anos e está sempre empenhada no cuidado com os pacientes, tanto no ensino quanto na pesquisa.

Agradeço aos coautores desta pesquisa, Bruno Esporcatte, Carolina Gracitelli, Liana Ventura, Nathalia Dias e Camila Ventura, por serem exemplos de dedicação e conhecimento e, também, por se empenharam em me ajudar em todas as etapas, sem medir tempo e esforços.

Agradeço igualmente à coautora desta pesquisa, coorientadora desta tese e um grande exemplo de profissional e de mulher, Dra. Christiane Rolim, uma mentora, que me acolheu e incentivou na tarefa de trabalhar com crianças portadoras de glaucoma da infância, sempre me estimulando a seguir com investigações científicas e atribuições acadêmicas.

Por fim, agradeço ao Prof. Dr. Rubens Belfort Jr., por ter me dado a honra da orientação desta tese; contribuindo de forma muito preciosa com seu grande conhecimento sobre a síndrome congênita do Zika vírus, além de compartilhar sua vasta experiência científica, fazendo sempre intervenções muito apropriadas.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	2
2	OBJETIVOS.....	4
2.1	Objetivo principal.....	4
2.2	Objetivos secundários	4
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3.1	Glaucoma na Infância	6
3.2	Glaucoma infantil associado a infecções congênicas.....	8
3.3	Zika vírus	9
3.4	Diagnóstico Laboratorial da Infecção por Zika Vírus	13
3.5	Síndrome congênita do Zika vírus	13
3.6	Síndrome Congênita do Zika Vírus e Glaucoma	15
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	17
4.1	Aspectos Éticos	17
4.2	Participantes	17
4.3	Critérios Diagnósticos de Glaucoma da Infância	18
4.4	Análise estatística	19
5	RESULTADOS.....	22
6	DISCUSSÃO	27
7	CONCLUSÃO	33
8	REFERÊNCIAS.....	35

Anexos

Apêndices

Bibliografia Consultada

Lista de figuras

Figuras 1 (A-B)	Diagrama de Venn, usando a razão escavação-disco vertical elevada como critério diagnóstico (A) e excluindo-a (B)24
Figuras 2 (A-B)	Alterações da mácula e do nervo óptico em crianças com a síndrome congênita do Zika vírus. A. Relação escavação-disco elevada e cicatriz macular coriorretiniana no olho direito. B. Relação escavação-disco elevada e moteamento pigmentar focal na região macular no olho direito24

Lista de tabelas

Tabela 1	Análise descritiva dos dados demográficos e oftalmológicos avaliados na amostra	23
Tabela 2	Avaliação dos critérios diagnósticos de glaucoma em crianças com a síndrome congênita do Zika vírus*	23
Tabela 3	Associações entre a relação escavação-disco vertical (variável dependente) e os parâmetros clínicos e demográficos da amostra*	25
Tabela 4	Resultados da análise multivariada: avaliando a associação entre a relação escavação-disco vertical com o perímetro cefálico ao nascimento e a presença de alterações maculares, após ajuste de fatores confundidores (idade e pressão intraocular)	25

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

μm	Micrômetros
AL	comprimento axial (do inglês, <i>axial length</i>)
BA	Bahia
CCG	camada de células ganglionares da retina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetros
CMV	Citomegalovírus
DHC	diâmetro horizontal da córnea
DP	desvio padrão
E/D	escavação-disco
ECC	espessura central da córnea
FAV	Fundação Altino Ventura
GCP	Glaucoma congênito primário
GEE	Equação de estimativa generalizada (do inglês, <i>generalized estimated equation</i>)
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IC	intervalo de confiança
IgM MAC-ELISA	teste imunoenzimático de captura de imunoglobulina da classe M
mm	Milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
MR	mapeamento de retina
OCT	tomografia de coerência óptica (do inglês, <i>Optical Coherence Tomography</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	perímetro cefálico
PCR-RT	reação transcriptase reversa da reação em cadeia da polimerase
PE	Pernambuco
PIO	pressão intraocular
PRNT	neutralização por redução em placa
RJ	Rio de Janeiro

RNA	Ribonucleotídeo
SCZV	síndrome congênita do Zika vírus
SD-OCT	tomografia de coerência óptica de domínio espectral (do inglês, <i>Spectral Domain Optical Coherence Tomography</i>)
SGB	síndrome de Guillain-Barré
SNC	sistema nervoso central
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
WGA	Associação Mundial de Glaucoma (do inglês, <i>World Glaucoma Association</i>)
ZIKV	Zika vírus

Resumo

Objetivo: Realizar avaliação oftalmológica, com ênfase no diagnóstico de glaucoma em crianças com a síndrome congênita do Zika vírus. **Materiais e Métodos:** Estudo transversal, no qual foram incluídos 188 olhos de 107 crianças ($1,1 \pm 0,3$ anos de idade [variação, 0,3 – 1,8 anos]) com a síndrome congênita do Zika vírus. A confirmação da síndrome foi possível em 77/107 (72,0%) das crianças, baseada na positividade do teste imunoenzimático de captura ao anticorpo de imunoglobulina da classe M para Zika no líquido. Todas as crianças foram submetidas ao exame oftalmológico e à documentação fotográfica de imagem do fundo de olho, utilizando-se do retinógrafo de alta resolução, de ângulo amplo (RetCam™; Natus Medical Inc., Pleasanton, CA). **Resultados:** Cinco olhos (2,6%) preencheram dois critérios diagnósticos para glaucoma: um olho (0,5%) possuía aumento da pressão intraocular e relação escavação-disco vertical elevada; três olhos (1,6%) apresentaram aumento do diâmetro horizontal da córnea e relação escavação-disco vertical elevada; um olho (0,5%) possuía miopia relacionada ao aumento do diâmetro axial e relação escavação-disco vertical elevada. Excluindo-se o critério da relação escavação-disco vertical elevada, não foi encontrado nenhum caso que preenchesse os critérios de glaucoma na infância nesta amostra. Houve significância estatística entre a relação escavação-disco vertical elevada e o perímetro cefálico reduzido ao nascimento ($p=0,002$) e com a presença de lesões maculares clinicamente visíveis ($p=0,031$). **Conclusão:** Apesar de o glaucoma da infância não ter sido detectado nesta amostra, segundo os critérios estabelecidos, a relação escavação-disco vertical elevada se faz presente em crianças com a síndrome congênita do Zika vírus, associada à microcefalia ao nascimento e a lesões maculares clinicamente evidentes. Esse achado pode levar a um erro diagnóstico de glaucoma.

Abstract

Purpose: To perform an ophthalmologic evaluation, with emphasis on glaucoma diagnosis, in infants with congenital Zika syndrome. **Patient and methods:** This cross-sectional study included 188 eyes of 107 children (1.1 ± 0.3 years [range, 0.3 – 1.8 years]) with congenital Zika syndrome. The confirmation of the syndrome was possible in 77/107 (72.0%) of the enrolled infants based on positive immunoglobulin M antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay for Zika virus in the cerebrospinal fluid. All infants underwent a complete ophthalmic examination and bilateral fundus imaging was captured using a wide-angle digital fundus camera (RetCam™; Natus Medical Inc., Pleasanton, CA). **Results:** Five eyes (2.6%) presented two criteria for glaucoma diagnosis; one eye (0.5%) presented increased intraocular pressure and increased vertical cup-to-disc ratio; three eyes (1.6%) presented increased horizontal corneal diameter and increased vertical cup-to-disc ratio; and one eye (0.5%) myopia related to increased axial length and increased vertical cup-to-disc ratio. When excluding the cup-to-disc ratio criterion, there was no case that fulfilled the childhood glaucoma diagnosis criteria in this sample. A significant correlation was observed between increased vertical cup-to-disc ratio and small cephalic perimeter at birth ($p=0.002$) and presence of clinical macular lesions ($p=0.031$). **Conclusion:** Although childhood glaucoma was not detected in this sample, according to the established criteria, increased vertical cup-to-disc ratio is present in children with congenital Zika syndrome, associated with microcephaly and clinical macular lesions at birth. This finding may lead to a misdiagnosis of glaucoma.

Publicações relacionadas à dissertação

- 1 *Glaucoma workup in congenital Zika syndrome*
Local de publicação: Journal of Glaucoma
Data de publicação: Abril/2019
doi: 10.1097/IJG.0000000000001150.
(Apêndice 2.1)

- 2 *Glaucoma workup in congenital Zika syndrome - Letter to the Editor*
Local de publicação: Journal of Glaucoma
Data de publicação: Julho/2019
doi: 10.1097/IJG.0000000000001253
(Apêndice 2.2)

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) emergiu em 2015 como uma crise mundial de saúde pública, com transmissão ativa em mais de 50 países das Américas e na região do Caribe.^(1,2) Durante o surto, estudos científicos estabeleceram a associação entre a infecção por ZIKV durante a gravidez e a presença de anomalias fetais.^(3,4) Posteriormente, foi definida a síndrome congênita do Zika vírus (SCZV) para descrever esse fenótipo distinto de bebês infectados pelo ZIKV no período intrauterino, acometidos por alterações no sistema nervoso central (SNC), bem como nos segmentos oculares, auditivos e osteomusculares.⁽⁵⁻⁷⁾

As alterações oculares foram identificadas como um componente importante da SCZV, estando estas presentes em até 50% das crianças afetadas.^(5,7-9) O ZIKV afeta, mais frequentemente, o segmento ocular posterior.^(7,8,10,11) Na retina, a região mais acometida é a mácula, tendo sido descrito principalmente a presença de cicatrizes atróficas e moteamento pigmentar.^(11,12) Os achados do nervo óptico na SCZV incluem relação escavação-disco (E/D) elevada, palidez e hipoplasia. Apesar de a presença marcante da relação E/D elevada nos bebês com a SCZV ter sido descrita por vários autores, existem controvérsias em relação à possível presença de glaucoma não diagnosticado que pudesse também contribuir para o aumento da escavação nesses pacientes.^(7,8,10,13)

O primeiro caso de glaucoma infantil associado à SCZV foi descrito por de Paula Freitas et al. em um relato de um caso, em 2016, de apresentação neonatal.⁽¹⁴⁾ Posteriormente, Yepez et al. reportaram glaucoma infantil em 12% da amostra de crianças com SCZV.⁽⁸⁾

Este estudo foi conduzido com o objetivo de identificar o diagnóstico de glaucoma em crianças com a SCZV.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Realizar investigação do diagnóstico de glaucoma em crianças portadoras da SCZV.

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar a associação entre alterações oculares e sistêmicas em crianças portadoras da SCZV.
- Avaliar a associação entre glaucoma e lesões maculares em crianças portadoras da SCZV.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Glaucoma na Infância

Estudos epidemiológicos mostram que a incidência do glaucoma na infância varia de acordo com a região demográfica estudada, sendo demonstrada, nos continentes ocidentais, uma variabilidade de 1:10.000 a 1:43.500 nascidos vivos.^(15,16-19) Uma maior frequência é reportada em populações da Arábia Saudita e Índia, com aproximadamente 1:3.000 nascidos vivos, e de até 1:1.250 em ciganos da Eslováquia.⁽²⁰⁻²²⁾ Não existem estudos populacionais brasileiros para avaliar incidência de glaucoma infantil no país; no entanto, já se encontra em andamento um projeto para criação de um banco de dados nacional para registro dessa doença.⁽²³⁾

O glaucoma na infância é definido como um conjunto de alterações oculares relacionadas ao aumento da pressão intraocular (PIO), que se apresenta em diversos níveis de gravidade e secundário a múltiplos mecanismos.⁽²⁴⁾

De acordo com a Associação Mundial de Glaucoma (WGA), o diagnóstico de glaucoma na infância é realizado quando se identifica dois ou mais dos seguintes sinais:⁽²⁵⁾

- PIO > 21 mmHg.
- Aumento na escavação do disco (estreitamento da rima neuroretiniana): aumento progressivo na relação escavação/disco (E/D) (estreitamento difuso da rima), assimetria $E/D \geq 0,2$, se discos de tamanhos semelhantes, ou estreitamento focal da rima.
- Achados corneanos: estrias de Haab, edema de córnea, diâmetro corneano ≥ 11 mm em recém-nascidos, > 12 mm em < de 1 ano de vida, > 13 mm em qualquer idade.
- Miopia progressiva ou progressão miópica associada ao aumento das dimensões oculares, fora do crescimento normal do globo ocular.
- Defeito de campo visual reproduzível, consistente com neuropatia óptica glaucomatosa, sem nenhuma outra justificativa para o defeito de campo.

Os tonômetros mais utilizados na população pediátrica são o de Perkins (aplanação) e o de IcareTM.⁽²⁶⁾ Este último fornece medidas da PIO através do mecanismo de ricochete; uma média de seis aferições são realizadas, e o aparelho a fornece no visor por meio de um indicador de validação, a letra *P* (apontando o desvio padrão das medidas).⁽²⁷⁾ A sonda, por ser leve e pequena, com diâmetro de 0,9 mm, é ideal para medida em olhos de crianças.⁽²⁷⁾ O IcareTM tem ainda as vantagens de ser um aparelho portátil, de propiciar fácil manuseio e de não necessitar instilação de colírio anestésico para utilização.⁽²⁷⁾

A aferição adequada da PIO em crianças é um desafio. As mensurações obtidas podem ser influenciadas por uma série de fatores, como o ato de apertar as pálpebras, a manobra de Valsalva realizada ao chorar e o tipo de tonômetro utilizado.⁽²⁵⁾ Muitas vezes, a tonometria é realizada sob narcose e o tipo de anestésico utilizado bem como o tempo entre o início da anestesia e a mensuração podem alterar o resultado obtido.⁽²⁵⁾ Sendo assim, os outros sinais, como aumento do diâmetro axial ocular, estrias de Haab e aumento da escavação, contribuem de maneira aditiva e significativa na avaliação das crianças com suspeita de glaucoma.⁽²⁵⁾

O glaucoma na infância pode ser classificado em primário e secundário. Dentro da classificação do primário, encontram-se o glaucoma congênito primário (GCP) e o glaucoma juvenil de ângulo aberto. O glaucoma secundário é subdividido em: (i) associado a alterações oculares não adquiridas, (ii) a doenças sistêmicas ou a síndromes não adquiridas, (iii) a condições adquiridas e, por fim, (iv) à cirurgia de catarata.⁽²⁵⁾

O GCP é caracterizado por anomalia congênita no desenvolvimento da malha trabecular e do ângulo camerular, a qual leva à obstrução do escoamento do humor aquoso, e, com isso, ao aumento da PIO e à lesão do nervo óptico. Quando o aparecimento se dá precocemente em um olho ainda em desenvolvimento, as alterações oculares devido à PIO elevada são bastante evidentes na córnea (estrias de Haab, opacidades, aumento do diâmetro corneal), no aumento do diâmetro axial do globo ocular (bftalmo) e, conseqüentemente, aparecem os sintomas da tríade clássica da doença: blefaroespasmo, fotofobia e lacrimejamento.^(25,28)

O glaucoma juvenil é uma condição relativamente rara e possui apresentação clínica similar à do glaucoma primário de ângulo aberto, com aparência do seio camerular normal e sem bftalmo associado.^(25,28) A ausência do aumento no diâmetro axial ocular pode ser explicada porque o glaucoma juvenil acomete as crianças após

os 4 anos de idade, período em que o crescimento ocular já não sofre mais interferências das forças biomecânicas decorrentes de PIO elevadas.⁽²⁵⁾ No entanto, tipicamente, os pacientes apresentam níveis de PIO bastante elevados, podendo ser encontrados valores de 40 mmHg a 50 mmHg.⁽²⁵⁾

Os glaucomas secundários acontecem por mecanismos diversos, no entanto, cursam com quadro clínico semelhantes aos descritos anteriormente pelo aumento da PIO e suas consequências (algumas a depender da idade de aparecimento da doença).⁽²⁵⁾

O diagnóstico e o tratamento precoces e adequados podem minimizar o impacto visual dessa doença na vida das crianças acometidas.⁽²⁵⁾ A perda visual pode ocorrer devido à neuropatia óptica, a opacidades corneais, à catarata e à ambliopia.⁽²⁹⁾

3.2 Glaucoma Infantil Associado a Infecções Congênicas

O glaucoma infantil associado a infecções congênicas encontra-se dentro da subclassificação de glaucoma infantil secundário associado a doenças sistêmicas ou síndromes não adquiridas.⁽²⁵⁾

Sabe-se que as infecções intrauterinas causadas, principalmente, por toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovírus (CMV), vírus da imunodeficiência humana (HIV) e herpes podem causar alterações oculares diversas nos recém-nascidos infectados.⁽³⁰⁾ No entanto, existem poucos relatos na literatura acerca da incidência de glaucoma associado a essas infecções congênicas. Sekhsaria et al. relataram um caso incomum de glaucoma infantil e hidrocefalia associados à infecção congênita por CMV.⁽³¹⁾ Chandra et al. reportaram o caso de glaucoma em um paciente com sífilis neonatal.⁽³²⁾

Mais comumente, encontram-se relatos de casos de glaucoma relacionados à síndrome da rubéola congênita, em que estudos demonstram uma incidência de 5,7% a 10%.^(33,34) A catarata congênita e a retinopatia são os achados oculares mais frequentes dessa síndrome.⁽³⁵⁾

Na síndrome da rubéola congênita, o glaucoma é descrito, em sua maioria, associado à catarata e à microftalmia ou se desenvolve mais tardiamente secundário à afacia.⁽³⁵⁾ A patogênese, nesses casos, relaciona-se a anormalidades no desenvolvimento do seio camerular, à iridociclite crônica ou ainda ao fechamento angular por um cristalino mais volumoso.⁽³³⁾

Não há relatos de casos na literatura de glaucoma infantil associado a infecções intrauterinas por arboviroses, como febre do Nilo Ocidental, encefalite japonesa, dengue, febre amarela ou *chikungunya*.

3.3 Zika Vírus

Epidemiologia

O ZIKV é um RNA vírus de cadeia simples, transmitido por artrópodes (arbovírus), pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*.⁽³⁶⁾ Os vírus da dengue, febre amarela, febre do Nilo Ocidental e da encefalite japonesa pertencem a essa mesma família *Flaviridae*, apresentando, portanto, algumas semelhanças entre eles.⁽³⁶⁾

O Zika vírus foi isolado pela primeira vez em 1947 a partir de um macaco *Rhesus* sentinela na floresta Zika, em Uganda, e, em 1948, de um mosquito *Aedes africanus* na mesma floresta.⁽³⁶⁾ Por muitos anos, a circulação do vírus manteve-se restrita à Ásia e à África, tendo sido descrito que as linhagens eram diferentes em cada um desses continentes.⁽³⁷⁾

Até meados de 2007, não havia registros de epidemias ou infecções graves relacionadas ao vírus, nem casos reportados fora daqueles continentes.⁽³⁸⁾ Nesse mesmo ano, no entanto, ocorreu o primeiro grande surto de ZIKV na Ilha Yap, nos Estados Federados da Micronésia, no qual aproximadamente 75% da população foi acometida em um período de quatro meses.⁽³⁸⁾ Entre 2013 e 2014, a epidemia acometeu a Polinésia Francesa e, posteriormente, o ZIKV se espalhou por várias ilhas do Oceano Pacífico.^(39,40) Em 2015, chegou ao Brasil e rapidamente se difundiu para outros países das Américas.⁽⁴⁰⁾ Através de testes genéticos, foi verificado que os vírus circulantes no Pacífico e nas Américas pertencem à linhagem asiática.^(37,41,42)

Algumas hipóteses foram propostas para explicar o aparecimento do vírus no Brasil, entre elas: 1) a visita do Papa, na jornada mundial da juventude, em julho de 2013, quando jovens católicos de vários países visitaram o Brasil; 2) a Copa do Mundo em 2014; e 3) o campeonato de canoagem no Rio de Janeiro em 2014, com participantes do Pacífico nos quais o ZIKV estava circulando naquele ano.⁽⁴²⁾ Além disso, existem evidências genômicas que consideram o local de entrada do vírus no Brasil ter sido através da região Nordeste, onde se concentrou o maior número de casos notificados.⁽⁴¹⁾

Em busca de razões que possam explicar essa mudança do comportamento epidêmico do ZIKV e na ausência de evidências de mutações virais, os cientistas propõem a consideração de um ponto relevante: a falta de imunidade da “nova” população exposta.⁽⁴³⁾ A exposição regular à infecção pelo ZIKV de africanos e asiáticos há vários anos, possivelmente, os protege de grandes epidemias.⁽⁴³⁾ Além de considerar que pode ter havido uma provável subnotificação prévia do ZIKV diante de doenças com manifestações clínicas semelhantes, como malária, dengue, *chikungunya*.⁽⁴³⁾

No Brasil, de acordo com levantamento de casos notificados e confirmados entre 2015 e 2016, houve um curto período entre a emergência e o declínio da epidemia, com manutenção de um baixo número de casos novos ao longo do ano de 2016.^(38,39) Essa característica “explosiva” também foi observada na epidemia da Micronésia e Polinésia Francesa.^(38,39)

Transmissão

O ZIKV é transmitido ao homem através da picada de mosquitos hematófagos do gênero *aedes* infectados, sendo o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopunctus* os mais frequentemente envolvidos.⁽⁴⁴⁾ O *A. aegypti* é conhecido por transmitir também febre amarela, dengue e *chikungunya*.⁽⁴⁴⁾

Milhões de brasileiros foram infectados pelo ZIKV, o que reflete a alta capacidade de causar epidemias em locais onde seu principal vetor é endêmico.⁽⁴⁴⁾ O *A. aegypti* é um mosquito que encontra condições propícias de replicação em países com tipos de clima tropical e subtropical, áreas urbanizadas com baixas condições socioeconômicas, sistemas de água encanada precários, esgoto e coleta de lixo deficientes, o que leva ao acúmulo de água parada, onde ocorre a fase larvária do mosquito e sua consequente multiplicação.⁽⁴⁴⁾

A transmissão vertical do ZIKV foi sugerida por Besnard et al. e, posteriormente, comprovada através da detecção do genoma do vírus no líquido amniótico de duas gestantes do estado da Paraíba, no Brasil.^(3,45) A transmissão perinatal foi previamente reportada em outros arbovírus: dengue, *chikungunya*, vírus do Nilo Ocidental e da febre amarela.⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾

A transmissão por meio de transfusões sanguíneas, relações sexuais e transplantes de órgãos foi comprovada na literatura, sendo menos frequente entre os outros *Flavivirus*.⁽⁵⁰⁻⁵²⁾

As transmissões sexual, vertical e através da picada do mosquito possuem, epidemiologicamente, maior impacto populacional.⁽⁴³⁾ Os cientistas sugerem que a transmissão vai continuar em taxas não epidêmicas e que as infecções poderão ser dispersadas mundialmente por viajantes internacionais.⁽⁴³⁾

Evolução das manifestações clínicas

A doença humana causada por infecção pelo ZIKV foi relatada pela primeira vez em 1954 durante o aparecimento de uma série de pacientes com icterícia na Nigéria.⁽⁵³⁾ Durante os 50 anos seguintes, apenas quadros benignos e isolados de infecção relacionados a esse vírus foram reportados na Ásia e África.⁽³⁷⁾ Os casos que ocorreram na ilha Yap em 2007, apesar de numerosos, caracterizaram-se por sintomas leves de febre, *rash*, artralgia e conjuntivite, sendo que apenas aproximadamente 18% das pessoas infectadas apresentaram manifestações clínicas.⁽³⁸⁾

Na Polinésia Francesa, a maioria dos casos de ZIKV, identificados entre os anos de 2013 e 2014, apresentou manifestações semelhantes às da ilha Yap.⁽³⁹⁾ No entanto, foram identificados alguns casos graves associados com complicações neurológicas, como a síndrome de Guillain-Barré (SGB), que demonstrou um aumento considerável em sua incidência durante o surto de ZIKV naquele país, no contexto em que os vírus da dengue e *chikungunya* eram cocirculantes.^(54,55)

O Brasil relatou o maior número de casos de pessoas infectadas com o ZIKV no mundo, tendo sido estimado mais de 1,2 milhão.^(56,57) Em solo brasileiro, além da associação com a SGB, outras síndromes neurológicas também foram relacionadas à infecção por ZIKV.^(57,58) No entanto, o dado mais alarmante foi a identificação do aumento inesperado no número de casos notificados de microcefalia no país e, em seguida, a comprovação de sua relação com o ZIKV, nunca antes relatada na literatura.^(3,57,59) Acompanhando a microcefalia, uma série de alterações congênitas foram posteriormente descritas, inclusive, por outros países que foram acometidos pelo vírus subsequentemente, assim como estudos retrospectivos na Polinésia Francesa.^(4,5,60)

Antes desses surtos urbanos associados a apresentações graves da doença, incluindo óbitos e complicações neurológicas, pouca atenção científica foi dada a esse vírus.⁽⁴⁴⁾ Além disso, as manifestações agudas abrangem sintomas similares aos de outras arboviroses presentes nos trópicos, como dengue e *chikungunya*, o que pode

ter ocasionado erros de diagnósticos ao longo dos anos.⁽³⁷⁾

Mais comumente, a infecção pelo ZIKV causa manifestações clínicas em aproximadamente 20% dos acometidos.^(38,40) Após um período de incubação de 3 a 12 dias, resulta em doença febril aguda, autolimitada, acompanhada por cefaleia, mialgia, artralgia, exantema cutâneo pruriginoso e conjuntivite não purulenta, coincidindo com o período de viremia e desaparecendo por volta de uma semana.^(38,40,53,56)

A SGB é uma polirradiculoneuropatia imunomediada, com fisiopatologia pouco compreendida, que tipicamente ocorre entre duas e oito semanas após infecções virais ou bacterianas, constituindo a maior causa de paralisia não traumática.⁽⁵⁵⁾ No relato de 42 casos de SGB ocorridos durante o surto de ZIKV da Polinésia Francesa, 88% dos pacientes que apresentaram a SGB referiram sintomas característicos da infecção por ZIKV aproximadamente seis dias antes do aparecimento dos sintomas neurológicos.⁽⁵⁵⁾ No início, a função motora é acometida distalmente progredindo para proximal em cerca de quatro semanas.⁽⁶¹⁾ Os pacientes apresentam fraqueza generalizada, arreflexia, distúrbios sensitivos de diversas magnitudes e envolvimento dos nervos cranianos.⁽⁶²⁾ Após três meses, 43% dos pacientes dos pacientes internados naquele país receberam alta sem dificuldades na deambulação.⁽⁵⁵⁾

Além da Polinésia Francesa, o Brasil, a Colômbia, a Venezuela e outros países da América Central também reportaram um aumento na incidência da SGB, comparada com os anos anteriores, coincidindo com aumento no número de casos de infecções por ZIKV.⁽⁶³⁾

A microcefalia, por sua vez, que tanto chamou a atenção da comunidade científica, era apenas “a ponta do iceberg” de uma série de outras alterações identificadas nos bebês infectados pelo ZIKV, que passou a ser denominada de síndrome congênita do Zika vírus (SCZV) e pode estar presente, inclusive, naqueles sem microcefalia.^(7,64,65)

É importante ressaltar que a microcefalia não é uma doença em si, mas um sinal clínico, sugerindo que agravos cerebrais estão presentes e que o recém-nascido necessita de uma investigação exaustiva acerca da caracterização da afecção de base, etiologia, seguimento e tratamento.⁽⁶⁶⁾ Sabe-se que vários insultos pré e perinatais podem alterar a neurogênese, incluindo fatores referentes à genética, ao ambiente, à exposição a substâncias teratogênicas, à hipóxia/isquemia, à insuficiência placentária e a infecções (rubéola, CMV, herpes, HIV, toxoplasmose).⁽⁶⁶⁾

Enquanto se expandia geograficamente, a infecção do ZIKV em humanos foi mudando suas características.⁽⁴³⁾ Inicialmente, constituía uma arbovirose endêmica da África e Ásia com manifestações clínicas leves.^(37,43) Em 2007, causou uma epidemia em uma população não imune e, posteriormente, complicações neurológicas, malformações congênitas e manifestações graves da doença, por motivos ainda não esclarecidos.⁽⁴³⁾

3.4 Diagnóstico Laboratorial da Infecção por Zika Vírus

O diagnóstico do ZIKV pode ser realizado através de testes moleculares, que detectam partes do vírus (RNA ou proteínas virais), ou sorológicos, que detectam anticorpos.⁽⁶⁷⁾ No início da infecção, recomenda-se realizar a reação transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (PCR-RT) para detectar e quantificar o RNA viral do ZIKV.⁽⁶⁸⁾ Esse teste possui elevada sensibilidade e especificidade e pode ser realizado em vários fluidos: sangue, saliva, urina, líquido cefalorraquidiano, amniótico.⁽⁶⁷⁾

Nos estágios mais tardios e nos casos subclínicos, estão indicados os testes sorológicos, a exemplo do IgM MAC-ELISA.⁽⁶⁸⁾ Entretanto, podem apresentar falsos-positivos por reação cruzada com outros *Flavivirus*.⁽⁶⁹⁾ Para otimizá-lo, o ideal é realizar o teste de Neutralização por Redução em Placa (PRNT), que possui maior sensibilidade e especificidade para o ZIKV.⁽⁷⁰⁾ O PRNT é um teste de mais difícil acesso.

3.5 Síndrome Congênita do Zika Vírus

Durante a epidemia no Brasil, foram relatadas evidências científicas cumulativas que forneceram a base para estabelecimento da conexão entre a infecção do ZIKV durante a gravidez e o surgimento de anomalias fetais.^(3,4) Estudos identificaram que a infecção pelo ZIKV foi responsável pelo aparecimento de um fenótipo distinto de alterações, definido como síndrome congênita do Zika vírus.⁽⁵⁾ Essa síndrome inclui, principalmente, alterações no sistema nervoso central e nos segmentos oculares, osteomusculares e auditivos.⁽⁵⁻⁷⁾

Os fatores de risco identificados com sua ocorrência parecem estar ligados à infecção materna em idades gestacionais mais precoces, não possuindo relação com

a intensidade dos sintomas maternos.^(10,71,72) Além disso, pode ocorrer com exposição em qualquer trimestre da gestação, inclusive existem registros de replicação viral cerebral após o nascimento e a interrupção do crescimento cerebral pós-natal.^(6,73)

A SCZV possui uma ampla gama de apresentação clínica, estando vários componentes da síndrome também presentes em outras infecções congênitas. No entanto, as cinco principais características distintivas são: 1) microcefalia severa com colapso parcial do crânio; 2) calcificações subcorticais e córtices cerebrais finos; 3) cicatriz coriorretiniana e moteamento pigmentar focal na mácula; 4) contraturas congênitas; e 5) marcada hipertonia precoce com sintomas de comprometimento extrapiramidal.⁽⁵⁾ As crianças são ainda frequentemente acometidas por distúrbios motores, auditivos, cognitivos, deglutivos e apresentam hipotonia, epilepsia, irritabilidade ou choros excessivos, tremores, entre outras características.^(5,60)

Ventura et al. foram os primeiros, no mundo, a reportar alterações oftalmológicas, mais especificamente, alterações maculares em bebês com a SCZV, e, depois, também descritas por outros pesquisadores.^(7,10,11) A partir de então, a avaliação oftalmológica passou a ser fundamental nessas crianças e outros achados oculares foram descritos.⁽¹³⁾ Hoje, sabe-se que as alterações oculares constituem um importante componente da síndrome, presentes em até 50% dos bebês afetados.^(5,7-9)

O segmento anterior ocular é menos frequentemente acometido.^(11,13,74) Paula Freitas et al. descreveram uma série de seis casos de crianças de Salvador (BA), Recife (PE) e Rio de Janeiro (RJ), nas quais foram encontrados principalmente coloboma de íris, microftalmia e catarata.⁽⁷⁴⁾ O gatilho que leva o vírus a causar essas alterações ainda permanece incerto e pode ser devido à toxicidade direta do vírus ou ao efeito teratogênico.⁽⁷⁴⁾

O vírus tem predileção pelas estruturas do segmento ocular posterior, o qual é acometido com maior frequência.^(7,8,11,13) Na retina, os achados maculares de moteamento pigmentar e as cicatrizes atróficas coriorretinianas estão entre os mais comumente observados.^(7,13) No nervo óptico, pode-se encontrar aumento da relação E/D, palidez e hipoplasia.^(7,8,11,13) Esse aumento da relação E/D foi primeiramente descrito por Ventura et al. e, depois, corroborado por outros autores.^(7,8,11,13) Apesar de esse dado já ter sido relatado por vários autores, existem críticas relacionadas à presença de possíveis casos de glaucoma secundário não diagnosticados, que também poderiam contribuir para um aumento de escavação nessas crianças.⁽⁸⁾

3.6 Síndrome Congênita do Zika Vírus e Glaucoma

Os dados na literatura incluindo o glaucoma como parte dos achados oculares da SCZV são escassos. Há duas publicações em revistas indexadas na presente data. Uma delas com relato de caso de um paciente que nasceu com a SCZV e desenvolveu glaucoma após 95 dias de vida e outra reportando uma prevalência de 12% na população de 43 pacientes estudados.^(8,14)

Diante do exposto e da alta prevalência de aumento na relação E/D reportada nas crianças acometidas pela SCZV, faz-se necessária a busca ativa de possíveis pacientes não diagnosticados com glaucoma.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

Este estudo foi conduzido de maneira transversal. Foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das instituições Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Fundação Altino Ventura (FAV), seguindo os princípios da Declaração de Helsinque. Os parentes e cuidadores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de suas crianças serem examinadas. O protocolo foi aplicado em outubro de 2016, no mutirão de atendimento a crianças portadoras da síndrome congênita do Zika vírus, no Centro de Reabilitação da FAV em Recife (PE), Brasil. Foi aprovado pelo CEP da UNIFESP sob o número 2.880.151 (Anexo 1) e pelo CEP da FAV sob o número 2.787.012 (Anexo 2).

4.2 Participantes

Foram incluídos neste estudo pacientes nascidos entre maio e dezembro de 2015, que apresentaram manifestações neurológicas e alterações de neuroimagem ao nascimento, com diagnóstico confirmado ou presumido de SCZV, os quais foram atendidos no mutirão realizado nos dias 31 de outubro e 1º de novembro de 2016 no Centro de Reabilitação da FAV. Crianças com sorologia positiva para outras infecções congênicas, a exemplo de toxoplasmose, rubéola, CMV, sífilis, herpes ou HIV, foram excluídas do estudo.

A confirmação da SCZV, utilizando o teste imunoenzimático de captura ao anticorpo IgM para Zika em amostra do líquido (IgM MAC-ELISA), conforme orientações descritas em publicações anteriores, foi possível em 77/107 (72,0%) das crianças.⁽¹⁰⁾

Os oftalmologistas utilizaram um protocolo estruturado (Apêndice 1) para realizar o exame que incluiu avaliação da ectoscopia, presença ou não de blefaroespasmos, medida do perímetro cefálico (PC) atual, anotação do perímetro cefálico ao nascimento (dado encontrado no cartão da criança do Ministério da Saúde, portado pelos cuidadores das crianças incluídas no estudo), além de exame oftalmológico completo, incluindo alguns exames complementares: biomicroscopia; refração estática objetiva; medida pressão intraocular (PIO), usando o tonômetro

Icare™ (Helsinki, Finland); medida do diâmetro horizontal da córnea (DHC); medida do diâmetro axial (AL) e da espessura central da córnea (ECC), ambos com o aparelho DGH 5100 A-scan/Pachymeter (DGH Technology, Inc., Exton, PA, USA); mapeamento de retina (MR); fotodocumentação do fundo de olho, utilizando a câmara digital de amplo ângulo para fundoscopia RetCam™ (Natus Medical Inc., Pleasanton, CA). Para avaliação e definição de miopia axial, foram analisados em conjunto os parâmetros da refração estática e do diâmetro axial.

A biomicroscopia, a refração e o MR foram realizados por oftalmologistas; a aferição da PIO e a medida do DHC foram realizadas pela autora desta tese (DRVO); as medidas do AL e da ECC e a fotodocumentação com o RetCam™ foram realizadas por tecnólogas habilitadas e familiarizadas com o exame e a manipulação do aparelho.

A PIO foi aferida com o tonômetro portátil Icare™. A média de duas medidas finais consecutivas foi utilizada para definir o valor da PIO de cada olho.

A medida do DHC foi adquirida através de fotografia digital, usando uma régua milimetrada encostada na testa da criança, técnica já descrita e validada na literatura.⁽⁷⁵⁾

Todo o protocolo foi realizado com as crianças em estado vigil para evitar o risco anestésico.

A relação E/D foi avaliada subjetivamente. Dois oftalmologistas (BLBE e CRM), mascarados para o diagnóstico clínico, avaliaram as imagens, classificaram as escavações verticais dos discos ópticos e descreveram os achados maculares. A concordância entre eles foi analisada e, nos casos de discordância, foi solicitada a avaliação de um terceiro profissional (DRVO), também mascarado. Para a análise, foram excluídos os olhos que possuíam imagens de fundo de olho de baixa qualidade.

A coleta do dado da idade gestacional ao nascimento foi posteriormente realizada em revisão de prontuário.

4.3 Critérios Diagnósticos de Glaucoma da Infância

Neste estudo, o diagnóstico de glaucoma da infância foi realizado de acordo com as definições estabelecidas pelo 9º Consenso da Associação Mundial de Glaucoma (WGA) (do inglês, *World Glaucoma Association*).⁽²⁵⁾ Segundo essas diretrizes, o glaucoma da infância é diagnosticado quando dois ou mais dos seguintes fatores estão presentes:

- PIO > 21 mmHg.
- Aumento na escavação do disco (estreitamento da rima neuroretiniana): aumento progressivo na relação E/D (estreitamento difuso da rima), assimetria $E/D \geq 0,2$, se discos de tamanhos semelhantes, ou estreitamento focal da rima.
- Achados corneanos: estrias de Haab, edema de córnea, diâmetro corneano ≥ 11 mm em recém-nascidos, > 12 mm em < de 1 ano de vida, > 13 mm em qualquer idade.
- Miopia progressiva ou progressão miópica associada ao aumento das dimensões oculares, fora do crescimento normal do globo ocular.
- Defeito de campo visual reprodutível, consistente com neuropatia óptica glaucomatosa, sem nenhuma outra justificativa para o defeito de campo.

Apesar de este último item compor um dos critérios diagnósticos, os dados de campimetria não foram coletados pelo fato de a idade das crianças ser muito baixa e por elas não cooperarem na realização do exame.

Além disso, na avaliação do disco óptico, o tamanho da relação E/D vertical > 0,5 foi definido como ponto de corte para relação elevada. Essa definição fundamentou-se a partir da avaliação de estudos populacionais em crianças.^(25,76-78)

4.4 Análise Estatística

As variáveis contínuas foram expressas em médias com desvio padrão (DP) e variação de valores.

A análise descritiva incluiu média, DP e teste-t para distribuição de variáveis normais, além de mediana, variação interquartil e Wilcoxon *rank-sum* para distribuição de variáveis não paramétricas.

Quando elegíveis, ambos os olhos foram incluídos na análise estatística.

Para correção do viés introduzido pela correlação entre os dois olhos de cada participante, foi utilizado o método de equação de estimativa generalizada (GEE) (do inglês, *generalized estimating equation*).⁽⁷⁹⁾

Após esse ajuste de viés, o GEE também foi usado para avaliar associação entre a relação E/D vertical (variável dependente), o PC ao nascimento e o dano macular. Para as associações estatisticamente significativas, a idade da criança foi

analisada como uma covariante.

A análise estatística foi realizada primeiramente incluindo a relação E/D vertical elevada como critério diagnóstico e, depois, excluindo-a. Dois diagramas de Venn foram construídos para demonstrar a distribuição da amostra nos critérios diagnósticos de glaucoma.

Foi utilizado o software Stata, comercialmente disponível, (versão 13, StataCorp LP, College Station, TX, USA). O nível α (erro tipo I) foi definido em 0,05.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Inicialmente, foram incluídos 251 olhos de 126 crianças. No entanto, 63 olhos foram excluídos do estudo devido à baixa qualidade das imagens de documentação fotográfica do RetCam™. Por fim, a amostra foi constituída por 188 olhos de 107 crianças.

Os registros demográficos, como idade e sexo, o perímetro cefálico e os dados oftalmológicos avaliados encontram-se descritos na Tabela 1.

A idade gestacional ao nascimento foi $\geq$ a 37 semanas em 89,72% (n=96) das crianças.

Nesta amostra, 85 olhos (45,2%) de 48 pacientes (44,9%) apresentaram pelo menos um critério diagnóstico para glaucoma. A relação E/D vertical elevada foi o critério encontrado com maior frequência, presente em 72 olhos (38,3%), seguido pelo aumento no DHC em seis olhos (3,2%) (**Tabela 2**).

Cinco olhos (2,6%) apresentaram dois critérios diagnósticos para glaucoma: um olho (0,5%) apresentava PIO elevada e três olhos (1,6%) possuíam relação E/D vertical elevada e DHC elevado; um olho (0,5%) apresentava relação E/D vertical elevada e miopia com aumento no AL. Quando excluímos o parâmetro relação E/D elevada da análise estatística, nenhum caso de glaucoma pôde ser confirmado (**Figura 1**).

A avaliação da região macular, a partir das imagens de fundo de olho, foi possível em 123 olhos (65,4%) de 77 pacientes (72,0%). Setenta e um olhos (57,3%) de 47 pacientes (61,0%) apresentaram alterações maculares, incluindo moteamento pigmentar focal em 39 olhos (31,5%) e atrofia coriorretiniana em 32 olhos (25,8%) (**Figura 2**).

Identificou-se associação entre a relação E/D vertical e diferentes parâmetros clínicos e demográficos em toda a coorte (**Tabela 3**).

Correlação estatisticamente significativa foi observada entre a relação E/D vertical e duas outras variáveis: PC ao nascimento e presença de alterações maculares ($p=0,002$ e $p=0,031$, respectivamente).

Realizou-se ajuste da análise para idade do indivíduo e PIO. Ainda assim, a associação persistiu entre a relação E/D vertical e o PC ao nascimento e a presença de alterações maculares ($p=0,003$ e $p=0,044$, respectivamente) (**Tabela 4**).

Tabela 1. Análise descritiva dos dados demográficos e oftalmológicos avaliados na amostra

	n (%)	Média	Mínimo	Máximo
Sexo feminino	64 (59,8%)			
Idade		1,1 ± 0,3 anos	0,3 anos	1,8 anos
Perímetro cefálico ao nascimento		28,8 ± 2,2 mm	18,0 mm	33,0 mm
Perímetro cefálico ao exame		37,8 ± 2,4 mm	31,0 mm	45,0 mm
Equivalente esférico		1,67 ± 1,84 D	- 8,5 D	+ 5,25 D
Pressão intraocular		12,3 ± 3,4 mmHg	6,0 mmHg	22,0 mmHg
Diâmetro horizontal da córnea		11,1 ± 1,4 mm	8,0 mm	13,0 mm
Diâmetro axial		20,7 ± 0,9 mm	18,9 mm	24,0 mm
Espessura central da córnea		560,2 ± 46,9 µm	425, µm	681,0 µm
Relação escavação-disco vertical		0,5 ± 0,2	0,1	1,0

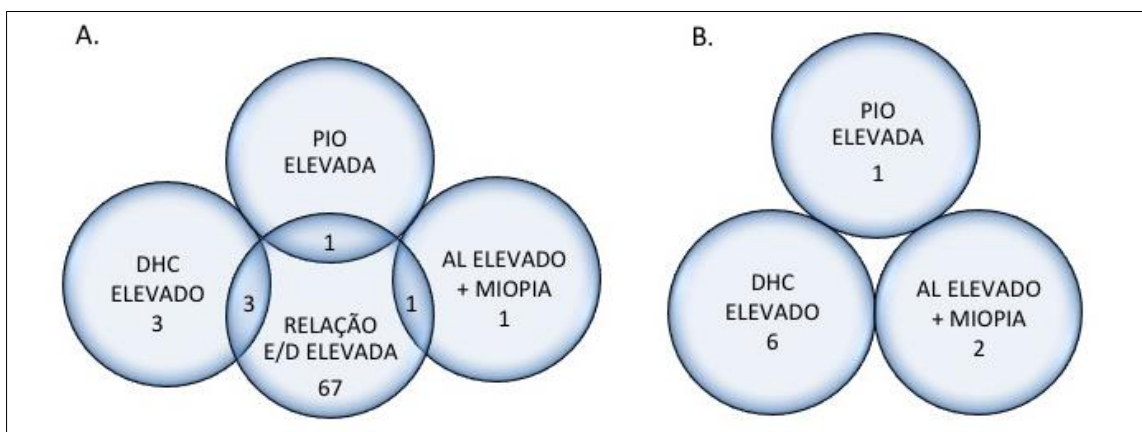
Abreviações: n = número; D = dioptrias; mmHg = milímetros de mercúrio, mm = milímetros, µm = micrômetros

Tabela 2. Avaliação dos critérios diagnósticos de glaucoma em crianças com a síndrome congênita do Zika vírus*

Critérios diagnósticos de glaucoma	Número de olhos (n=188 olhos)	Número de crianças (n=107 crianças)
Relação escavação-disco elevada	72 (38,3%)	47 (43,9%)
Miopia associada ao diâmetro axial elevado	2 (1,0%)	2 (1,9%)
Pressão intraocular > 21 mmHg	1 (0,5%)	1 (0,9%)
Diâmetro horizontal da córnea > 12 mm	6 (3,2%)	4 (3,7%)

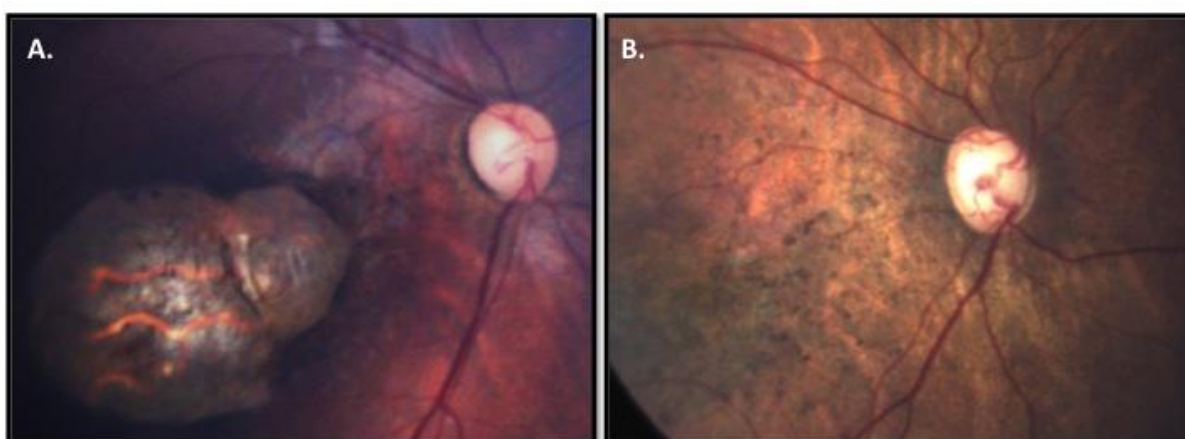
* Crianças podem apresentar mais de um critério para glaucoma.

Abreviações: mm = milímetros; mmHg = milímetros de mercúrio



Fonte: de Oliveira DR, Ventura CV, Esporcatte BLB et al. Glaucoma Workup in Congenital Zika Syndrome. J Glaucoma. 2019 Apr;28(4):313-7.
<https://journals.lww.com/glaucomajournal/pages/default.aspx>

Figuras 1 (A-B). Diagrama de Venn, usando a razão escavação-disco vertical elevada como critério diagnóstico (A) e excluindo-a (B)



Fonte: de Oliveira DR, Ventura CV, Esporcatte BLB et al. Glaucoma Workup in Congenital Zika Syndrome. J Glaucoma. 2019 Apr;28(4):313-7.
<https://journals.lww.com/glaucomajournal/pages/default.aspx>

Figuras 2 (A-B). Alterações da mácula e do nervo óptico em crianças com a síndrome congênita do Zika vírus. A. Relação escavação-disco elevada e cicatriz macular coriorretiniana no olho direito. B. Relação escavação-disco elevada e moteamento pigmentar focal na região macular no olho direito.

Tabela 3. Associações entre a relação escavação-disco vertical (variável dependente) e os parâmetros clínicos e demográficos da amostra*

Parâmetros	Valor de <i>pp</i>
Idade, anos	0,099
Perímetro cefálico ao exame, cm	0,505
Perímetro cefálico ao nascimento, cm	0,002
Média da pressão intraocular, mmHg	0,260
Diâmetro corneano, mm	0,017
Diâmetro axial, mm	0,537
Espessura central da córnea, μm	0,784
Alterações maculares, sim	0,031

* Equação de estimativa generalizada (GEE)

Abreviações: cm = centímetros; mmHg = milímetros de mercúrio; mm = milímetros; μm = micrômetros

Tabela 4. Resultados da análise multivariada: avaliando a associação entre a relação escavação-disco vertical com o perímetro cefálico ao nascimento e a presença de alterações maculares, após ajuste de fatores confundidores (idade e pressão intraocular)

Parâmetro	Coefficiente	95% IC	Valor de <i>p</i>
Perímetro cefálico ao nascimento, cm	-0,024	-0,039 – -0,008	0,003
Alteração macular, sim	0,088	0,002 – 0,173	0,044

Abreviações: IC = intervalo de confiança; cm = centímetro

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Até a presente data, este é o primeiro estudo realizado com foco na avaliação oftalmológica direcionada ao diagnóstico de glaucoma em uma série de 107 crianças portadoras da SCZV.

Inicialmente, foram incluídos 251 olhos de 126 crianças. Uma criança tinha catarata congênita em um dos olhos, o que impossibilitou a documentação fotográfica através do exame com RetCam™, sendo esse olho, portanto, excluído da amostra. Outros 63 olhos foram excluídos do estudo devido à baixa qualidade das imagens, impedindo uma avaliação precisa do nervo óptico e, em especial, da escavação. Nenhum dos olhos excluídos preenchiam critérios diagnósticos para glaucoma da infância, segundo as diretrizes 9º Consenso do WGA, nem apresentavam qualquer opacidade corneana que interferisse na visualização do fundo de olho. O exame com RetCam™ realizado em crianças acordadas é desafiador, e algumas imagens não ficaram boas pela interação operador-paciente. Por fim, a amostra total foi de 188 olhos de 107 crianças.

A idade variou de 0,3 a 1,8 anos, faixa etária em que o globo ocular ainda está em fase de crescimento, podendo sofrer alterações biomecânicas secundárias a PIO elevada, o que levaria ao desenvolvimento de buftalmia.^(25,28)

Na população analisada, 59,8% eram do sexo feminino. Na literatura, não existem publicações que avaliem predominância bem-estabelecida de um sexo na SCZV.^(10,11,59,60)

Durante a epidemia e sua consequente identificação no aumento de casos de microcefalia, o Ministério da Saúde adotou definições operacionais com base na medida do PC, que variou ao longo do tempo. Inicialmente, visando identificar o maior número de recém-nascidos para investigação, adotou-se a medida mais sensível de < 33 cm para ambos os sexos, considerando como referência as crianças a termo ($\geq$ 37 semanas de idade gestacional). Posteriormente, reduziu-se para < 32 cm. Por fim, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou que adotassem como referência os parâmetros da tabela InterGrowth.^(80,81) Nessa tabela, para uma criança que nasceu com 37 semanas de gestação, a medida de referência, de -2 DP, será 30,24 cm para meninas e 30,54 cm para meninos.^(80,81)

O PC ao nascimento na população estudada foi de $28,8 \pm 2,2$, variando de 19,0 cm – 33,0 cm. Com base em qualquer um dos critérios utilizados ao longo dos meses

de epidemia, pode-se avaliar que os valores estão em concordância com relatos de que a maioria dos recém-nascidos com a SCZV apresenta microcefalia ao nascimento, apesar de esse sinal clínico não ser patognomônico da síndrome.⁽⁶⁵⁾

Entre as crianças prematuras (n=11) deste estudo, nove apresentaram microcefalia, de acordo com os critérios da tabela do InterGrowth.⁽⁸¹⁾

Em relação à PIO em recém-nascidos e crianças, há uma série de estudos publicados em diferentes populações, cujas técnicas se diferenciam quanto à aferição e aos aparelhos.⁽⁸²⁻⁸⁴⁾ No presente estudo, a média da PIO foi de 12,3 mmHg $\pm$ 3,4 mmHg (variando de 6,0 mmHg a 22,0 mmHg), o que corrobora os dados prévios em que a média de PIO em crianças variou de 9,6 mmHg $\pm$ 2,3 mmHg a 17,0 mmHg $\pm$ 2,6 mmHg.⁽⁸²⁻⁸⁵⁾ A média da ECC foi de 560,2 μ m $\pm$ 46,9 μ m (variando de 425,0 μ m – 681,0 μ m), valor que se encontra dentro dos limites normais para a faixa etária, não havendo, portanto, possível influência na aferição da PIO.⁽⁸⁵⁾

A medida da PIO na população infantil é idealmente realizada sob narcose com tonômetro de Perkins, que se baseia no método da aferição por aplanção da córnea, assim como o de Goldman, método este padrão-ouro de aferição. Devido à impossibilidade de submeter essas crianças à anestesia geral, utilizou-se o tonômetro Icare™, por ser de fácil manipulação, possuir melhor aceitação para uso em crianças, ser pouco dependente de colaboração do paciente e apresentar boa correlação entre as medidas comparadas com os tonômetros de aplanção.^(26,86) Apenas uma criança deste estudo apresentou PIO elevada (22 mmHg) e nenhum outro sinal de glaucoma. Apesar da boa correlação entre os tonômetros, sabe-se que o Icare™ tende a hiperestimar as medidas, particularmente nos grupos menores (< 24 meses), sendo assim, o dado da PIO elevada encontrado neste estudo deve ser avaliado criticamente.⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾ As alterações neurológicas e o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor presentes nessas crianças facilitaram a cooperação na medida da PIO, pois, na grande maioria, não houve resistência ao exame.

O 9º Consenso do WGA define como um dos critérios diagnósticos para glaucoma o AL elevado associado à miopia.⁽²⁵⁾ Sampaolesi et al. avaliaram o AL em crianças com glaucoma infantil e compararam com um grupo controle utilizando um aparelho de A-scan (Kretz 7200 MA, GE Medical Systems, Waukesha, WI).⁽⁸⁹⁾ Eles encontraram que a média do AL foi 20,97 mm $\pm$ 1,48 mm no grupo de olhos normais e 22,75 mm $\pm$ 1,75 mm no de olhos glaucomatosos.⁽⁸⁹⁾ Nessa coorte, a média do AL foi 20,7 mm $\pm$ 0,9 mm, considerada normal para a idade da população estudada.⁽⁸⁹⁾

Outro critério diagnóstico para glaucoma é a medida do DHC, que nesta amostra foi $11,1 \text{ mm} \pm 1,4 \text{ mm}$. Quatro pacientes (3,7%) apresentaram DHC elevado e houve associação estatisticamente significativa com a relação E/D vertical ($p=0,017$). O método utilizado, apesar de validado e factível em crianças acordadas, possui concordância regular quando comparado ao método de aferição da medida de limbo a limbo utilizando compasso milimetrado.⁽⁹⁰⁾ Foi o método escolhido diante da dificuldade técnica em fazer a medida com compasso em crianças não sedadas.

A literatura descreve que a relação $E/D > 0,3$ em crianças com menos de 1 ano de idade ou a $E/D > 0,5$ em crianças maiores aumenta a suspeita de glaucoma e, com frequência, gera dúvidas em não especialistas na prática clínica.⁽²⁵⁾ Além disso, o estudo foi realizado em corte transversal e os olhos avaliados de forma não simultânea, sendo assim, incluiu-se a relação $E/D > 0,5$ como critério diagnóstico de glaucoma, ao invés do estreitamento progressivo da rima ou assimetria entre olhos $< 0,2$, conforme descrito pelo 9º Consenso do WGA.⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾

O presente estudo demonstrou que 43,9% das crianças apresentaram a relação E/D elevada, já em outros estudos a presença desse achado variou de 11,6% a 35,3%.^(7,8,11) O aumento da escavação não glaucomatosa já foi previamente descrita em outras situações, a exemplo de anomalias congênicas (ex.: anomalia de *morning glory*, coloboma ou *pit* congênito de disco óptico), síndrome papilorrrenal, distúrbio do espectro óptico da neuromielite, paralisia cerebral de origem perinatal, bebês pré-terms, microcefalia e, ainda, escavação grande fisiológica e não progressiva.⁽⁹¹⁻⁹⁵⁾

Encontrou-se uma correlação negativa, estatisticamente significativa, entre o valor da relação E/D vertical e o PC ao nascimento ($p=0,002$). Esse achado pode ser explicado pela dramática redução do volume cerebral observado na maioria dos casos da SCZV, que pode ser refletido na perda anterógrada de fibras do nervo óptico.⁽⁶⁰⁾

Alterações maculares foram identificadas em 57,3% dos olhos, semelhante a estudos prévios descritos na literatura.⁽¹¹⁾ No entanto, a nova contribuição deste estudo foi a detecção de significativa associação entre a relação E/D vertical elevada e a presença de lesão macular ($p=0,031$). Aleman et al. quantificaram as alterações microestruturais da retina na SCZV, usando imagens de tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) e encontraram a presença de degeneração da retina central com perda grave da camada de células ganglionares (CCG), o afinamento limítrofe da camada nuclear interna e uma perda de fotorreceptores menos proeminente.⁽⁹⁶⁾ Esses achados de OCT fornecem evidências em humanos de uma

possível alteração no desenvolvimento da retina provocada pelo ZIKV, com predileção pela CCG da retina. Somando-se a isso, existem evidências histopatológicas, experimentais e *in vivo*, do neurotropismo do ZIKV em direção às células progenitoras neuronais do cérebro, às células gliais circundantes e à CCG da retina.^(96,97) Portanto, postulou-se que a perda dos axônios das células ganglionares observada a nível do nervo óptico, nessa situação, pode levar ao aumento da relação E/D, encontrada em quase metade da população com SCZV. Acredita-se que a patogênese dessa neuropatia não tem relação com a PIO, como a neuropatia glaucomatosa.

Neste estudo, após análises de parâmetros oftalmológicos em crianças portadoras da SCZV, cinco (2,3%) preencheram critérios diagnósticos de glaucoma da infância, segundo o 9º Consenso da WGA. No entanto, as cinco crianças apresentavam a relação E/D vertical elevada como um dos critérios, o que foi demonstrado não ser um dado confiável para avaliação de glaucoma na SCZV, haja vista que o aumento da relação E/D nesses casos pode ser consequência do neurotropismo do vírus, e não dos níveis elevados de PIO. Excluindo-se, portanto, esse critério, nenhuma criança foi diagnosticada com glaucoma infantil, conforme exposto nos diagramas de Venn.

Pode-se afirmar ainda que nenhum dos 107 pacientes estudados apresentou a combinação típica de sinais frequentes do glaucoma da infância (epífora, blefaroespasma, bftalmo, PIO elevada, córnea opaca) encontrada nas amostras descritas por de Paula et al. e Yopez et al.^(8,14,98) Nos estudos brasileiros, houve apenas um relato de caso de glaucoma congênito associado à SCZV.⁽¹⁴⁾ Já em uma população estudada da Colômbia e Venezuela, houve prevalência de 12% glaucoma congênito associado à SCZV.⁽⁸⁾ Recentemente, reportou-se que a presença de genes maternos específicos pode contribuir para a patogenicidade do vírus e consequente variação de apresentação clínica da síndrome.⁽⁹⁹⁾ Portanto, suspeitou-se que a prevalência do glaucoma congênito associado à SCZV pode variar em consequência dessa suscetibilidade genética, diante de tamanha discrepância de incidência entre as regiões.

Este estudo apresenta as seguintes limitações: 1) a realização de toda a avaliação oftalmológica e exames complementares com crianças vigis. O fato de evitar o risco anestésico pode ter comprometido a aquisição dos dados, em especial para as medidas da PIO, do DHC e do AL. Além disso, o IcareTM não é o tonômetro padrão-ouro para medida da PIO, apesar de ser uma excelente opção para uso em crianças

no estado de vigília, podendo levar a medidas imprecisas; 2) a aquisição das imagens de fundo de olho utilizando o aparelho de Retcam™ foi uma tarefa desafiadora, o que levou à exclusão de 63 olhos; e 3) a não realização do exame de gonioscopia.

Por fim, estudos prospectivos utilizando as retinografias seriadas, a fim de avaliar subjetivamente o aumento da escavação, e a OCT do nervo óptico, com o intuito de obter mensurações da camada de fibras nervosas da retina e da CCG, são necessários para elucidar a real relação entre o ZIKV e as alterações do disco óptico. Destaca-se, também, a importância de estudos detalhando o seguimento das crianças consideradas suspeitas, se possível, com exame sob narcose, a fim de comprovar as hipóteses e correlações encontradas nesta tese.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

De acordo com os critérios diagnósticos utilizados, conclui-se que o glaucoma infantil não foi detectado nesta amostra; no entanto, crianças com a SCZV podem apresentar a relação E/D elevada. Esse dado pode estar associado ao pequeno PC ao nascimento e à presença de lesões maculares. O achado de aumento na relação E/D em crianças com SCZV deve ser avaliado com cautela.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. 2015. (Acessado em 1 de Outubro, 2017)
2. World Health Organization. Zika situation report. Zika virus, microcephaly and Guillain-Barré syndrome. 2016 (Acessado em 1 de Outubro, 2017).
3. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:653-60.
4. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill* 2016;21.
5. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr* 2017;171:288-95.
6. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1343-8.
7. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79:1-3.
8. Yopez JB, Murati FA, Pettito M, et al. Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Syndrome in Colombia and Venezuela. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:440-5.
9. Miranda HA 2nd, Costa MC, Frazao MA, et al. Expanded Spectrum of Congenital Ocular Findings in Microcephaly with Presumed Zika Infection. *Ophthalmology* 2016;123:1788-94.
10. Ventura CV, Maia M, Travassos SB, et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:912-8.
11. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:529-535
12. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gois AL, Belfort R, Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet* 2016;387:228.
13. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, et al. Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatr* 2017;171:847-54.
14. de Paula Freitas B, Ko AI, Khouri R, et al. Glaucoma and Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology* 2017;124:407-8.
15. Miller SJ. Genetic aspects of glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1966;86:425-34.

16. Aponte EP, Diehl N, Mohny BG. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: a population-based study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:478-82.
17. Taylor RH, Ainsworth JR, Evans AR, Levin AV. The epidemiology of pediatric glaucoma: the Toronto experience. *J AAPOS* 1999;3:308-15.
18. Bermejo E, Martinez-Frias ML. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet* 1998;75:497-504.
19. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT, Investigators BIGES. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4100-6.
20. Alanazi FF, Song JC, Mousa A, et al. Primary and secondary congenital glaucoma: baseline features from a registry at King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Am J Ophthalmol* 2013;155:882-9.
21. Dandona L, Williams JD, Williams BC, Rao GN. Population-based assessment of childhood blindness in southern India. *Arch Ophthalmol* 1998;116:545-6.
22. Gencik A. Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia. Description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance. *Dev Ophthalmol* 1989;16:76-115.
23. Lopes NLV, Gracitelli CPB, Moura CR. Creation of a childhood glaucoma registry database. *Arq Bras Oftalmol* 2018;81:271-5.
24. Thau A, Lloyd M, Freedman S, et al. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29:385-94.
25. RN W. CHILDHOOD GLAUCOMA. Amsterdam: Amsterdam Kugler Publications; 2013.
26. Ademola-Popoola DS, Odi AF, Akande TM. Comparison of Iop Readings Using Rebound I Care Tonometer and Perkins Applanation Tonometer in an African Population. *J West Afr Coll Surg* 2014;4:17-30.
27. Kontiola A. A new electromechanical method for measuring intraocular pressure. *Doc Ophthalmol* 1996;93:265-76.
28. Moura CRd. Glaucoma na Infância. 1/2019 ed. Brasil: Cultura Médica; 2019.
29. Richardson KT Jr., Ferguson WJ, Jr., Shaffer RN. Long-term functional results in infantile glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1967;71:833-7.
30. Mets MB, Chhabra MS. Eye manifestations of intrauterine infections and their impact on childhood blindness. *Surv Ophthalmol* 2008;53:95-111.
31. Sekhsaria S, Rahbar F, Fomufod A, et al. An unusual case of congenital cytomegalovirus infection with glaucoma and communicating hydrocephalus. *Clin Pediatr (Phila)* 1992;31:505-7.
32. Chandra R, Bhat BV, Bhatia BD. Neonatal syphilis with glaucoma and periosteitis. *Indian Pediatr* 1992;29:1584-5.

33. Vijayalakshmi P, Kakkar G, Samprathi A, Banushree R. Ocular manifestations of congenital rubella syndrome in a developing country. *Indian J Ophthalmol* 2002;50:307-11.
34. Wolf S. The ocular manifestations of congenital rubella. A prospective study of 328 cases of congenital rubella. *Journal of Pediatric Ophthalmology* 1973;10:101-41.
35. Givens KT, Lee DA, Jones T, Ilstrup DM. Congenital rubella syndrome: ophthalmic manifestations and associated systemic disorders. *Br J Ophthalmol* 1993;77:358-63.
36. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:509-20.
37. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1477.
38. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536-43.
39. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1085-6.
40. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O595-6.
41. Faria NR, Quick J, Claro IM, et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. *Nature* 2017;546:406-10.
42. Musso D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1887.
43. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ* 2016;94:675-86C.
44. Epelboin Y, Talaga S, Epelboin L, Dusfour I. Zika virus: An updated review of competent or naturally infected mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005933.
45. Besnard M, Lastere S, Teissier A, et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19.
46. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:107-18.
47. Gerardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med* 2008;5:e60.
48. Stewart RD, Bryant SN, Sheffield JS. West nile virus infection in pregnancy. *Case Rep Infect Dis* 2013;2013:351872.
49. Bentlin MR, de Barros Almeida RA, Coelho KI, et al. Perinatal transmission of yellow fever, Brazil, 2009. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1779-80.
50. Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19.

51. Nogueira ML, Estofolete CF, Terzian AC, et al. Zika Virus Infection and Solid Organ Transplantation: A New Challenge. *Am J Transplant* 2017;17:791-5.
52. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet* 2016;387:2501.
53. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954;48:139-45.
54. Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;19.
55. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016;387:1531-9.
56. Deseda CC. Epidemiology of Zika. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:97-101.
57. de Oliveira WK, de Franca GVA, Carmo EH, et al. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet* 2017;390:861-70.
58. Brito Ferreira ML, Antunes de Brito CA, Moreira AJP, et al. Guillain-Barre Syndrome, Acute Disseminated Encephalomyelitis and Encephalitis Associated with Zika Virus Infection in Brazil: Detection of Viral RNA and Isolation of Virus during Late Infection. *Am J Trop Med Hyg* 2017;97:1405-9.
59. Microcephaly Epidemic Research G. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1090-3.
60. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016;353:i1901.
61. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:469-82.
62. Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain-Barre syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol* 2004;25:61-6.
63. Organization WH. Situation Report: Zika virus, Microcephaly, Guillain-Barré syndrome, 2 June 2016. Geneva: World Health Organization 2016:1-6.
64. Sarno M, Aquino M, Pimentel K, et al. Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:717-22.
65. Aragao M, Holanda AC, Brainer-Lima AM, et al. Nonmicrocephalic Infants with Congenital Zika Syndrome Suspected Only after Neuroimaging Evaluation Compared with Those with Microcephaly at Birth and Postnatally: How Large Is the Zika Virus "Iceberg"? *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:1427-34.
66. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child* 2013;98:707-13.

67. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1232-9.
68. Landry ML, St George K. Laboratory Diagnosis of Zika Virus Infection. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:60-7.
69. Priyamvada L, Quicke KM, Hudson WH, et al. Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:7852-7.
70. Shan C, Xie X, Ren P, et al. A Rapid Zika Diagnostic Assay to Measure Neutralizing Antibodies in Patients. *EBioMedicine* 2017;17:157-62.
71. Molnar Z, Kennedy S. Neurodevelopmental disorders: Risks of Zika virus during the first trimester of pregnancy. *Nat Rev Neurol* 2016;12:315-6.
72. Soares de Souza A, Moraes Dias C, Braga FD, et al. Fetal Infection by Zika Virus in the Third Trimester: Report of 2 Cases. *Clin Infect Dis* 2016;63:1622-5.
73. Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, et al. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. *Emerg Infect Dis* 2017;23:405-14.
74. de Paula Freitas B, Zin A, Ko A, et al. Anterior-Segment Ocular Findings and Microphthalmia in Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology* 2017;124:1876-8.
75. Puvanachandra N, Lyons CJ. Rapid measurement of corneal diameter in children: validation of a clinic-based digital photographic technique. *J AAPOS* 2009;13:287-8.
76. Richardson KT. Optic cup symmetry in normal newborn infants. *Invest Ophthalmol* 1968;7:137-40.
77. Richardson KT, Shaffer RN. Optic-nerve cupping in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966;62:507-9.
78. Shaffer RN, Hetherington J, Jr. The glaucomatous disc in infants. A suggested hypothesis for disc cupping. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1969;73:923-35.
79. Murdoch IE, Morris SS, Cousens SN. People and eyes: statistical approaches in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 1998;82:971-3.
80. Ministério da Saúde B. 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. Brasília : Ministério da Saúde, 2017: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. 2017:158.
81. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health* 2015;3:e681-91.
82. Pensiero S, Da Pozzo S, Perissutti P, et al. Normal intraocular pressure in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29:79-84.

83. Sihota R, Tuli D, Dada T, et al. Distribution and determinants of intraocular pressure in a normal pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006;43:14-8; quiz 36-7.
84. Olatunji VA, Ademola-Popoola D, Adepoju FG, Adesiyun OO. Normal values of intraocular pressure in full-term Nigerian newborns. *Saudi J Ophthalmol* 2016;30:185-8.
85. Uva MG, Reibaldi M, Longo A, et al. Intraocular pressure and central corneal thickness in premature and full-term newborns. *J AAPOS* 2011;15:367-9.
86. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Saenz-Frances F, et al. Comparison of rebound tonometer and Goldmann handheld applanation tonometer in congenital glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18:49-52.
87. Chan WH, Lloyd IC, Symes RJ, et al. Accuracy of Intraocular Pressure Measurement With the Icare Tonometer in Children. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015;4:357-9.
88. Flemmons MS, Hsiao YC, Dzau J, et al. Icare rebound tonometry in children with known and suspected glaucoma. *J AAPOS* 2011;15:153-7.
89. Sampaolesi R, Caruso R. Ocular echometry in the diagnosis of congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1982;100:574-7.
90. Herrerias BTF, Priscila; Oliveira RAd; RdM, Christiane. Measurement of corneal diameter: Agreement between methods. http://www.oftalmo.epm.br/rd/programa_rd_2011.pdf; Universidade Federal de Sao Paulo; 2011.
91. Aboobakar IF, Mettu P, El-Dairi MA. Nonglaucomatous Cupping: Fundus Photography and Spectral Domain Optical Coherence Tomography Imaging Features. *J Neuroophthalmol* 2016;36:402-3.
92. Ghate D, Vedanarayanan V, Kamour A, et al. Optic nerve morphology as marker for disease severity in cerebral palsy of perinatal origin. *J Neurol Sci* 2016;368:25-31.
93. Kim J, Choi DY, Park KA, Oh SY. Cup-to-disc and arteriole-to-venule ratios in preterm birth. *Eye (Lond)* 2015;29:1167-72.
94. Lee KM, Woo SJ, Hwang JM. Evaluation of congenital excavated optic disc anomalies with spectral-domain and swept-source optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;52:1853-60.
95. Koch EC, Plange N, Fuest M, et al. Diagnostic Precision of the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy in the Large Optic Disc with Physiological Excavation - a Long-Term Study. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017;236:88-95.
96. Aleman TS, Ventura CV, Cavalcanti MM, et al. Quantitative Assessment of Microstructural Changes of the Retina in Infants With Congenital Zika Syndrome. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:1069-76.
97. van den Pol AN, Mao G, Yang Y, et al. Zika Virus Targeting in the Developing Brain. *J Neurosci* 2017;37:2161-75.

98. Tamcelik N, Atalay E, Bolukbasi S, et al. Demographic features of subjects with congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:565-9.
99. Rossi AD, Faucz FR, Melo A, et al. Variations in maternal adenylate cyclase genes are associated with congenital Zika syndrome in a cohort from Northeast, Brazil. *J Intern Med* 2019;285:215-22.

Anexos

Anexo 1 - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP

	UNIFESP - HOSPITAL SÃO PAULO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
Elaborado pela Instituição Coparticipante		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Avaliação do glaucoma e dos demais achados do nervo óptico em pacientes com a Síndrome Congênita do Zika Vírus		
Pesquisador: Daniela Raposo Vieira de Oliveira		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 83011518.3.3002.5505		
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO PAULO		
Patrocinador Principal: FUNDACAO ALTINO VENTURA		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 2.880.151		
Apresentação do Projeto:		
CEP UNIFESP (coparticipante: CEP/UNIFESP Pc0011/2018)		
EMENDA Ec1 (carta apresentada em 28/06/2018)		
Objetivo da Pesquisa:		
.1 Primário		
Avaliar a prevalência de glaucoma em recém-nascidos expostos ao Zika vírus durante a gestação.		
.2 Secundários		
• Realizar avaliação clínica do nervo óptico em todas as crianças do estudo; • Realizar documentação do segmento posterior através da câmera portátil RetCam®; • Realizar exames complementares para fomentar o diagnóstico e para a documentação dos casos; • Realizar o exame oftalmológico completo em todas as crianças do estudo; • Acompanhar os pacientes durante os seus primeiros anos de vida afim de detectar precocemente alterações de nervo óptico compatíveis com o glaucoma infantil.		
Endereço: Rua Francisco de Castro, 55		
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050		
UF: SP Município: SAO PAULO		
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7182 E-mail: cep@unifesp.edu.br		



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



Continuação do Parecer: 2.880.151

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda Ec1 ao projeto original

JUSTIFICATIVA:

a inclusão da Pesquisadora Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura no estudo intitulado: "Avaliação do Glaucoma e dos Demais Achados do Nervo Óptico em Pacientes com a Síndrome Congênita do Zika Vírus", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAV em 07 de março de 2018 cujo número do parecer é 2.530.868 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp em 18 de abril de 2018 cujo número do parecer é 2.608.312.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Carta da emenda apresentada adequadamente, datada de 28/06/2018)

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda Ec1 aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

EMENDA APROVADA

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	carta_emenda_junho2018.pdf	28/06/2018 09:13:54	Daniela Raposo Vieira de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Emenda_Marcoassinada.pdf	01/03/2018 11:31:30	Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura	Aceito
Outros	termo_anuencia_glaucoma.pdf	01/02/2018 22:12:16	Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_Projeto_Glaucoma.docx	01/02/2018 11:04:47	Camila Vieira Oliveira Carvalho	Aceito

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



Continuação do Parecer: 2.880.151

Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_Glaucoma.docx	01/02/2018 11:04:47	Ventura	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_Glaucoma_em_Zika.docx	01/02/2018 11:04:06	Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Setembro de 2018

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1082

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br

Anexo 2 - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Altino Ventura

FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do glaucoma e dos demais achados do nervo óptico em pacientes com a Síndrome Congênita do Zika Virus

Pesquisador: Daniela Raposo Vieira de Oliveira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 83011518.3.0000.5532

Instituição Proponente: FUNDACAO ALTINO VENTURA

Patrocinador Principal: FUNDACAO ALTINO VENTURA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.787.012

Apresentação do Projeto:

Número do Parecer: 2.530.868, de 07 de março de 2018

Objetivo da Pesquisa:

Número do Parecer: 2.530.868, de 07 de março de 2018

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Número do Parecer: 2.530.868, de 07 de março de 2018

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Número do Parecer: 2.530.868, de 07 de março de 2018

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Carta Emenda solicitando a inclusão da Pesquisadora Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura no estudo intitulado: "Avaliação do Glaucoma e dos Demais Achados do Nervo Óptico em Pacientes com a Síndrome Congênita do Zika Virus".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Número do Parecer: 2.530.868, de 07 de março de 2018

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua da Soledade, 170

Bairro: Bairro Boa Vista

CEP: 50.070-040

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3302-4324

E-mail: comitedeetica.fav@hotmail.com

Continuação do Parecer: 2.787.012

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1169107_E2.pdf	28/06/2018 09:15:16		Aceito
Outros	carta_emenda_junho2018.pdf	28/06/2018 09:13:54	Daniela Raposo Vieira de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Emenda_Marcoassinada.pdf	01/03/2018 11:31:30	Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura	Aceito
Outros	termo_anuencia_glaucoma.pdf	01/02/2018 22:12:16	Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_Glaucoma.docx	01/02/2018 11:04:47	Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_Glaucoma_em_Zika.docx	01/02/2018 11:04:06	Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura	Aceito
Folha de Rosto	Folha_De_Rosto_Glaucoma.pdf	01/02/2018 11:02:16	Camila Vieira Oliveira Carvalho Ventura	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 26 de Julho de 2018

Assinado por:

Vasco Torres Fernandes Bravo Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua da Soledade, 170

Bairro: Bairro Boa Vista

CEP: 50.070-040

UF: PE Município: RECIFE

Telefone: (81)3302-4324

E-mail: comitedeetica.fav@hotmail.com

APÊNDICES

Apêndices

Apêndice 1 - Protocolo de Avaliação de Glaucoma em Crianças com a SCZV

 	
PROTOCOLO DE GLAUCOMA - SCZV	
PRONTUÁRIO DO PACIENTE: _____	
NOME DO PACIENTE: _____	
DATA NASCIMENTO: ____ / ____ / ____	IDADE: ____ / SEXO: F (☐) M (☐)
NOME DA MÃE: _____	
PERÍMETRO CEFÁLICO AO NASCIMENTO E ATUAL: _____ DATA DO EXAME: ____ / ____ / ____	
EXAMES	
Blefaroespasmo: Sim (☐) Não (☐) OD _____ OE _____	
BIOMICROSCOPIA	
OLHO DIREITO	OLHO ESQUERDO
Estrias de Haab (☐) Sim (☐) Não	Estrias de Haab (☐) Sim (☐) Não
Opacidade Corneal (☐) Sim (☐) Não	Opacidade Corneal (☐) Sim (☐) Não
Espessamento Limbar (☐) Sim (☐) Não	Espessamento Limbar (☐) Sim (☐) Não
Catarata (☐) Sim (☐) Não	Catarata (☐) Sim (☐) Não
Búftalmo (☐) Sim (☐) Não	Búftalmo (☐) Sim (☐) Não
Diâmetro Corneal Horizontal: _____	Diâmetro Corneal Horizontal: _____
TONOMETRIA	
OD: _____ HORÁRIO: _____ TONÔMETRO USADO _____	
OE: _____ HORÁRIO: _____ TONÔMETRO USADO _____	
BIOMETRIA (AL)	
OD: _____ PERCENTIL: _____	
OE: _____ PERCENTIL: _____	
FUNDO DE OLHO	
OLHO DIREITO	OLHO ESQUERDO
COLORAÇÃO DO NERVO: _____	COLORAÇÃO DO NERVO: _____
ASPECTO DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS: _____	ASPECTO DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS: _____
RIMA NEURAL: _____	RIMA NEURAL: _____
RELAÇÃO ESCAVAÇÃO-DISCO: _____	RELAÇÃO ESCAVAÇÃO-DISCO: _____
RETINA: _____	RETINA: _____
OBSERVAÇÕES:	

Apêndice 2 – Publicações Relacionadas à Dissertação

1. de Oliveira DR, Ventura CV, Esporcatte BLB, Gracitelli CPB, Dias NC, Ventura LO, Belfort R Jr, Rolim-de-Moura C. Glaucoma Workup in Congenital Zika Syndrome. *J Glaucoma*. 2019 Apr;28(4):313-7.

ORIGINAL STUDY

Glaucoma Workup in Congenital Zika Syndrome

Daniela R. de Oliveira, MD,* Camila V. Ventura, MD, PhD,†‡
Bruno L.B. Esporcatte, MD, PhD,* Carolina P.B. Gracitelli, MD, PhD,*
Natalia de Carvalho Dias, MD,† Liana O. Ventura, MD, PhD,†‡
Rubens Belfort Jr, MD, PhD,* and Christiane Rolim-de-Moura, MD, PhD*

Purpose: The main aim of this study was to perform a glaucoma workup in infants with congenital Zika syndrome (CZS).

Patient and Methods: This cross-sectional study included 188 eyes of 107 children (1.1 ± 0.3 y; range, 0.3 to 1.8 y) with CZS. The confirmation of the syndrome was possible in 77 of 107 (72.0%) of the enrolled infants based on positive immunoglobulin M antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay for Zika virus in the cerebrospinal fluid. All infants underwent a complete ophthalmic examination and bilateral fundus imaging was captured using a wide-angle digital fundus camera (RetCam).

Results: Five eyes (2.6%) presented 2 criteria for glaucoma diagnosis: 1 eye (0.5%) presented increased intraocular pressure and increased vertical cup-to-disc ratio (CDR); 3 eyes (1.6%) presented increased horizontal corneal diameter and increased vertical, and 1 eye (0.5%) presented myopia related to increased axial length and increased vertical CDR. When excluding the CDR criterion, there was no case of glaucoma in this sample. A significant correlation was observed between high vertical CDR and small cephalic perimeter at birth ($P = 0.002$) and the presence of clinical macular lesions ($P = 0.031$).

Conclusion and Relevance: Although childhood glaucoma was not detected in this sample, increased vertical CDR is present in children with CZS, associated with microcephaly and clinical macular lesions at birth. This finding may lead to a misdiagnosis of glaucoma.

Key Words: congenital glaucoma, Zika virus, ocular manifestations, microcephaly, congenital Zika syndrome

(*J Glaucoma* 2019;28:313–317)

Zika virus (ZIKV) emerged as a worldwide public health crisis in 2015 with the active transmission in >50 countries in the Americas and Caribbean.^{1,2} During its outbreak, studies revealed that ZIKV infection was responsible for a variety of birth anomalies, later defined as the congenital Zika syndrome (CZS). Nowadays, this term is used by many authors to describe the distinctive phenotype of babies infected with ZIKV in utero including central

nervous system alterations, ocular manifestations, skeletal findings, and hearing impairment.^{3–5}

Ocular findings have been identified as an important component of the CZS; up to 50% of infants affected have different ocular alterations.^{3,4,6,7} The ZIKV affects more commonly the posterior segment of the eye including the retina and optic nerve.^{4,7,9} The optic nerve findings in the CZS include increased cup-to-disc ratio (CDR), optic nerve pallor, and optic nerve hypoplasia. The increased CDR in CZS was first reported by Ventura et al⁴ and was later corroborated by other authors.^{7,10,11} Although increased CDR has already been reported by previous studies, there were many criticisms with regard to the presence of nondiagnosed secondary glaucoma, that could also contribute to disc excavation in these patients.

No childhood glaucoma cases had been previously associated with CZS until de Paula Freitas et al¹² described the first neonatal presentation case in 2016. Most recently, Yopez et al,⁷ reported glaucoma in 12% of children with CZS.

The current study was designed to identify glaucoma diagnosis in infants with CZS and the association between increased CDR, birth cephalic perimeter, and macular damage in this population.

METHODS

This cross-sectional study was approved by the institutional ethics committee of Altino Ventura Foundation (FAV) and Federal University of São Paulo, followed the tenets of the Declaration of Helsinki. Parents or caregivers of subjects provided written informed consent before their children were enrolled. The study was conducted in October 2016 at the rehabilitation center of the FAV, Recife, Brazil.

Participants

The inclusion criteria included children born between May and December 2015 in Pernambuco state, Brazil, with neurological manifestations and neuroimaging abnormalities at birth with a confirmed or presumed diagnosis of CZS. Infants with positive serology for other congenital infections such as toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis, herpes, or human immunodeficiency virus were excluded from the study.

Confirmation of CZS using the immunoglobulin M antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay for ZIKV (IgM MAC-ELISA) on the cerebrospinal fluid sample, as described in previous publications, was possible in 77 of 107 (72.0%) infants.¹¹ Ophthalmologists using a standardized protocol performed a complete comprehensive ophthalmic examination including bilateral biomicroscopy, objective static refraction, intraocular pressure (IOP) measurement (Icare, Helsinki, Finland), horizontal corneal diameter (HCD) acquired

Received for publication July 9, 2018; accepted November 27, 2018.

From the *Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Federal University of São Paulo, São Paulo; †Department of Ophthalmology, Alino Ventura Foundation; and ‡Department of Ophthalmology, HOPE Eye Hospital, Recife, Brazil.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.

Reprints: Daniela R. de Oliveira, MD, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Federal University of São Paulo, Rua Botucatu, 821, Vila Clementino, São Paulo-SP 04023-062, Brazil (e-mail: dani_raposo@hotmail.com).

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
DOI: 10.1097/JG.0000000000001150

2. de Oliveira DR, Ventura CV, Esporcatte BLB, Gracitelli CPB, Dias NDC, Ventura LO, Belfort R Jr, Rolim-de-Moura C. Glaucoma Workup in Congenital Zika Syndrome. *J Glaucoma*. 2019 Jul;28(7):e131.

LETTERS TO THE EDITOR

Glaucoma in Congenital Zika Syndrome

To the Editor:

Dear Editor, we read the publication on “Glaucoma Work-up in Congenital Zika Syndrome” with great interest.¹ de Oliveira et al¹ concluded that “Although childhood glaucoma was not detected in this sample, increased vertical CDR is present in children with CZS, associated with microcephaly and clinical macular lesions at birth. This finding may lead to a misdiagnosis of glaucoma.” In fact, the ocular complication is an important consideration in the case with congenital Zika virus syndrome. In a recent report from Colombia and Venezuela, 12% of the cases presented congenital glaucoma.² Nevertheless, there has never been any evidence for the interrelationship between Zika virus infection and pathogenesis of glaucoma. In many endemic areas in Asia, such as Thailand, there has never been a case of glaucoma in a patient with Zika virus disease.³

Sora Yasri, PhD*

Viroj Wiwanitkit, MD†

*KMT Primary Care Center

Bangkok, Thailand

†Dr DY Patil University, Pune, India

REFERENCES

1. de Oliveira DR, Ventura CV, Esporcatte BLB, et al. Glaucoma work-up in congenital Zika syndrome. *J Glaucoma*. 2018;28:313–317.
2. Yezzer JB, Murati FA, Pettito M, et al. Johns Hopkins Zika Center. Ophthalmic manifestations of congenital Zika syndrome in Colombia and Venezuela. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:440–445.
3. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Afebrile, asymptomatic and non-thrombocytopenic Zika virus infection: don't miss it! *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9:513.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.
DOI: 10.1097/IJG.0000000000001252

Glaucoma Workup in Congenital Zika Syndrome

In Reply:

We read the letter from Sora Yasri and Viroj Wiwanitkit stating that “There has never been any evidence for the interrelationship between Zika virus infection and pathogenesis of glaucoma. In many endemic areas in Asia, such as Thailand, there has never been a case of glaucoma in a patient with Zika virus disease.”

Previous studies conducted in Brazil describe a high prevalence of ocular manifestations in children with CZS of up to 55%, from which the majority involve the posterior segment (retina, optic nerve, and retinal vessels).^{1–4} Nevertheless, de Paula Freitas et al⁵ were the first to report in the literature a sole case of congenital glaucoma associated with CZS in the State of Bahia, northeast of Brazil. This finding was later corroborated by Yezzer et al⁶ who identified a prevalence of congenital glaucoma of 12% in the Colombian and Venezuelan populations.

Interestingly, our study performed a glaucoma workup in 107 children with CZS who were born in the state of Pernambuco—another Northeastern state of Brazil affected by the ZIKV 2015 outbreak—and no cases of congenital glaucoma were identified. Thus, we suspect that the prevalence of congenital glaucoma in children with CZS may vary as a consequence of genetic susceptibility on the basis of a recent publication by Rossi et al⁷ that suggested that specific maternal genes may contribute to the pathogenicity of CZS.

Daniela R. de Oliveira, MD*

Camila V. Ventura, MD, PhD†‡

Bruno L.B. Esporcatte, MD, PhD*

Carolina P.B. Gracitelli, MD, PhD*

Natalia d.C. Dias, MD†

Liana O. Ventura, MD, PhD†‡

Rubens Belfort Jr, MD, PhD*

Christiane Rolim-de-Moura, MD, PhD*

*Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Federal University of São Paulo
São Paulo

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.
DOI: 10.1097/IJG.0000000000001253

†Department of Ophthalmology, Altino Ventura Foundation

‡Department of Ophthalmology, HOPE Eye Hospital, Recife, Brazil

REFERENCES

1. Ventura CV, Maia M, Travassos SB, et al. Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:912–918.
2. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:529–535.
3. Verçosa I, Carnêiro P, Verçosa R, et al. The visual system in infants with microcephaly related to presumed congenital Zika syndrome. *J AAPOS*. 2017;21:300.e1–304.e1.
4. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, et al. Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital Zika virus infection. *JAMA Pediatr*. 2017;171:847–854.
5. de Paula Freitas B, Ko AI, Khouri R, et al. Glaucoma and congenital Zika syndrome. *Ophthalmology*. 2017;124:407–408.
6. Yezzer JB, Murati FA, Pettito M, et al. Johns Hopkins Zika Center. Ophthalmic manifestations of congenital Zika syndrome in Colombia and Venezuela. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:440–445.
7. Rossi AD, Fauze FR, Melo A, et al. Variations in maternal adenylate cyclase genes are associated with congenital Zika syndrome in a cohort from northeast, Brazil. *J Intern Med*. 2019;285:215–222.

Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc and Macula Vessel Density in Glaucoma and Healthy Eyes

To the Editor:

We read with great interest the recently published article “Optical coherence tomography angiography of optic disc and macula vessel density in

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.
DOI: 10.1097/IJG.0000000000001290

Bibliografia consultada

Normas para teses e dissertações [Internet]. 2ª ed. rev. e corrigida. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2015 [cited Year Month Day]. Available from: <http://www.bibliotecacsp.unifesp.br/Documentos-Apostila/normas-para-teses-e-dissertacoes>.