



AVALIAÇÃO POLISSONOGRÁFICA DE CRIANÇAS COM SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA

Gustavo de Vasconcelos Ataíde¹, Adriana Suely de Oliveira Melo²

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em meados desta década o Brasil vivenciou um rápido processo de dispersão de novos arbovírus, dentre eles o Zika vírus (ZIKV). Na Paraíba, o aumento dos casos de infecção pelo ZIKV e de microcefalia em fetos percebidas durante ultrassonografia obstétrica, despertou o interesse sobre uma possível relação causal com o vírus, suas manifestações clínicas e principalmente a evolução das crianças com acometimento congênito. **OBJETIVOS:** descrever a arquitetura e as características respiratórias do sono, avaliados através de polissonografia, de crianças portadoras de Síndrome da Zika Congênita (SZC), atendidas em serviço de referência. **METODOLOGIA:** Trata-se de estudo de série de casos envolvendo 65 crianças com SZC. Foi aplicado formulário para avaliar dados demográficos e epidemiológicos e inspecionados prontuários das crianças que apresentassem critérios de inclusão. As variáveis qualitativas nominais e ordinais foram apresentadas por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%). **RESULTADOS:** É evidente a paridade da prevalência da SZC entre gêneros. A presença do rash cutâneo foi predominante no primeiro trimestre de gestação. Parcela significativa da amostra não apresentava microcefalia ao nascer e manifestou hipertrofia das tonsilas palatinas e faríngea. A maioria das crianças demonstrou boa eficiência do sono, ronco, apneias do sono central, obstrutiva e mista e números variáveis de latência de sono NREM e REM. **CONCLUSÕES:** São necessários novos trabalhos com maior amostragem e análise estatística mais sofisticada, com intuito de aprimorar o entendimento das repercussões crônicas da SZC e, conseqüentemente, a melhora da qualidade de vida dos indivíduos afetados

Palavras-chave: zika vírus, microcefalia, sono.

¹ Graduando em Medicina, Unidade Acadêmica de Medicina (UAMED), UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: gvasconcelos1997@gmail.com;

² Formada em Medicina - Universidade Federal da Paraíba Campus II. Doutorado. Unidade Acadêmica de Medicina (UAMED), UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: asomelo@gmail.com.



POLYSONOGRAPHIC EVALUATION OF CHILDREN WITH CONGENITAL ZIKA SYNDROME

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the middle of this decade, Brazil experienced a rapid process of dispersion of new arboviruses, including Zika virus (ZIKV). In Paraíba, the increase in cases of ZIKV infection and microcephaly in fetuses perceived during obstetrical ultrasound, aroused interest in a possible causal relationship with the virus, its clinical manifestations and especially the evolution of children with congenital involvement. **OBJECTIVES:** to describe the architecture and respiratory characteristics of sleep assessed through polysomnography, in children with Congenital Zika Syndrome (SZC) who were attended at a reference service. **METHODOLOGY:** This is a case series study involving 65 children with SZC. A form was applied to assess demographic and epidemiological data, and the medical records of children who met the inclusion criteria were inspected. Nominal and ordinal qualitative variables were presented as absolute (n) and relative (%) frequencies. **RESULTS:** The parity of SZC prevalence between genders is evident. The presence of skin rash was predominant in the first trimester of pregnancy. A significant portion of the sample did not present microcephaly at birth and manifested hypertrophy of the palatine and pharyngeal tonsils. Most children showed good sleep efficiency, snoring, central, obstructive and mixed sleep apneas, and variable numbers of NREM and REM sleep latency. **CONCLUSIONS:** Further studies with larger sampling and more sophisticated statistical analysis are needed with aim to upgrade the understanding of the chronic repercussions of SZC in order to improve the quality of life of affected individuals.

Keywords: zika virus, microcephaly, sleep.



1. INTRODUÇÃO

O sono não é apenas a ausência de vigília, mas um processo neurofisiológico ativo e a atividade primária do cérebro em desenvolvimento. Dormir é necessário para a sobrevivência. A duração do sono, a qualidade e a arquitetura muda ao longo da vida útil, particularmente nos primeiros cinco anos de vida. Os recém-nascidos gastam tanto quanto 80% do seu dia de sono, e a maioria das crianças pequenas e pré-escolares passam metade ou mais do seu dia adormecido. O sono mostrou ser tão importante para a sobrevivência animal quanto os alimentos (BATHORY; TOMOPOULOS, 2017).

Os estudos com crianças portadoras de microcefalia por Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZV) publicados mostraram alterações no cérebro, olhos, audição e ortopédicas, mas muito pouco é conhecido sobre outros aspectos do funcionamento neurológico nessas crianças (ROCHA et al., 2017).

As pesquisas que avaliaram o sono em crianças com malformação cerebral são escassas e antigas (SHIBAGAKI, KIYONO, TAKEUCHI, 1980, 1985, 1986a, 1986b; HARMON, EMDE, 1972), e demonstram alterações importantes na arquitetura e nos grafos do sono, apesar de se deterem a avaliação neurológica exclusiva através de eletroencefalograma (EEG) durante o sono.

Uma vez que o sono melhora a consolidação da memória e aprendizado, as possíveis mudanças na arquitetura do sono com MDC, como nos portadores da Síndrome da Zika congênita (SZC), também podem ser relevantes para uma completa compreensão das dificuldades cognitivas observadas em muitos pacientes com esses distúrbios. Além disso, uma melhor compreensão da arquitetura do sono pode ser de grande importância para o atendimento clínico de pacientes com malformações cerebrais, já que há uma alta incidência de epilepsia refratária à medicação nesta população. Essas descargas epileptiformes são conhecidas por serem ativadas pelo sono não-REM (SELVITELLI et al., 2009).

O presente estudo pretende descrever a arquitetura do sono e o padrão respiratório em crianças portadoras da Síndrome da Zika Congênita.



Objetivo geral

Descrever a arquitetura e as características respiratórias do sono de crianças portadoras Síndrome da Zika congênita com diagnóstico entre 2015 e 2017 atendidas em serviço de referência.

Objetivos específicos

1. Descrever a população quanto a idade, sexo, relato de *rash* materno, trimestre do sintoma materno, presença e grau de microcefalia ao nascimento, tamanho de tonsilas palatinas e faríngeas;
2. Caracterizar a arquitetura do sono baseado na eficiência, tempo total de sono, latências de início e do sono REM, índice de despertar e distribuição dos estágios (percentual de vigília, N1, N2, N3 e REM, sono quieto, sono ativo, sono indeterminado);
3. Caracterizar os dados respiratórias no sono (ronco, apneia do sono, dessaturação da oxihemoglobina, hipoventilação, respiração de Cheyne-Stokes e tipo de apnéia).

2. METODOLOGIA

2.1 Tipo de estudo e população

Série de casos descrevendo a arquitetura e características respiratórias do sono em crianças com diagnóstico de SZC com e sem microcefalia ao nascimento no período de 2015 a 2017, acompanhados no serviço de referência Instituto de Pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto – IPESQ, Campina Grande- PB.

2.2 Viabilidade do projeto

A pesquisa foi desenvolvida em um centro de referência que dispõe de laboratório do sono com aparelho de Polissonografia Tipo I Alice 6LDxN da marca PHILIPS RESPIRONICS®, além de especialista em sono e pessoal treinado para execução dos exames.

2.3 Local e período do estudo



O estudo foi realizado no centro de atenção a criança com microcefalia Dr. Arthur Azevedo e sendo desenvolvido durante o período de agosto de 2020 a julho de 2021. Sendo posteriormente realizada a digitação, análise dos dados e confecção do relatório.

2.4 População do estudo

Crianças com Zika congênita com ou sem microcefalia ao nascimento atendidas no centro de referência, que realizaram polissonografias no instituto de pesquisa.

2.5 Amostra

2.5.1 Amostragem

Foi obtida uma amostra consecutiva de conveniência. Os responsáveis pelas crianças que preencherem os critérios de inclusão, foram convidadas a participar da pesquisa. Foram analisados os prontuários de todas as crianças que preencherem os critérios de inclusão e exclusão.

2.5.2 Tamanho amostral

Foram incluídas todas as crianças do centro de referência cujas mães concordem e que apresentem resultados de exame de polissonografia. O centro atende cerca de 130 crianças com Zika congênita. Estimou-se um tamanho amostral de 100 crianças, mas por conta da pandemia o número acabou se tornando menor, contemplando na amostra 65 crianças.

2.6 Critérios e procedimentos para seleção dos participantes

2.6.1 Critérios de inclusão

Crianças com Zika congênita

2.6.2 Critérios de exclusão

Microcefalia por outras causas.

2.7 Variáveis analisadas



2.7.1 Variáveis Dependentes

Dados respiratórias no sono: ronco, apneia do sono, dessaturação da oxihemoglobina, hipoventilação, respiração de Cheyne-Stokes e tipos de apneia.

2.7.2 Variáveis Independentes

Dados demográficos: idade, sexo; Relato de rash materno, trimestre gestacional do sintoma materno;

Microcefalia: Definido pela medição em centímetros realizada pelo neonatologista ao nascimento e descrito no cartão da criança, segundo os critérios da escala *Intergrowth* (VILLAR et al., 2014). Microcefalia presente quando se encontra menor que menos 2 DP para idade gestacional e sexo. Sem microcefalia > -2DP; microcefalia leve = entre -2 e -3 DP; microcefalia grave < -3D. Variável qualitativa ordinal: 1- Microcefalia leve 2- Microcefalia grave.

Tamanho de tonsilas palatinas: Classificação de acordo escala de Brodsky (BRODSKY, 1989). Variável qualitativa ordinal: 0- ausência de tonsilas; 1- tonsilas levemente fora da fossa tonsilar com obstrução de uma área menor que 25% das vias aéreas; 2- tonsilas obstruindo a via aérea entre 25% e 50%; 3- tonsilas obstruem de 50% a 75% da via aérea; 4- tonsilas obstruem mais de 75% da via aérea.

Tamanho de tonsila faríngea: Classificação de acordo escala de Brodsky (BRODSKY, 1989). Variável qualitativa ordinal: 1- tonsilas levemente com obstrução de uma área menor que 25% da rinofaringe; 2 – tonsilas obstruindo entre 25% e 50%; 3 – tonsilas obstruem de 50% a 75%; 4 – tonsilas obstruem mais de 75% da rinofaringe.

Tempo total de sono: variável polissonográfica do somatório das épocas de sono estadiadas como REM e não-REM. Variável quantitativa contínua.

Eficiência do sono: variável polissonográfica da razão entre o tempo total de sono pelo tempo total de registro. Variável quantitativa contínua.

Latência de início do sono: variável polissonográfica do tempo entre o início do registro e a primeira época de qualquer estágio do sono. Variável quantitativa contínua.



Latência de início do sono REM: variável polissonográfica do tempo transcorrido entre o início do sono e o primeiro estágio de sono REM. Variável quantitativa contínua.

Índice de despertar: razão entre o número de despertares encefalográficos (alteração abrupta na frequência do EEG, incluindo teta, alfa e/ou frequências maiores que 16hz, exceto fusos do sono, que duram no mínimo 3 segundos e seja precedido por no mínimo 10 segundos de sono estável, sendo que no sono REM deve haver aumento do tônus muscular associado) e o tempo total de sono. Valor de referência ≤ 10 despertares/hora. Variável qualitativa binominal. 1- Normal 2- Alterado.

Percentual de sono NREM: tempo e percentual do sono NREM (N1, N2 e N3) no tempo total de sono. Variável quantitativa contínua.

Percentual de sono REM: tempo e percentual do sono REM (EEG com frequências mistas de baixa voltagem, com presença de movimentos rápidos dos olhos em eletroculograma e baixo tônus de queixo registrado no eletromiograma) no tempo total de sono. Variável quantitativa contínua.

Percentual em sono quieto (N): classificação de sono utilizada em neonatos (até 2 meses de idade) equivalente ao sono NREM imaturo. Critérios: Pelo menos 4 presentes, respiração regular, na maioria das épocas; olhos fechados sem movimentos; tônus do EMG presente; respiração regular (pausas pós suspiro pode estar presente); *trace alternant*, padrão alta voltagem lento ou fusos; movimentos diminuídos em relação à vigília. Variável quantitativa contínua.

Percentual de sono ativo (R): classificação de sono utilizada em neonatos equivalente ao sono REM imaturo. Pelo menos 4 dos seguintes critérios: EMG baixo na maior parte da época; olhos fechados com pelo menos um REM (com o queixo baixo); respiração irregular; movimentos de sucção, espasmos ou de cabeça, rápidos; EEG um padrão contínuo sem fusos. Variável quantitativa contínua.

Percentual do sono indeterminado (T): classificação de sono utilizada em neonatos, quando a época contém 3 características de NREM e 2 REM ou 2 características de NREM e 3 de REM. É um estágio comum devido à discordância



de fatores. Ocorre geralmente na transição de um estágio para o outro. Variável quantitativa contínua.

2.8 Coleta de dados

2.8.1 Instrumento de coleta de dados

Os dados foram coletados utilizando-se um formulário padronizado no RedCap.

2.8.2 Procedimentos para a coleta de dados

Os dados foram coletados pelos pesquisadores responsáveis e colaboradores. Os pesquisadores, inicialmente, aplicaram uma lista de checagem nas crianças candidatas ao estudo, para incluí-las na pesquisa. Os dados foram complementados com informações dos prontuários das crianças e, eventualmente, com informações da equipe assistencial quando houve dúvidas.

Quanto aos dados específicos contidos em prontuários, esses foram obtidos a partir de avaliação de corpo médico assistente do centro de pesquisa, tendo sido realizado exame físico específico, que consistiu em exame da cavidade oral, rinoscopia anterior e otoscopia. Além de, avaliação de exames de imagem complementares, quando necessário.

Os dados polissonográficos foram coletados no centro de pesquisa em local apropriado e em período noturno, simulando as condições habituais de sono. Esses foram realizados por técnicos capacitados e pesquisadores, para que assim, pudesse diminuir as chances de erros durante a coleta e realização dos exames.

Os dados específicos e da arquitetura do sono foram laudados por profissionais especializados e posteriormente analisados pelo software escolhido – Ver item 2.10.

2.9 Aspectos éticos



Foram obedecidas as normas para realização de pesquisas em seres humanos, dispostas na Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. A presente pesquisa sobre os aspectos do sono faz parte de uma tese de Doutorado e foi aprovada no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) em 23 de agosto de 2018 (Número do Parecer: 2.839.838). No que diz respeito a coleta específica dos dados de polissonografia, o projeto também foi aprovado pelo CEP (CAAE: 32557019.0.0000.5182).

Além disso, os pesquisadores se comprometem a manter total sigilo com os dados utilizados. Todos os pesquisadores envolvidos no estudo declaram não haver conflitos de interesses. Os autores se comprometem a publicar os dados, independentemente dos resultados encontrados. As mães participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), enquanto as que forem menores de 18 anos terão que assinar o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), bem como seus responsáveis legais assinarão o TCLE.

2.10 Análise dos dados

As variáveis qualitativas nominais e ordinais (sexo, presença de *rash* materno, trimestre do sintoma materno, qualidade do sono, definição operacional, categorização e classificação das variáveis – ver item 2.7) foram apresentadas por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%). As variáveis quantitativas (idade, perímetro cefálico ao nascimento, dados de polissonografia quantitativas contínuas – ver definição operacional, categorização e classificação das variáveis) foram expressas por suas médias e desvios padrão (DP). Para a análise foi utilizado o programa SPSS statistics, versão 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp).

2.11 Conflitos de Interesse

O pesquisador não tem conflito de interesse em relação ao presente projeto de pesquisa.



3. DESENVOLVIMENTO

O Zika Vírus (ZIKV), é um RNA vírus da família flaviridae, gênero flavivirus, transmitido por artrópodes, situando-se na classe das arboviroses. O vírus foi isolado a primeira vez em 1947 na floresta Zika, em Uganda, após causar febre em macacos do gênero Rhesus. Posteriormente foi identificado em humanos, no ano de 1952 (WHO, 2016).

A primeira manifestação do ZIKV no nosso país data de maio de 2015, sendo transmitido pelo *Aedes aegypti*, espécie de mosquito predominantemente encontrada (ZANLUCA et al., 2015; CALVET et al., 2016). Em novembro do mesmo ano, foi declarada pelo Ministério da Saúde a Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), e em fevereiro de 2016, a Organização Mundial da Saúde declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), pelo caráter emergente de propagação do ZIKV. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

A apresentação da infecção do ZIKV sem complicações foi amplamente descrita por Musso e Gubler em artigo publicado na *Nature* em julho de 2016, e inclui rash cutâneo, febre, conjuntivite, cefaleia, artralgia, anorexia, odinofagia, linfadenopatia, prostração e outros sintomas (MUSSO; GUBLER, 2016). Por causa de sua natureza não específica, a infecção muitas vezes não é detectada, ou é mal diagnosticada, sendo a proporção de infecções assintomáticas relatada em torno de 80% (BAUD et al., 2017). Pelo fato de haver reatividade cruzada sorológica com vírus intimamente relacionados, a infecção por ZIKV pode ser erroneamente diagnosticada como infecção do vírus da dengue, com base nas manifestações clínicas, epidemiológicas e o tempo de duração dos sintomas serem semelhantes (BAUD et al., 2017).

O diagnóstico da infecção por ZIKV pode ser feito por métodos genômicos, antigênicos e sorológicos, tais como RT-PCR, ELISA, detecção de antígenos virais ou com detecção de imunoglobulinas IgM contra o vírus. (HAYES, E. B., 2009).



Pelo fato de o ZIKV ter circulado durante várias décadas com transmissão esporádica ou silenciosa para seres humanos e sem epidemias relatadas, foi uma grande surpresa quando este surgiu de repente como um importante problema de saúde pública no Brasil. Assim, o aumento da incidência de infecções durante as epidemias na Polinésia Francesa e nas Américas permitiu que síndromes clínicas raras, incluindo síndrome de Guillain-Barré e microcefalia, fossem reconhecidas como associadas à infecção por Zika (BAUD et al., 2017).

Desde então, os relatos de incidência de microcefalia no Brasil se sobrepõem geograficamente aos relatórios do ZIKV, e a maioria das mães cujos bebês foram diagnosticados com microcefalia queixaram-se durante a gestação de manifestações clínicas como febre baixa, cefaleia e erupções cutâneas, que podem ter sido sintomas da infecção pelo ZIKV ou infecção por outra espécie de arbovírus que é prevalente na região (CALVET et al., 2016).

3.1 Síndrome da Zika Congênita

Em janeiro de 2016, um grupo de pesquisadores do estado da Paraíba publicou evidência de imagem ultrassonográfica de dois casos de microcefalia fetal em mulheres que se queixaram de sintomas do ZIKV durante a gravidez, e relataram descobertas preliminares, confirmando a presença do ZIKV em seu líquido amniótico (MELO et al., 2016). Posteriormente foi utilizado a PCR de transcrição reversa quantitativa (RT-qPCR) e metagenômica viral para detectar e sequenciar o genoma do ZIKV nas amostras líquidas amnióticas dessas duas gestantes com fetos microcefálicos (CALVET et al., 2016).

A detecção do genoma do ZIKV e do IgM anti-Zika-vírus no líquido amniótico de gestantes com fetos microcefálicos não havia sido relatada em detalhes anteriormente na literatura científica. Este achado mostrou que o ZIKV pode atravessar a barreira placentária e infectar o feto. Duas propriedades-chave permitem que esses vírus afetem o sistema neural: a capacidade de entrar no sistema nervoso central (SNC), neuroinvasividade, e a capacidade de infectar células neurais através de um processo conhecido como neurovirulência (CALVET et al., 2016).



O fato de que a maioria das mulheres apresentaram infecção por ZIKV no primeiro trimestre (CHIMELLI et al., 2017; MELO et al., 2016) estaria associado à perturbação nos processos de migração neuronal e à formação do tubo neural, que ocorre ainda nas primeiras semanas do desenvolvimento embrionário. No entanto, em uma das pacientes de um estudo de coorte, observou-se danos graves, com estruturas cerebrais, como o tálamo, não identificadas, e os sintomas relatados da infecção pelo ZIKV foram posteriores a 18 semanas de gestação (MELO et al., 2016).

Em uma revisão de 1.501 recém-nascidos com microcefalia relatada no Brasil, os casos foram classificados em cinco categorias com base em resultados de neuroimagem e exames laboratoriais para ZIKV e outras infecções relevantes. Oitocentos e oitenta e nove casos de microcefalia foram eliminados da análise devido à falta de informação. Dos 602 casos restantes: 76 (12,6%) apresentaram evidências laboratoriais de infecção por ZIKV e foram classificados como “definitivos”, independentemente de outros achados; cinquenta e quatro casos (9%) foram classificados como “altamente prováveis” porque apresentavam lesões cerebrais altamente sugestivas de SZC em exames de imagem e resultados negativos para outras infecções congênitas; 181 (30,1%) foram considerados “moderadamente prováveis”, com lesões cerebrais sugestivas de SZC, mas em quem não foi possível descartar outras infecções congênitas e 291 (48,3%) foram classificados como “um pouco provável”, nos quais os prontuários mostraram que exames de imagem foram realizados. Esses achados ressaltaram a dificuldade em estabelecer critérios confirmatórios para os casos dessa nova síndrome (CASTRO et al., 2016).

Trabalhos para definir um padrão radiológico para as alterações encontradas na SZV estão sendo publicados. O espectro da neuropatologia causada pela SZC é amplo e não específico. O vírus pode causar danos cerebrais em diferentes níveis, envolvendo o córtex cerebral (calcificações, paquigiria, lissencefalia e diminuição do giro), o corpo caloso e o vermis cerebelar. A SZC pode estar associada a achados de neuroimagem de múltiplas anomalias cerebrais e a tipos graves de microcefalia, especialmente quando a doença é adquirida durante o desenvolvimento inicial do



estágio inicial, em que ocorre um rápido crescimento das estruturas cerebrais (MELO et al., 2016; PIRES et al., 2018).

É bem reconhecido que a transmissão transplacentária do ZIKV, mesmo na infecção materna subclínica, pode levar a anormalidades congênitas graves. Como em outras infecções, as imagens seriadas podem demonstrar a evolução dos achados. As ultrassonografias pré-natais podem apresentar circunferência da cabeça normal ou diminuída e, raramente, aumento da circunferência da cabeça. Quase todos os recém-nascidos mostrarão calcificações intracranianas mais graves do que as tipicamente observadas nas infecções por TORCH e frequentemente ocorrem na substância junção cinzenta – branca, que é um local incomum para calcificações de outras infecções congênitas (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016).

3.2 - Sono e malformações cerebrais

O sono REM, o sono NREM e a vigília começam a organizar-se durante os primeiros 6 meses de vida. Durante os primeiros 3-4 meses de vida, os bebês de termo passam 50 por cento do seu sono na fase REM e os outros 50 por cento na fase NREM. A partir do segundo semestre de vida, o sono REM diminui e o sono NREM aumenta proporcionalmente. Na adolescência, o sono REM ocorre em 20 por cento do tempo total de sono, e nos restantes 80 por cento observam-se três estágios distintos de sono NREM. Com estas mudanças, o sono organiza-se segundo dois relógios biológicos interligados. Um relógio diurno responsável pela organização de um ciclo de sono e vigília diurno e circadiano; e um relógio ultradiano responsável pelos ciclos mais curtos (60 a 90 minutos) de sono REM-NREM (ANDERS; GOODLIN-JONES, 1999).

As pesquisas relacionadas às características do sono através de polissonografia de crianças portadoras de malformações do desenvolvimento cortical são escassos e antigos com pouca informação disponível na literatura sobre os padrões de EEG na microcefalia (CARVALHO et al., 2017). Fois e Rosenberg descreveram o EEG de 22 pacientes com idades entre 1 e 17 anos, com microcefalia devido a diferentes etiologias. Eles observaram que o achado mais



surpreendente foi uma redução da voltagem nos estados de vigília e sono e padrões desorganizados e pobres de atividade do sono (FOIS; ROSENBERG, 1957).

Pesquisadores americanos publicaram em 1972 a descrição de caso de um recém-nascido com microcefalia por toxoplasmose, no qual avaliaram seus comportamentos durante o sono REM e concluíram que o tronco cerebral e não estruturas corticais, incluindo o sistema límbico, são responsáveis pela organização do sono REM/NREM (HARMON, 1972).

3.3 Sono e SZC

Poucos estudos até o momento avaliaram aspectos do sono de crianças portadoras da SZC. Apenas dois estudos avaliaram o EEG no sono de crianças com microcefalia associada a SZC (CARVALHO et al., 2017; KANDA et al., 2018). Outro estudo comparou a qualidade de sono de neonatos e crianças com SZC com grupo que apresentava desenvolvimento típico (PINATO et al., 2018).

O primeiro estudo publicado avaliou o EEG durante o sono de neonatos menores de 6 meses entre outubro de 2015 e fevereiro de 2016. Os principais achados foram alteração na atividade de base, com baixa voltagem difusa, assimetria de voltagem entre hemisférios e hipsarritmia, anormalidade interictais e convulsões sem manifestações clínicas. Todos os neonatos avaliados apresentaram algum tipo de alteração em EEG, sugerindo que este deva fazer parte dos exames de protocolo de investigação de crianças com SZC. Concluiu então que os EEG do sono na síndrome congênita do ZIKV são consistentemente anormais mesmo em lactentes que ainda não desenvolveram epilepsia (CARVALHO et al., 2017).

O outro estudo publicado foi multicêntrico e inclui crianças com microcefalia por várias causas nascidas em áreas endêmicas para o ZIKV entre 2014 e 2017, com o objetivo de descrever os achados de EEG no sono. Os achados foram semelhantes ao estudo de Carvalho et al., com alteração na atividade de base, atividade epileptiforme, além de verificar que a arquitetura do sono normal estava ausente na maioria dos EEG avaliados. Sugere que o EEG seja realizado logo ao diagnóstico de microcefalia, pela alta frequência de epilepsia presente na amostra



estudada, apesar de que nenhuma característica eletroencefalográfica tenha sido específica para as etiologias incluídas (KANDA et al., 2018). As causas de microcefalia no estudo de Kanda et al. não são bem definidas, sendo os casos de causas não identificadas e com sorologia para Chikungunya mais possivelmente decorridos de SZV, visto que a ocorrência ocorreu em área endêmica durante o surto da doença no Brasil.

Em um estudo sobre a qualidade de sono no grupo de crianças com microcefalia associada a SZC, Pinato et al. realizaram a aplicação de um questionário comparando este grupo (n=88) com o de crianças com desenvolvimento típico (n=48). Foi aplicado o questionário breve de qualidade de sono em crianças – BISQ (NUNES; KAMPFF; SADEH, 2012; SADEH, 2004). Os resultados demonstraram que, comparando os dois grupos, houve diferença significativa em relação a presença de má qualidade de sono no grupo com SZC por apresentarem mais de três despertares por noite, permanência acordado maior que 1 hora por noite, menos de 9 horas de sono e maior latência para início do sono. As mães das crianças do grupo com SZC consideraram o sono do filho (a) um problema pequeno em 20% e grave em 42% dos casos, enquanto o grupo de crianças com desenvolvimento típico, 13,7% consideraram um problema pequeno e nenhum grave (PINATO et al., 2018). Esse estudo aponta para um dado importante, relacionado a percepção de má qualidade de sono apresentada pelo grupo com SZC.

Nenhum dos estudos publicados até o momento avaliaram as crianças a partir de polissonografia (PSG) durante um longo período. Na pesquisa clínica, a PSG é o exame padrão-ouro para investigar o sono e a relação entre o sono e as funções comportamentais em diferentes populações de pacientes (MOUTHON; HUBER, 2015), sendo possível avaliar de forma objetiva todos os parâmetros do sono, não só eletroencefalográfico, mas também dados de grafoelementos e arquitetura do sono, padrão respiratório, alterações de movimento e comportamentais. Com o diagnóstico precoce de distúrbios do sono podemos tentar interferir na evolução com a intenção de prevenir danos cognitivos, comportamentais e melhorar qualidade de vida.

3.4 Sono e Distúrbios respiratórios



Os distúrbios respiratórios relacionados ao sono são, normalmente, classificados em Síndrome da Apneia Central do Sono (SACS), Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e Síndromes de Hipoventilação/Hipóxia relacionadas ao sono e a outras condições médicas. Definindo assim os distúrbios respiratórios do sono (DRS) (CHAVES, 2011).

As apneias são classificadas quanto a associação de dessaturação com alterações dos padrões respiratórios evidenciados em exame de polissonografia. A apneia central é definida por ausência de fluxo aéreo oronasal, medido por termistor nasal, na ausência de esforço respiratório, geralmente com duração maior ou igual a 10 segundos. A apneia obstrutiva pode ser definida por ausência de fluxo aéreo oronasal medido por termistor nasal, com presença de movimentos do tórax e abdômen por pelo menos dois ciclos respiratórios. Por fim, a apneia mista é definida como aquela com componente central e obstrutivo, em qualquer ordem, e com o componente central durando pelo menos 3 segundos (GOMES, 2012).

Em um estudo realizado com 63 crianças, caracterizadas como portadoras de DRS, que procurava avaliar a qualidade de vida dessas crianças com esses distúrbios do sono a partir da aplicação do Score OSA-18. Foi observado presença de apneia em 25,4% dos estudados (n=15), e os outros classificados como roncoadores primários (n=44; 74,6%). A partir da aplicação do questionário foi evidenciado que o domínio predominante dos estudados que apresentavam (SAOS) foi o de “sofrimento físico”, que denota referente perda da qualidade de vida (GOMES, 2012).

Um estudo de 2021 avaliou a presença de hipertrofia de adenoides em crianças com SZC (n=92). Foi evidenciada hipertrofia adenoideana e de tonsilas palatinas em 54% e 5,3% das crianças, respectivamente. Do total de crianças avaliadas, foram observados sintomas no sono, tais como ronco (64,9%) e obstrução nasal (62,5%) e pelo menos um episódio sugestivo de apneia do sono em 25% da amostra. Desta forma, apesar de não utilizar parâmetros polissonográficos, fica evidente a relação entre SZK e distúrbios respiratórios dentro e fora do sono e o reforço à necessidade de se estudar estes fenômenos (LEAL, 2021).



4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Dados demográficos e epidemiológicos

Em decorrência da pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2), a amostra inicial estimada em 100 indivíduos foi reduzida para 65, sendo esse o total de prontuários e questionários avaliados. Em posse destes dados, foi realizada a construção de um banco de dados no programa Microsoft Excel® para auxiliar no manejo dos dados, na avaliação do progresso e nas correlações clínicas da pesquisa. As análises estatísticas apresentadas abaixo foram realizadas posteriormente no programa IBM SPSS®.

Das 65 crianças, 50,8% (n=33) são do sexo feminino e 49,2% (n=32) do sexo masculino, com faixa etária variando entre 28 a 55 meses no momento de coleta dos dados, com média de 41,8 meses \pm 3,9 desvios padrão (dp). Na tabela 1 estão expostos dados clínico-epidemiológicos relativos à população estudada.

Tabela 1 – Dados demográficos de crianças portadoras de SZC nascidas entre 2015 e 2017 e acompanhadas no IPESQ, em Campina Grande – PB.

Variável	n (%)		Total
Média de idade (meses)	41,8 \pm 3,9		64
Sexo (masculino / feminino)	32 (49,2)	33 (50,8)	65
Relato de rash materno (presente/ausente)	53 (82,8)	11 (17,2)	64
Trimestre do sintoma materno (1º/2º/3º)	40 (75,5)	10 (18,9) 3 (5,7)	53
Grau de microcefalia ao nascimento (ausente/leve/grave)	11 (17,5)	17 (27) 35 (55,6)	63
Diagnóstico de microcefalia intra-útero (não consta/ sim/ não)	2(3,1)	14 (21,5) 49 (75,4)	65

Fonte: elaborada pelo autor, 2021.



No que diz respeito à presença de rash cutâneo durante a gestação, este foi relatado em 82,8 % das mulheres (n=53), sendo predominante no primeiro trimestre da gestação com 40 (75,5%) relatos. Esses dados se mostram condizentes com a literatura, onde é evidente uma maior prevalência de infecção pelo ZIKV antes da 12ª semana gestacional (MELO et al., 2016). Contudo, 18,9% (n=10) e 5,7% (n=3) das mães relataram o sinal durante o 2º e 3º trimestre, respectivamente, o que não reduz o risco dos conceptos apresentarem um acometimento neurológico grave.

O diagnóstico de microcefalia em fase intrauterina foi evidenciado em um total de 14 pacientes (21,5 %), enquanto outros 49 (75,4%) não relataram a presença dessa informação. Ainda, 2 pacientes (3,1%) não apresentaram qualquer dado em relação ao diagnóstico intraútero. Estes números reiteram a necessidade de uma abordagem integral da mãe e bebê durante o pré-natal, incentivando a execução da ultrassonografia morfológica periódica e da investigação mais aprimorada de casos com alto risco epidemiológico ou alto grau de suspeição clínica. Esta estratégia visa estabelecer o diagnóstico da SZC o mais precocemente possível o que retarda as abordagens que visam diminuir suas sequelas.

Ainda, é notória a variação nos níveis de dano neurológico dos pacientes acometidos pela SZC. Na nossa análise, quanto ao grau de microcefalia ao nascimento, 55,6% (n=35) possuíam microcefalia grave, 27% (n=17) microcefalia leve, enquanto 17,5% (n=11) crianças não apresentaram diagnóstico de diminuição do perímetro cefálico. Esses valores confirmam a grande variabilidade anatômica resultante do dano que o ZIKV pode ocasionar em estruturas do SNC. Portanto, este não deve ser o único critério de suspeição e rastreamento da SZC, posto que é evidente o registro de casos com perímetro cefálico normal para a idade gestacional.

Além disso, como já demonstrado anteriormente, a obstrução de via aérea em crianças com SZC por hipertrofia de tonsilas faríngeas é causa de sintomas respiratórios dentro e fora do período de sono. Assim sendo, na coleta de dados, os tamanhos das tonsilas palatinas e faríngeas foram também averiguados, devido a sua comprovada associação a distúrbios respiratórios. Na nossa amostra foi observado predomínio do grau 2 em ambas as estruturas com 39 (60,9%)



apresentando grau 2 para tonsilas palatinas e 23 (41,1%) para as faríngeas. Os graus 3 e 4 tiveram menor prevalência, acometendo respectivamente 16,7% (n=10) e 15,6% (n=9) dos indivíduos analisados. Estes graus aumentados de hipertrofia de tonsilas são fatores de risco críveis para crises de apneia e hipopneia do sono e sua abordagem deve ser discutida por equipe multiprofissional em busca da melhor conduta e a consequente melhoria na qualidade da respiração destes indivíduos.

Tabela 2 - Tamanho das tonsilas palatinas e das tonsilas faríngeas, em graus, das crianças acompanhadas pelo IPESQ, em Campina Grande – PB.

Variável	Grau (n/%)					Total
	1	2	3	4	0	
Tonsilas palatinas	16 (25)	39 (60,9)	5 (7,8)	2 (3,1)	2 (3,1)	64
Tonsilas faríngeas	20 (35,7)	23 (41,1)	5 (8,9)	7 (12,5)	1 (1,8)	56

Fonte: elaborada pelo autor, 2021.

Em 9 crianças não constava o grau de tamanho das tonsilas faríngeas, devido a não realização de exame de imagem específico para avaliação dessa estrutura, enquanto em uma criança não foi avaliado o grau de tonsilas palatinas

4.2 Dados do sono

Devido à dificuldade de classificação dos estágios específicos do sono das crianças e os graus de desenvolvimento cerebral, a classificação utilizada neste trabalho foi baseada nos padrões de recém-nascidos, caracterizados pelas classificações do sono em: Sono quieto (N), Sono ativo (R) e sono indeterminado (I). Além disso, a faixa etária, a quantidade de atividade epileptiforme e a ausência de grafoelementos do sono na maioria dos exames, corroboraram para essa classificação.

Em relação aos dados do sono, foi obtido uma média de 413,63 minutos de tempo de sono total, com uma eficiência média de 89,90 %. No que se diz respeito a



latência de início do sono e latência de início do sono REM obteve-se 14, 95 e 87,55 minutos, respectivamente. A média do índice de despertar foi de 4,40 com desvio padrão de 3,11 nos 65 laudos polissonográficos.

Por meios da classificação do sono em estágios encontrados em neonatos, foi observado que nas crianças que apresentaram dados avaliáveis, o sono quieto fez parte da maior porcentagem do período de repouso, com média de 78,61%, e o sono ativo esteve presente em 19,63% desse período. Por fim, o sono indeterminado foi responsável por um percentual médio de 1,98 % das análises, como é possível de ver na tabela 3.

Tabela 3 – Dados da arquitetura do sono de crianças portadoras de síndrome da Zika congênita acompanhadas pelo IPESQ, em Campina Grande – PB.

Variável	Média	DP	Total (n)
Tempo total de sono (min)	413,63	111,19	65
Eficiência do sono (%)	89,80	9,87	65
Latência do sono (min)	14,95	22,37	44
Latência do sono REM (min)	87,55	57,37	45
Índice de despertar	4,40	3,11	65
Sono quieto (N) (%)	78,61	8,38	63
Sono ativo (R)	19,63	7,94	63
Sono indeterminado (I)	1,98	2,01	65

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Dados como o de tempo de sono e índice de despertares podem ser também encontrados em estudos como o de Pinato et al. (2018), onde se comparou variáveis de sono de crianças com SZC e desenvolvimento típico (DT). Neste estudo, o tempo total de sono noturno foi, em média, de 492 minutos (8,2 horas \pm 0.2) em crianças com SZC e de 564 minutos (9,4 horas \pm 0.2), em crianças com DT – diferença de 72 minutos, em média. Estes dados coincidem com os achados de nossa análise - 413,63 minutos, situando-se abaixo de tempo total de sono adequado para a faixa etária, que é de 540 minutos em média (BALDASSARI, 2014). Quanto aos índices



de despertares, Pinato et al. (2018) relata presença desse dado em 3,5% da população estudada, similar aos 4,4 % encontrados nesse estudo.

Os valores médios relacionados à eficiência do sono, latência do sono e latência do sono REM em crianças sem distúrbios neurológicos, mostram percentagens maiores que 85% em relação a eficiência, valores entre 15 a 30 minutos para latência do sono e 60 a 90 minutos para latência do sono REM (RUNDO, DOWNEY, 2019).

Em comparação, os dados obtidos na nossa análise, evidenciam valores de eficiência do sono de $89,80\% \pm 9,87$ e valores de latência do sono REM de $87,55$ minutos $\pm 57,37$. Quanto à latência do sono, foi encontrado um valor ligeiramente inferior em relação à média estimada como normal ($14,95$ minutos, $\pm 22,37\%$), podendo este representar quadro de privação do sono nessa população. Contudo, devido aos valores de desvio padrão demonstrarem uma notável variabilidade entre os dados, é plausível a comparação cautelosa com os dados de referência.

4.3 Aspectos respiratórios no sono

A tabela 4 apresenta as variáveis relacionadas às alterações respiratórias durante o sono. A alteração mais detectada foi a dessaturação de oxihemoglobina, presente em 40,6% das crianças ($n=26$). Os dados sobre a variável dessaturação da oxihemoglobina e hipoventilação não constavam nos laudos polissonográficos e prontuários de uma e três crianças, respectivamente. Dos dados menos frequentes, o achado de tipo respiratório de Cheyene Stokes não foi reportado em nenhum dos laudos.

Tabela 4 – Dados de alterações respiratórias do sono e sua presença ou ausência nas crianças portadoras de síndrome da Zika congênita acompanhadas pelo IPESQ, em Campina Grande – PB.

Variável	Ausente n (%)	Presente n (%)	Total (N)
Ronco	52 (80)	13 (20)	65
Apneia do sono	42 (64,6)	23 (35,4)	65



Dessaturação da oxihemoglobina	38 (59,4)	26 (40,6)	64
Hipoventilação	61 (98,4)	1 (1,5)	62
Respiração de Cheyene Stokes	65 (100)	0	65

Fonte: elaborado pelo autor, 2021

A presença de apneia do sono (Tabela 5) foi relatada em 23 crianças, correspondendo a 35,4% do total. Ao classificar as apneias em seus subtipos, o principal achado foi de apneias centrais, correspondendo a 23,1% (n=15) do total das crianças, seguido da obstrutiva, com 5 casos (7,7%), e a associação entre obstrutiva e central (mista) correspondendo a 3 (4,6%) de todas as 65 crianças.

Tabela 5 – Dados da classificação apneia do sono e sua frequência nas crianças portadoras de síndrome da Zika congênita acompanhadas pelo IPESQ, em Campina Grande – PB.

Variável	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Sem Apneia do sono	42	64,6
Apneia obstrutiva	5	7,7
Apneia central	15	23,1
Apneia mista	3	4,6
Total	65	100

Fonte: elaborado pelo autor, 2021

Quanto à variável roncos, é estimada uma incidência média de cerca de 7 a 9% durante o sono na população pediátrica sem aparentes comorbidades (GOMES, 2012). Se comparados com os dados obtidos das crianças estudadas, onde há presença de roncos em 20% (n=13) dos indivíduos, é notável um evidente acréscimo de roncos nesta população. Este fato merece atenção especial da medicina do sono, visando aprimorar técnicas de rastreio, diagnósticos e intervenções que visem reduzir as morbidades relacionadas à obstrução de via aérea durante o sono.



Por fim, diferentes estudos epidemiológicos definem uma prevalência de cerca de 0,7 a 3% de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), em crianças com desenvolvimento neurológico atípico (GOMES, 2012). Estes números são visivelmente menores se comparados aos dados obtidos no presente estudo, que mostram a presença das apneias mistas e obstrutivas em 12,3% (n=8) da amostra examinada. Além disso, a presença da apneia central do sono, presente em 23,1% (n=15) da amostra, pode estar relacionada a disfunções cardíacas e neurológicas (CHAVES, 2011). No caso do dano neurológico presente nos indivíduos estudados, há plausibilidade para a presença desse tipo de apneia.

5. CONCLUSÃO

Apesar de ser uma síndrome relativamente nova, a Zika congênita tem repercussões significativas e afeta não apenas o viés médico, mas acima de tudo o social e o humano.

Devido às alterações na formação do sistema nervoso, na arquitetura do sono e no padrão respiratório dos indivíduos acometidos, a SZC é uma entidade que merece cada vez mais atenção das autoridades sanitárias, bem como novas análises, investigações, investimentos e incentivos à pesquisa.

No presente trabalho ficou evidente a paridade em relação a prevalência da SZC entre os gêneros masculino e feminino. A presença do rash cutâneo foi relatada por 82,8% das genitoras, sendo predominante no primeiro trimestre. Na nossa amostra 17,5% das crianças não apresentavam microcefalia ao nascer, e foram observados níveis significantes de hipertrofia das tonsilas palatinas e faríngea (10,9% e 14,3%, respectivamente). A maioria das crianças apresentou uma boa eficiência do sono e números variáveis de latência de sono e latência de sono REM. O ronco foi observado em uma parcela significativa dos indivíduos, assim como apneia do sono central, obstrutiva e mista. Nenhum caso de respiração de Cheyne-Stokes foi observado.

Em síntese, os estudos relacionados à SZC e suas consequências para o sono, bem como o padrão respiratório durante esse período, ainda são escassos na



literatura mundial. São necessários novos trabalhos envolvendo uma amostra maior e análise estatística mais sofisticada, com intuito de enriquecer o acervo de dados, para aprimorar o entendimento das repercussões crônicas da síndrome, no que diz respeito à qualidade do sono e, por consequência, à qualidade de vida das pessoas afetadas.

6. AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil, em conjunto com a Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) que possibilitaram a então viabilidade da realização da pesquisa. Agradecemos a todos os colaboradores, pacientes, familiares e ao IPESQ e sua equipe que se engajaram no intuito de auxiliarem no melhor desenvolvimento do estudo.



7. REFERÊNCIAS

ANDERS, T. F.; GOODLIN-JONES, B. L. Desenvolvimento dos Estádios de Sono-Vigília e sua Regulação no Lactente. **Acta Pediatr. Port.**, [s.l.], v. 30, nº 1, p. 101–104, 1999.

BALDASSARI, C. M. et al. Correlation between REM AHI and quality-of-life scores in children with sleep-disordered breathing. **Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 151, n. 4, p. 687–91, 27 out. 2014.

BATHORY, E.; TOMOPOULOS, S. Sleep Regulation, Physiology and Development, **Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children**. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, v. 47, n. 2, p. 29–42, 2017.

BAUD, D. et al. An update on Zika virus infection. **The Lancet**, [s.l.], v. 390, nº 10107, p. 2099–2109, 2017. ISSN: 01406736, DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31450-2.

BERRY, R. B.; GAMALDO, C. E. et al. For the American Academy of Sleep Medicine. **The AASM Manual for the Scoring and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications**. Versão 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018.

BRODSKY L. Modern assessment of tonsils and adenoids. **Pediatric Clinics of North America**, v. 36, nº 6, p. 1551-1569, 1989. DOI: 10.1016/S0031-3955(16)36806-7.

CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 16, nº 6, p. 653–660, 2016. ISSN: 14733099, DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.

CARVALHO, M. et al. Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome. **Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 128, nº 1, p. 204–214, 2017. ISSN: 1388-2457, DOI: 10.1016/j.clinph.2016.11.004.

CASTRO, M. C. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, [s.l.], v. 388, nº 10047, p. 891-897, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30902-3.

CHAVES JUNIOR, Cauby Maia et al. Consenso brasileiro de ronco e apneia do sono: aspectos de interesse aos ortodontistas. *Dental Press Journal of Orthodontics*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. e1–e10, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s2176-94512011000100007>



CHIMELLI, L. et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 133, n° 6, p. 983–999, 2017. ISBN: 0001-6322, ISSN: 0001-6322, DOI: 10.1007/s00401-017-1699-5.

FOIS, A.; ROSENBERG, C.M. The electroencephalogram in microcephaly. **Neurology**, [s.l.], v. 7, n° 10, p. 703-704, 1957.

GARCIA, J. et al. Obstructive sleep apnea in children with cerebral palsy and epilepsy. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [s.l.], v. 58, n° 10, p. 1057–1062, 2016. ISSN: 14698749, DOI: 10.1111/dmcn.13091.

GOMES, Amaury de Machado. Quality of life in children with sleep-disordered breathing. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [s. l.], v. 70, n. 9, p. 752, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012000900026>

HARMON, E. Spontaneous rem behaviors in a microcephalic infant. **Perceptual and Motor Skills**, [s.l.], v. 34, p. 827–833, 1972.

HAYES, E. B. (2009). Zika virus outside Africa. **Emerging infectious diseases**, 15(9), 1347–1350. <https://doi.org/10.3201/eid1509.090442>

KANDA, P. A. M. et al. Sleep EEG of Microcephaly in Zika Outbreak. **The Neurodiagnostic Journal**, [s.l.], v. 58, n° 1, p. 11–29, 2018. ISBN: 2164-6821, ISSN: 2164-6821, DOI: 10.1080/21646821.2018.1428461.

KRYGER, M. H.; AVIDAN, A. Y.; BERRY, R. B. **Atlas clínico de Medicina do Sono**. Tradução da 2ª ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

LEAL, M.C. et al. The Prevalence of Adenoid Hypertrophy among Children with Zika Related Microcephaly. **Viruses**. 2021 Jan 5;13(1):62. doi: 10.3390/v13010062. PMID: 33466404; PMCID: PMC7824820.

MELO, A. S. O. et al. Motor function in children with congenital Zika syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], p. dmcn.14227, 2019. ISSN: 0012-1622, DOI: 10.1111/dmcn.14227.

MELO, A. S. O. et al. Congenital Zika Virus Infection. **JAMA Neurology**, [s.l.], v. 73, n° 12, p. 1407, 2016. ISSN: 2168-6149, DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3720.

MELO, A. S. O. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 47, n° 1, p. 6–7, 2016. ISBN: 0960-7692, ISSN: 14690705, DOI: 10.1002/uog.15831.



MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019. **Bol Epidemiol** [Internet]. 2019 nov [data da citação]; 50 (n.esp.): 1-31. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>

MOUTHON, A. L.; HUBER, R. Methods in Pediatric Sleep Research and Sleep Medicine. **Neuropediatrics**, [s.l.], v. 46, n° 03, p. 159–170, 2015. ISSN: 0174-304X, DOI: 10.1055/s-0035-1550232.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika Vírus. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 29, n° 3, p. 487–524, 2016. ISBN: 1080-6040, ISSN: 0893-8512, DOI: 10.1128/CMR.00072-15.

NUNES, M. L.; KAMPFF, J. P. R.; SADEH, A. BISQ questionnaire for Infant Sleep Assessment: Translation into Brazilian Portuguese. **Sleep Science**, [s.l.], v. 5, n° 3, p. 89–91, 2012. ISSN: 1984-0659.

OLIVEIRA-SZEJNFELD, P. S. et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. **Radiology**, [s.l.], v. 281, n° 1, p. 203–218, 2016. ISSN: 0033-8419, DOI: 10.1148/radiol.2016161584.

PINATO, L. et al. Sleep findings in Brazilian children with congenital Zika syndrome. **Sleep**, [s.l.], v. 41, n° 3, 2018. ISSN: 0161-8105, DOI: 10.1093/sleep/zsy009.

PIRES, P. et al. Neuroimaging findings associated with congenital Zika virus syndrome: case series at the time of first epidemic outbreak in Pernambuco State, Brazil. **Child's Nervous System**, [s.l.], v. 34, n° 5, p. 957–963, 2018. ISSN: 0256-7040, DOI: 10.1007/s00381-017-3682-9.

ROCHA, N. et al. Infant Behavior and Development Microcephaly and Zika virus: Neuroradiological aspects, clinical findings and a proposed framework for early evaluation of child development. **Infant Behavior and Development**, v. 49, n. September 2016, p. 70–82, 2017.

RUNDO, Jessica V; DOWNEY, Ralph. Polysomnography. **Handbook of clinical neurology**, v. 160, n. 1877, p. 381–392, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640321000254>.

SADEH, A. A Brief Screening Questionnaire for Infant Sleep Problems: Validation and Findings for an Internet Sample. **Pediatrics**, [s.l.], v. 113, n° 6, p. e570–e577, 2004. ISBN: 1098-4275 (Electronic)r0031-4005 (Linking), ISSN: 0031-4005, DOI: 10.1542/peds.113.6.e570.

SELVITELLI, M.; KRISHNAMURTHY, K.; HERZOG, A. et al. Sleep Spindle Alterations in Patients with Malformations of Cortical Development. **Brain and**



Development, [s.l.], v. 31, nº 2, p. 163–168, 2009. DOI: 0.1016/j.braindev.2008.06.006.

SHIBAGAKI M, Kiyono S, Takeuchi T. Nocturnal sleep in mentally retarded infants with cerebral palsy **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. v.61, n.6:465-71, 1985.

SHIBAGAKI M, Kiyono S, Takeuchi T. Nocturnal sleep in infants with congenital cerebral malformation. **Clin Electroencephalogr**. v.17, n.2:92-104,1986.

Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. **Am J Respir Crit Care Med**.1996;153(2):866-78

VILLAR, J. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21 st Project. **The Lancet**, [s.l.], v. 384, nº 6, p. 857–835, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The history of zika virus, Geneva, 7 February 2016, Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-history-of-zika-virus>

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 110, nº 4, p. 569–572, 2015. ISSN: 1678-8060, DOI: 10.1590/0074-02760150192.