



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARIA BÁRBARA FRANCO GOMES

**ASPECTOS CLÍNICOS E DE NEURODESENVOLVIMENTO EM
UMA COORTE DE CRIANÇAS POTENCIALMENTE EXPOSTAS
AO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO, EM GOIÁS**

**Goiânia
2022**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

Maria Bárbara Franco Gomes

3. Título do trabalho

ASPECTOS CLINICOS E DE NEURODESENVOLVIMENTO EM UMA COORTE DE CRIANÇAS POTENCIALMENTE EXPOSTAS AO ZIKA VIRUS NA GESTAÇÃO, EM GOIÁS

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
 - b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
- O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.

Documento assinado eletronicamente por **MARIA BÁRBARA FRANCO GOMES**, Discente, em

21/07/2022 16:35

SEI/UFG - 3059463 - Termo de Ciência e de Autorização (TECA)



21/07/2022, às 12:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Waldemar Naves Do Amaral**, Professor do Magistério Superior, em 21/07/2022, às 13:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 3059463 e o código CRC 3918E071.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

Maria Bárbara Franco Gomes

3. Título do trabalho

ASPECTOS CLINICOS E DE NEURODESENVOLVIMENTO EM UMA COORTE DE CRIANÇAS
POTENCIALMENTE EXPOSTAS AO ZIKA VIRUS NA GESTAÇÃO, EM GOIAS

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Waldemar Naves Do Amaral, Professor do Magistério Superior**, em 25/08/2025, às 20:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Bárbara Franco Gomes, Discente**, em 25/08/2025, às 21:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5601600** e o código CRC **56BE30D6**.

Referência: Processo nº 23070.029890/2022-27

SEI nº 5601600

MARIA BÁRBARA FRANCO GOMES

**ASPECTOS CLÍNICOS E DE NEURODESENVOLVIMENTO EM
UMA COORTE DE CRIANÇAS POTENCIALMENTE EXPOSTAS
AO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO, EM GOIÁS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Patologia clínica e tratamento das doenças humanas.

Orientador: Prof. Ld. Dr. Waldemar Naves do Amaral

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Marília Dalva Turchi

**Goiânia
2022**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Gomes, Maria Bárbara Franco

Aspectos clínicos e de neurodesenvolvimento em uma coorte de crianças potencialmente expostas ao Zika vírus na gestação, em Goiás [manuscrito] / Maria Bárbara Franco Gomes. - 2022.

xvii, 125 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral; co-orientadora Dra. Marília Dalva Turchi.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2022.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Síndrome Congênita de Zika. 2. Infecção por Zika Vírus. 3. Microcefalia. 4. Desenvolvimento Infantil. I. Amaral, Waldemar Naves do, orient. II. Título.

CDU 616.053.2



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE MEDICINA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata nº 19/2022 da sessão de Defesa de Tese de **Maria Bárbara Franco Gomes**, que confere o título de Doutora em Ciências da Saúde, na área de concentração em **Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas**.

Aos nove dias do mês de julho de dois mil e vinte e dois, a partir das 10:30h, por meio de videoconferência, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada **“ASPECTOS CLINICOS E DE NEURODESENVOLVIMENTO EM UMA COORTE DE CRIANÇAS POTENCIALMENTE EXPOSTAS AO ZIKA VIRUS NA GESTAÇÃO, EM GOIÁS”**. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor **Waldemar Naves do Amaral (UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor **Juarez Antônio de Sousa (UFG)**, membro titular interno; Professor Doutor **Rui Gilberto Ferreira (UFG)**, membro titular interno, Professora Doutora **Rosane Ribeiro Figueiredo Alves (UFG)**, membro titular interno; Professor Doutor **Solomar Martins Marques (UFG)**, membro titular interno. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor **Waldemar Naves do Amaral**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos nove dias do mês de julho de dois mil e vinte e dois.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Juarez Antonio De Sousa, Professor do Magistério Superior**, em 15/07/2022, às 09:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Solomar Martins Marques, Professor do Magistério Superior**, em 15/07/2022, às 09:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosane Ribeiro Figueiredo Alves, Professor do Magistério Superior**, em 15/07/2022, às 18:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA BÁRBARA FRANCO GOMES, Discente**, em 15/07/2022, às 22:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Waldemar Naves Do Amaral, Professor do Magistério Superior**, em 20/07/2022, às 21:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rui Gilberto Ferreira, Professor do Magistério Superior**, em 21/07/2022, às 17:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 3037852 e o código CRC E6C2CF94.

Dedico...

*Aos meus pacientes e suas famílias,
vítimas de tão devastadora doença,
minha gratidão.*

AGRADECIMENTOS

Sou grata a todos que contribuíram nesta minha jornada.

Ao Dr Waldemar Naves do Amaral, grande mestre, incansável e sagaz.

À Dra Marília Turchi, que pessoa maravilhosa! Sou privilegiada por ainda ter conseguido ser orientada por ela. A Senhora leva luz e clareza para os textos científicos. Me perdoe pelas horas roubadas da convivência com sua linda netinha Bárbara. Sinto que agora estou iniciando os primeiros passos em direção à pesquisa graças aos meus orientadores porque, antes, estava engatinhando. Como é complexo este mundo da atividade científica!

Agradeço a possibilidade de ter encontrado profissionais excelentes nas aulas que participei, tanto docentes como discentes. Valeu a pena cada noite sem dormir, cada plantão trocado e, às vezes, dobrado.

Pessoas especiais me auxiliaram. Patrícia Evangelista que me apoiou e incentivou a participar do processo seletivo. Nos tornamos amigas e, mesmo distante, sei que posso contar com ela.

À Marina Batista Borges Ferreira, companheira da pós-graduação, supergenerosa, compartilhando seus conhecimentos de uma forma aberta e compassiva.

Aos membros da banca de qualificação, Dra. Marília Turchi, Dr. Paulo Sucasas, Dra. Daniela Zanini, que me proporcionaram uma experiência acadêmica ímpar, aprendi e valorizei cada sugestão dada.

Sou grata pela disponibilidade dos membros da banca de defesa em participarem deste momento crucial da minha vida.

Aos meus colegas de trabalho, meus Comandantes da Polícia Militar, que me dispensaram para as atividades da pós-graduação.

Às minhas queridas residentes, que são estímulos constantes para que eu me torne uma profissional melhor e mais habilitada.

Agradeço à esperta e bem-humorada Ana Laura Zara, super atarefada, ela não sabe dizer não, por isso se sobrecarrega, mas, no final, tudo dá certo.

Por fim, agradeço à minha família, minha mãe, irmãos, ao Pedro, meu filho, que não entende como uma velha que está se aposentando ainda faz doutorado. Aí eu explico: os sonhos e desafios são molas propulsoras para nos manter vivos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.2 Zika Vírus	2
1.3 Mecanismos de Transmissão	3
1.3.1 Transmissão Vetorial	3
1.3.2 Transmissão Não Vetorial	4
1.4 Fisiopatogenia do Zika Vírus	6
1.4.1 Mecanismo celular da infecção pelo Zika vírus	6
1.4.2 Mecanismo celular da infecção vertical pelo Zika vírus	7
1.4.2.1 Neuroembriogênese	8
1.4.2.2 Zika vírus e impacto na neurogênese	9
1.5 Manifestações Clínicas	11
1.5.1 Infecção pós-natal pelo ZIKV em crianças, adolescentes e adultos	11
1.5.2 Síndrome Congênita de Zika	12
1.6 Vigilância Epidemiológica do ZIKV	17
1.6.1 Brasil	17
1.6.2 No mundo	22
1.7 Diagnóstico de Infecção pelo ZIKV	22
1.7.1 Laboratorial	22
1.7.1.1 Teste de biologia molecular	22
1.7.1.2 Testes sorológicos	23
1.7.2 Exames de neuroimagem	27
1.7.3 Ultrassonografia pré-natal	28
1.8. Manejo Terapêutico	30
1.9 Prevenção	30
1.9.1 Desenvolvimento Humano	31
1.9.1.1 Domínios do desenvolvimento humano	31
1.9.1.2 Monitoramento do Desenvolvimento Neurocomportamental	31
1.9.2 Escala Bayley	34
1.9.3 Exposição ao Zika vírus no período gestacional e impactos no crescimento e neurodesenvolvimento infantil.	37
2 OBJETIVOS	48
3 MÉTODOS	49
3.1 Desenho do Estudo	49
3.2 Coleta de Dados e Instrumentos Utilizados	50
3.2.1 Avaliação clínica	50

3.2.2 Avaliação de respostas aos estímulos visuais e auditivos (triagem e exames complementares)	51
3.2.3 Avaliação de desenvolvimento neurocomportamental	51
3.3 Exames Laboratoriais	52
3.4 Exames de Imagens	53
3.5 Definições	53
3.6 Processamento e Análise dos Dados	54
4 RESULTADOS - PUBLICAÇÕES	55
4.1 Artigo 1	56
4.2 Artigo 2	80
5 CONCLUSÃO	100
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
ANEXOS	118
APÊNDICES	121

FIGURAS, QUADROS, TABELAS, ANEXOS E APÊNDICES

Figura 1 - Esquema do genoma do Zika vírus, com representação dos genes estruturais e não estruturais	3
Figura 2 - Ilustração do mecanismo celular patogênico da transmissão vetorial do Zika vírus.....	7
Figura 3 - Ilustração do mecanismo patogênico da infecção congênita pelo Zika vírus	8
Figura 4 - Neurogênese e Zika vírus	10
Figura 5 - Neurogênese e Zika vírus	10
Figura 6 - Linha do tempo dos critérios de definição dos casos suspeitos notificáveis de microcefalia pelo Ministério da Saúde, 2015 a 2021	18
Figura 7 - Manejo laboratorial dos casos suspeitos de Zika vírus pelo Ministério da Saúde.....	27
Quadro 1 - Definição de casos suspeitos, confirmados e com diagnóstico descartado para vigilância de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika, segundo a população-alvo	19
Tabela 1 - Instrumentos de triagem do desenvolvimento mais utilizados na prática	33
Tabela 2 - Estudos que utilizaram escalas para avaliar o neurodesenvolvimento de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação	41
Anexo A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	118
Anexo B - Certificado de Treinamento do Bayley III.....	119
Anexo C - Artigo submetido ao periódico <i>The Lancet Regional Health</i>	120
Apêndice A - Formulário para registro da avaliação do desenvolvimento neurocomportamental	121

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDPI	Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância
AIMS	<i>Alberta Infant Motor Scale</i>
ARH	Aril Hidrocarboneto
ASQ	<i>Ages and Stages Questionnaires</i>
AXL	Receptores Tirosina Quinase
Bayley	<i>Bayley Scale of Infant and Toddler Development</i>
Bayley-ST	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Screening Test</i>
BDIS	<i>Battelle Developmental Inventory Screening Test</i>
BERA	<i>Brainstem Evoked Response Audiometry</i> - Audiometria de Resposta Evocada do Tronco Cerebral
C	Capsídeo
CEROF	Centro de Referência em Oftalmologia
CHIKV	Vírus da Chikungunya
CIEVS	Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DENV	Vírus da Dengue
DP	Desvio-padrão
E	Proteínas do Envelope Viral
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
ESPIN	Situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
HC-UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
HINE	<i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i> - Questionário de Neurodesenvolvimento e Exame Neurológico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMI	Hospital Materno Infantil
IC	Intervalo de Confiança
IDM	Índice de Desenvolvimento Mental
IFN	Intérferon
IgG	Imunoglobulina G

IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de Massa Corporal
IPTSP	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
JA	Junções Aderentes
LACEN-GO	Laboratório Central de Saúde Pública “Dr. Giovanni Cysneiros”
LaVITE	Laboratório de Virologia e Terapia Experimental
MAI	<i>Movement Assessment of Infant</i>
MERG	Grupo de Pesquisa da Epidemia de Microcefalia
MIA	<i>Multiplex Microsphere Immunoassay</i> - Imunoensaio de Microesferas Multiplexado
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
PEATE	Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico
PEDS	<i>Parent’s Evaluation of Development Status</i>
PEV	Potencial Visual Evocado
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
prM	Precursor de Membrana Viral
PRNT	<i>Plaque Reduction Neutralization Test</i> - Teste de Neutralização por Redução de Placa
PSC	<i>Pediatric Symptom Checklist</i>
REDCap	<i>Research Eletronic Data Capture</i>
RESP	Registro de Eventos em Saúde Pública
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverve Transcription – Polymerase Chain Reaction</i> - Reação em Cadeia da Polimerase pela Reação da Transcriptase Reversa
SCZ	Síndrome Congênita de Zika
SES-GO	Secretaria de Estado da Saúde de Goiás
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
Sinan	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SMS-Goiânia	Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia
SNC	Sistema Nervoso Central

STAT2	Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição
STORCHZ	Grupo de doenças que acomete a gestante: sífilis (S), toxoplasmose (TO), rubéola (R), citomegalovírus (C), herpes simples (H) e Zika (Z)
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFG	Universidade Federal de Goiás
USG	Ultrassonografia
ZBC	<i>Zika Brazilian Cohorts Consortium</i> – Consórcio Brasileiro de Coortes de Zika
ZIKV	Vírus Zika

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus Zika (ZIKV) faz parte da lista de agravos emergentes prioritários da Organização Mundial da Saúde pelo seu potencial de causar infecções congênitas graves e déficits de desenvolvimento em longo prazo em neonatos assintomáticos. **Objetivo:** Descrever as características clínicas e epidemiológicas e o desenvolvimento neuropsicomotor de uma coorte de 111 crianças potencialmente expostas no útero ao ZIKV. **Método:** Trata-se de uma coorte de filhos de gestantes com doença exantemática e potencialmente expostas ao ZIKV confirmada laboratorialmente por testes moleculares e/ou sorológicos e crianças com distorções sugestivas de síndrome congênita de Zika (SCZ), no Estado de Goiás, no período de 2016 a 2020, seguidas em serviços de referência para gestação de alto risco, as quais foram aferidos parâmetros antropométricos, investigadas alterações morfológicas e funcionais sendo submetidas à avaliação clínica e de desenvolvimento neurocomportamental com aplicação das Escala Bayley III de neurodesenvolvimento. **Resultados:** Foram acompanhadas 86 crianças, 58 de mães com exames positivos para ZIKV pré-natal e 14 crianças com distorções sugestivas de SCZ. Dessas, em 52 foram aplicados os testes Bayley III, instrumento de avaliação de desenvolvimento infantil de 2017 a 2020. O risco absoluto de microcefalia entre crianças cujas mães foram confirmadas e suspeitas com ZIKV foi de 5,4%. Entre os filhos de gestantes suspeitas ou confirmadas da exposição ao ZIKV, 15,5% apresentaram alguma distorção relacionada à SCZ. Observamos a ocorrência de 86,5% de atraso em pelo menos um dos domínios do Bayley III e nas crianças sem microcefalia foram atrasos no domínio cognitivo 12,8%; linguagem 33,3% domínio motor 25,6%, domínio socioemocional 17,9% e comportamento adaptativo global 76,9%. **Conclusão:** As crianças sintomáticas e aparentemente assintomáticas, apresentaram algum grau de atraso ou disfunção e devem ser acompanhadas por equipes especializadas, visto que, o seguimento com intervenções apropriadas pode minimizar sequelas e corrigir desvios da normalidade.

Palavras-chave: Síndrome Congênita de Zika. Infecção por Zika Vírus. Microcefalia. Desenvolvimento Infantil.

ABSTRACT

Introduction: Zika virus (ZIKV) infection is on the World Health Organization's list of priority emerging diseases due to its potential to cause severe congenital infections and long-term development deficits in asymptomatic neonates. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological characteristics and the neuropsychomotor development of a cohort of 111 children potentially exposed in utero to ZIKV. **Method:** This is a cohort of children of pregnant women with exanthematic disease and potentially exposed to ZIKV laboratory-confirmed by molecular and/or serological tests and children with dysmorphias suggestive of Congenital Zika Syndrome (CZS), in the State of Goiás, in the period from 2016 to 2020, followed in reference services for high-risk pregnancy, which were measured anthropometric parameters, morphological and functional alterations were investigated and submitted to clinical evaluation and neurobehavioral development with application of the Bayley III neurodevelopmental scale. **Results:** We followed 86 children, 58 mothers with positive tests for prenatal ZIKV and 14 children with dysmorphias suggestive of CZS. Of these, in 52, the Bayley III tests were applied, an instrument for evaluating child development from 2017 to 2020. The absolute risk of microcephaly among children whose mothers were confirmed and suspected with ZIKV was 5.4%. 15.5% of children of pregnant women suspected or confirmed from ZIKV exposure had some dysmorphism related to CZS. We observed the occurrence of 86.5% delay in at least one of the Bayley III domains and in children without microcephaly were delays in the cognitive domain 12.8%, language 33.3% motor domain 25.6%, socioemotional domain 17.9% and global adaptive behavior 76.9%. **Conclusion:** Symptomatic and children apparently asymptomatic, had some degree of delay or dysfunction, and should be accompanied by specialized teams since follow-up with appropriate interventions can minimize sequelae and correct deviations from normality.

Keywords: Congenital Zika Syndrome. Zika Virus Infection. Microcephaly. Child Development.

APRESENTAÇÃO

Um pouco da minha trajetória acadêmica e profissional, até aqui. Sou médica graduada pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Pediatra, desde 1992; especialista em Terapia Intensiva pela Universidade Estadual Paulista de Botucatu (1993); Neonatologia pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2000), especialista em Gestão de Serviços de Saúde UFG (2011) e Mestre em Medicina Tropical pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, da UFG (2006). Sou médica efetiva do quadro da saúde da Polícia Militar de Goiás, desde 1994, e da Secretaria Estadual de Saúde de Goiás, lotada no Hospital Materno Infantil (HMI). Participei da implantação da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal do HMI, da qual fui coordenadora por 14 anos; assumi a Diretoria Técnica do HMI por quase dois anos. Implantei neste hospital os Programas de Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica (2000) e Neonatologia (2011), onde sou supervisora, até o momento. Implantei a Unidade Neonatal no Hospital e Maternidade Dona Íris (2013) e o Programa de Residência em Pediatria (2015) e Neonatologia (2013) da Secretaria Municipal de Goiânia, permaneci no serviço por três anos.

Procuro balizar minha conduta assistencial na prática de medicina baseada em evidências e a inquietude diante de determinadas questões me moveu em direção à pós-graduação. O manejo de crianças com infecção congênita é desafiador, às vezes, me parece que quanto mais me aprofundo no tema, mais pontos de interrogações encontro e as certezas se atenuam. Daí meu interesse no tema, a busca por minimizar a dúvida e otimizar a assistência.

Minha dissertação de mestrado foi sobre infecções congênitas, tendo acompanhado uma coorte de crianças cujas mães foram diagnosticadas com toxoplasmose na gestação. Tive como orientadora a Profa. Dra. Mariza Avelino, por quem tenho muita admiração e apreço.

Interessada em aprofundar meus conhecimentos nessa linha de pesquisa, fui incentivada pelo Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral, profissional dinâmico e competente, a buscar o doutorado no Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde, da UFG. Iniciei o doutorado em 2017, sob orientação do Prof. Dr. Waldemar Amaral, mas por questões operacionais foi necessário mudar a proposta original. Naquele momento, surgiu a oportunidade de participar do

grupo de pesquisa sobre infecção pelo vírus Zika (ZIKV), sob a coordenação da Prof. Dra. Marília Dalva Turchi, que, generosamente, aceitou ser minha co-orientadora.

Tem sido um privilégio e um grande aprendizado participar de um projeto abrangente, coordenado pela Profa. Marília Turchi. O nosso projeto está inserido em uma grande rede de pesquisa sobre infecção pelo ZIKV, em parceria com instituições regionais, nacionais e internacionais. Localmente, o grupo contou com apoio financeiro Edital PRONEM (FAPEG/CNPq) e teve a participação de pesquisadores e pós-graduandos da Faculdade de Medicina, do Hospital das Clínicas e do Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF), do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública e da Faculdade de Farmácia da UFG. Além da UFG, participaram da rede o Hospital Materno Infantil da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Nacionalmente, participamos dos projetos Coorte Brasil de Gestantes e Crianças expostas ao Zika Vírus (MCTIC/FNDCT- CNPq/MEC-CAPES MS/DECIT). Internacionalmente, o grupo de Goiás integra a rede de pesquisa denominada ZikaPlan, que reúne organizações de pesquisa e saúde pública de vários países e conta com financiamento da Comissão Europeia (Horizon 2020). O nosso grupo participa também da iniciativa da Organização Mundial de Saúde para a realização de uma metanálise de dados individuais sobre estimativas de risco e caracterização da Síndrome Congênita de Zika (SCZ).

Destaco quatro publicações recentes, com participação do nosso grupo de pesquisa, que detalham aspectos metodológicos para análises conjuntas de dados das coortes de gestantes e crianças, em parceria com grupos nacionais e internacionais:

- 1) Zika Brazilian Cohorts (ZBC) Consortium: protocol for an individual participant data meta-analysis of congenital Zika syndrome after maternal exposure during pregnancy. *Viruses*, v. 13, n. 4, p. 687, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v13040687>;
- 2) The Zika Virus Individual Participant Data Consortium: a global Initiative to estimate the effects of exposure to Zika virus during pregnancy on adverse fetal, infant, and child health outcomes. *Tropical Medicine Infectious Disease*, v. 5, n. 4, p. 152, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5040152>;

- 3) Understanding the relation between Zika virus infection during pregnancy and adverse fetal, infant and child outcomes: a protocol for a systematic review and individual participant data meta- analysis of longitudinal studies of pregnant women and their infants and children. *British Medical Journal Open*, v. 9, p. e026092, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026092>; e
- 4) ZikaPLAN: addressing the knowledge gaps and working towards a research preparedness network in the Americas. *Global Health Action*, v. 12, n. 1, p. 1666566, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/16549716.2019.1666566>.

Até o presente momento, nesse grupo de pesquisa, já foram concluídas seis dissertações de mestrado e três teses de doutorado, em fase final de conclusão na UFG. Eu avaliei o crescimento e desenvolvimento neurocomportamental dos filhos de gestantes potencialmente expostas à infecção pelo ZIKV. Essas crianças foram atendidas no Hospital Materno Infantil da SES-GO e no Hospital das Clínicas da UFG, entre 2016 e 2020.

A minha tese está estruturada na modalidade de artigos científicos, precedidos por um referencial teórico (Introdução/Revisão da Literatura) e a descrição dos métodos utilizados para responder as questões do estudo, em consonância com as normas do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFG.

1 INTRODUÇÃO

1.1 BREVE HISTÓRICO

A infecção pelo vírus Zika (ZIKV) faz parte da lista de agravos emergentes prioritários da Organização Mundial da Saúde (OMS). A presença do ZIKV nessa lista é decorrente do seu potencial para causar infecções congênicas graves, do risco de disseminação em locais com altas taxas de infestação vetorial e densamente povoadas, pelas dificuldades para realizar diagnóstico acurado e pela inexistência de medicamentos e vacinas eficazes, trazendo risco para a saúde pública mundial (MEHAND *et al.*, 2018).

O ZIKV pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. Esse vírus foi isolado pela primeira vez em macacos sentinelas, para o monitoramento da febre amarela, na floresta de Zika, em Uganda (HAYES, 2009). Os primeiros casos de infecção em humanos foram descritos na Nigéria e na Tanzânia, no início dos anos 50 (KINDHAUSER *et al.*, 2016). Durante quase seis décadas, o ZIKV permaneceu silencioso na literatura médica, com poucos casos clínicos descritos em algumas regiões África e Ásia. Até então, a infecção pelo ZIKV era considerada como causadora de uma doença exantemática febril leve, sem maiores implicações clínicas ou epidemiológicas

Uma mudança significativa na distribuição, na frequência e na gravidade dos casos de infecção pelo ZIKV ocorreu a partir de 2007. Nesse ano, foi detectado o primeiro surto epidêmico da infecção pelo ZIKV no mundo. O evento ocorreu na ilha de Yap na Micronésia, com estimativa de 73% da população, com mais de 3 anos, infectada por esse vírus (DUFFY *et al.*, 2009), sendo identificada a circulação da cepa asiática do ZIKV. Entre 2013 e 2014, um novo surto, com proporções ainda maiores, atingiu a Polinésia Francesa, com registro de mais 30 mil casos, seguido por um aumento de casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) na região (FAYE *et al.*, 2014; MUSSO; NILLES; CAO-LORMEAU, 2014).

No Brasil casos autóctones de infecção pelo ZIKV foram confirmados, a partir de abril de 2015, no Nordeste (ZANLUCA *et al.*, 2015), seguidos por um surto de Síndrome de Guillain-Barré e por um inusitado aumento de casos de microcefalia congênita na região (PAIXÃO *et al.*, 2016). Frente a um evento de tamanha gravidade, em novembro de 2015, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil,

decretou Situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Em fevereiro de 2016, frente à rápida expansão do ZIKV, sobretudo nas Américas, a OMS declarou situação de Emergência Internacional de Saúde Pública, que perdurou até novembro de 2016 (WHO, 2016).

As repercussões da infecção pelo ZIKV, com proporções pandêmicas abriu um novo capítulo de doenças na medicina (BRITO, 2015). Antes de 2015, nenhum flavivírus havia sido associado com alterações congênitas em humanos. Pesquisadores brasileiros contribuíram de forma decisiva na geração de evidências que permitiram estabelecer a relação causal entre a infecção ZIKV e alterações congênitas graves (BRASIL *et al.*, 2016; DE ARAÚJO *et al.*, 2016; BRADY *et al.*, 2019; PETERSEN, 2016; SCHULER-FACCINI L, RIBEIRO EM, FEITOSA IM, *et al.*; 2016;) Apesar dos grandes avanços no conhecimento da infecção pelo ZIKV, ainda existem inúmeras lacunas relacionadas a aspectos clínicos, fisiopatológicos e epidemiológicos.

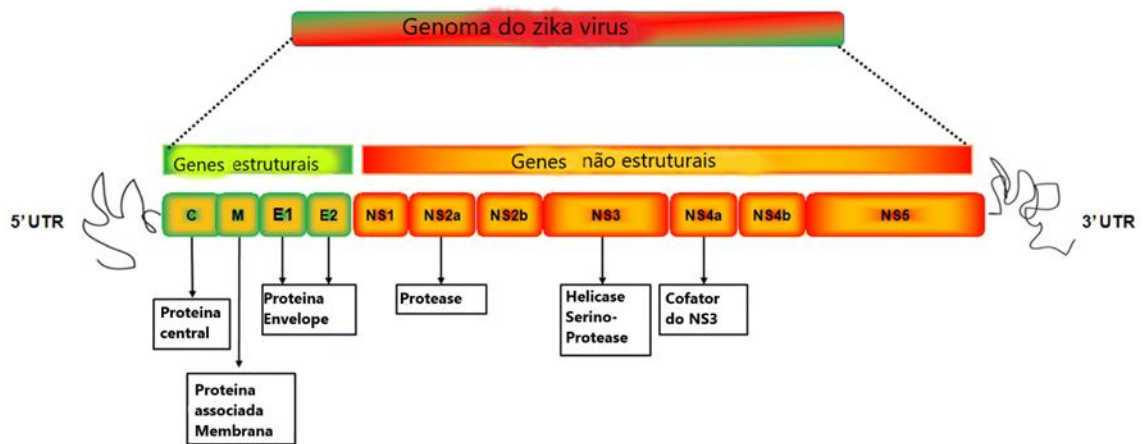
1.2 ZIKA VÍRUS

O ZIKV pertence à família *Flaviviridae*, gênero flavivírus, sendo considerado um arbovírus devido ao seu vetor ser um artrópode (*arthropod-borne virus*). Os mosquitos do gênero *Aedes*, espécie *aegypti* é o principal transmissor do vírus. O ZIKV é um RNA (ácido ribonucleico) vírus de fita simples, de ~50 nm, com um genoma de 10.794 kb que codifica 10 proteínas, sendo três estruturais e sete não estruturais. Apresenta duas regiões não codificadas e uma longa fase de leitura aberta que codifica uma poliproteína, que é clivada em proteína C (capsídeo), precursor de membrana (prM), proteínas do envelope (E). As sete proteínas não estruturais são: NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5. Tanto as proteínas estruturais como as não estruturais interagem com a resposta imune do hospedeiro (HEINZ; ALLISON, 2003; BORUCKI *et al.*, 2019).

Desde a identificação do ZIKV, na década de 40, até a detecção de surtos em diferentes partes do mundo a partir de 2007, esse vírus desenvolveu várias mutações, originando duas linhagens diferentes (africana e asiática). Além disso, o ZIKV passou por alterações genômicas que teriam influenciado o seu potencial patogênico (FAYE *et al.*, 2014; BORUCKI *et al.*, 2019). A diferenciação do ZIKV está no aminoácido da proteína (E) da sua superfície ligado ao carboidrato e seu

padrão de glicosilação define a variabilidade filogenética de cepas (africanas e asiática), e a proteína (E) é seu principal determinante antigênico (função de fusão e penetração na célula do hospedeiro), podendo ocorrer recombinação gênica e alteração no padrão de glicosilação da proteína (E) do vírus pela adaptação ao vetor ao longo do tempo (KAZMI *et al.*, 2020). A organização esquemática do genoma do ZIKV está representada na Figura 1.

Figura 1 - Esquema do genoma do Zika vírus, com representação dos genes estruturais e não estruturais



Fonte: Kazmi *et al.* (2020).

1.3 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

1.3.1 Transmissão Vetorial

A principal via de transmissão do ZIKV é vetorial, sendo responsável por surtos e epidemias em regiões com alta infestação vetorial. A cadeia de transmissão acontece quando um vetor se torna infectante ao sugar sangue de uma pessoa na fase virêmica. Em etapa subsequente, o vetor pica outro indivíduo e o infecta (ciclo urbano). No ciclo enzoótico e silvestre da Zika, o primata não humano infectado será o reservatório do vírus nesse cenário.

O principal vetor do ZIKV é um artrópode do gênero *Aedes*, hematófago que aloja o vírus em suas glândulas salivares (DICK,1954; HAYES, 2009; BERTHET, 2014). O ZIKV já foi isolado nas espécies de *Aedes aegypti* e *Aedes africanus* (MARCHETTE, GARCIA, RUDNICK;1969) e *albopictus* (GRARD,

CARON, MOMBO *et al.*, 2014). O *Aedes aegypti* é também o principal vetor do vírus dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) e febre amarela urbana.

Guedes *et al.* (2017) sugerem que a faixa de transmissão vetorial do ZIKV pode ser maior do que o previsto ao identificarem que esse vírus pode infectar e replicar nas glândulas salivares, intestino médio e na saliva das espécies *Culex*.

1.3.2 Transmissão Não Vetorial

Outras vias de transmissão do ZIKV, além da vetorial, são a via sexual, congênita, por transfusão de sangue e por transplante de órgãos. Não há evidências de transmissão do ZIKV por meio do leite materno, assim como por urina e saliva.

A transmissão sexual do ZIKV tem relevância epidemiológica em áreas não endêmicas e na ausência de vetores (MUSSO *et al.*, 2015; D'ORTENZIO E *et al.*, 2016; MCCARTHY, 2016). Podendo a transmissão sexual (anal ou vaginal) ser mantenedora da disseminação do vírus em áreas não endêmicas. Em regiões com alta infestação vetorial, é difícil estabelecer o risco de transmissão sexual. Embora na América Latina e no Caribe a transmissão do ZIKV seja predominantemente vetorial, a transmissão sexual pode ter impacto na saúde reprodutiva. Estudos mostraram a presença do RNA do ZIKV em amostras de sêmen por períodos prolongados, variando de 62 até (ATKINSON B, HEARN P, AFROUGH *et al.*, 2016) 181 dias (BARZON *et al.*, 2016), a partir do início dos sintomas da doença. Assim, medidas de prevenção da transmissão sexual estariam indicadas, incluindo o uso de preservativos, durante a gestação em áreas não endêmicas (DUARTE *et al.*, 2021).

Há também a transmissão do ZIKV por transfusão sanguínea (MUSSO, *et al.*, 2014) e por transplante de órgãos. Apesar de poucos casos relatados, a possibilidade de transmissão por sangue e derivados, suscita a necessidade de estratégias de controle, para segurança dos hemoderivados. Quarentena dos produtos doados por sete a 14 dias até a confirmação de ausência de sintomas nos doadores (inviável para plaquetas); redução de patógenos, por exemplo pela técnica de inativação fotoquímica; teste de triagem para os doadores, principalmente para receptores de risco como gestantes (JIMENEZ; SHAZ; BLOCH, 2017). Entretanto, a implantação das estratégias acima citadas deve ser baseada em análises de custo-efetividade.

A transmissão vertical do ZIKV é a mais temida pelo seu potencial para causar danos estruturais no sistema nervoso central (SNC), bem como outras anomalias no embrião e do feto, por vezes fatais (BRASIL *et al.*, 2016; DE OLIVEIRA MELO *et al.*, 2016; TEIXEIRA *et al.*, 2016; DE OLIVEIRA *et al.*, 2017; DE ARAÚJO *et al.*, 2018; PETERSEN, 2016; CUEVAS *et al.*; 2016; MARTINS, 2021).

Partículas do ZIKV foram identificadas no leite materno. Entretanto, até o momento, não foi evidenciado o risco de transmissão por essa via, apesar das limitações dos estudos analisados. Considerando que as vantagens do aleitamento materno superam os riscos potenciais de transmissão viral, não se recomenda suspender o aleitamento em casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo ZIKV (CENTENO-TABLANTE *et al.*, 2021; MANN, TAYLOR, 2018).

A transmissão do ZIKV pela via transplacentária, pode ocorrer nos diversos períodos de diferenciação da placenta, envolvendo mecanismos ligados a ação direta do vírus e a resposta imune do hospedeiro.

Durante o processo de placentação fisiológica, o trofoblasto se subdivide em citotrofoblasto, que dão origem as vilosidades primárias e sincitiotrofoblasto. As células do sincitiotrofoblasto invadem o endométrio e se tornam a decídua, permitindo as trocas sanguíneas materno fetais e compondo a barreira placentária. Após sucessivas diferenciações a barreira tecidual placentária atinge seu estágio de maturação completa na 12^a semana de gestação (LIANG *et al.*, 2019).

Um dos mecanismos que poderiam explicar a passagem do ZIKV pela barreira placentária, no primeiro trimestre, seria por difusão passiva através de rupturas fisiológicas das camadas do sincitiotrofoblasto (ZANLUCA *et al.*, 2018).

Outro mecanismo possível seria por processo ativo na transmissão vertical no segundo trimestre, denominado transcitose, envolvendo anticorpos não neutralizantes de reação cruzada de outro flavivírus como o DENV, que se ligariam ao ZIKV e com a fusão do envelope viral, com a membrana do fagossomo, permitindo a liberação do genoma viral na célula hospedeira (ZANLUCA *et al.*, 2018).

Outro mecanismo para explicar a transmissão vertical no segundo e terceiro trimestres seria a inibição da produção de interferon do tipo I, através da

fosforilação do transdutor de sinal e ativador da transcrição STAT2, predispondo a replicação viral, na decídua materna, trofoblasto extraviloso, e vilosidades, acarretando vilite e vilosite, levando à apoptose celular e consequente ruptura da barreira placentária, podendo ocasionar óbito fetal e malformações congênitas sistêmicas ou defeitos secundários à hipóxia fetal (ROBINSON *et al.*, 2018).

1.4 FISIOPATOGENIA DO ZIKA VÍRUS

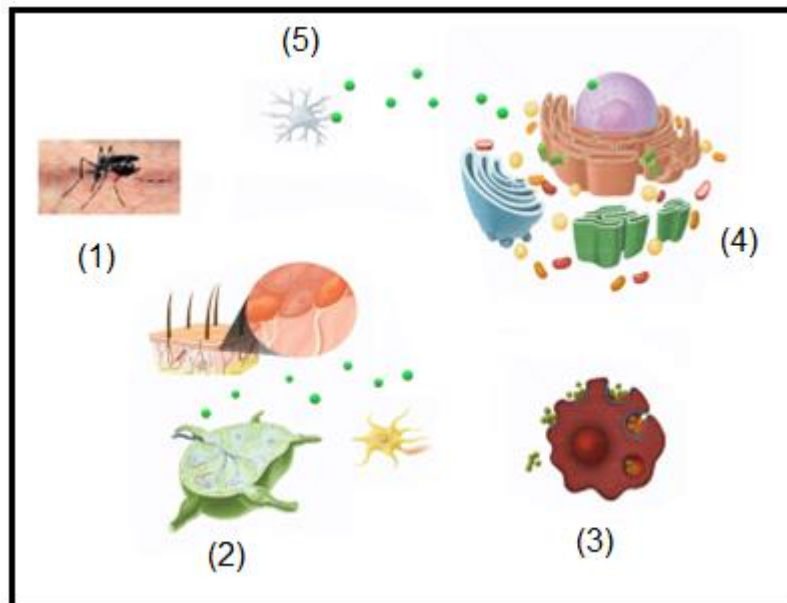
Os mecanismos celulares fisiopatogênicos do ZIKV, estão sendo estudados em modelos animais e em células humanas cultivadas em laboratório propiciando avanços no conhecimento destes fenômenos. As pesquisas demonstram que existem fatores intrínsecos virais e resposta imune do hospedeiro que influenciam nesse processo (NARASIMHAN *et al.*, 2020).

1.4.1 Mecanismo celular da infecção pelo Zika vírus

O ZIKV, ao ser inoculado na epiderme através da picada do *Aedes*, infecta queratinócitos epidérmicos, fibroblastos dérmicos humanos e células dendríticas próximas ao local da inoculação, espalhando-se, então, pelos nódulos linfáticos e corrente sanguínea. Essas células-alvo permitem a penetração e ou adesão do vírus por possuírem receptores proteicos DC-SIGN, AXL, TAM, Tyro3 e, em menor extensão, TIM-1, que interagem com a proteína E do capsídeo viral. Após a penetração do vibrião para o citoplasma, utilizam as organelas, retículo endoplasmático e complexo de Golgi da célula hospedeira para replicação do RNA viral (HAMEL *et al.*, 2015).

Ao formar autofagossomos que são vacúolos intracitoplasmáticos de membrana dupla nas células-alvo dos hospedeiros pelo processo de autofagia, após a maturação das novas partículas virais, elas são liberadas para superfície celular e, ao serem lançadas para o meio externo, podem infectar outras células, perpetuando o ciclo infeccioso (Figura 2).

Figura 2 - Ilustração do mecanismo celular patogênico da transmissão vetorial do Zika vírus



(1) Inoculação do Zika vírus pelo vetor *Aedes* em área exposta (pele) em humanos. (2) Zika vírus infecta células dendríticas, nódulos linfáticos e vasos da corrente sanguínea. (3) Adsorção e fusão do vibrião na célula alvo. (4) Processo de replicação do genoma viral no retículo endoplasmático e complexo de Golgi da célula alvo. (5) Liberação de novas partículas virais maduras que podem infectar novas células, perpetuando o ciclo infeccioso. Fonte: autoria própria.

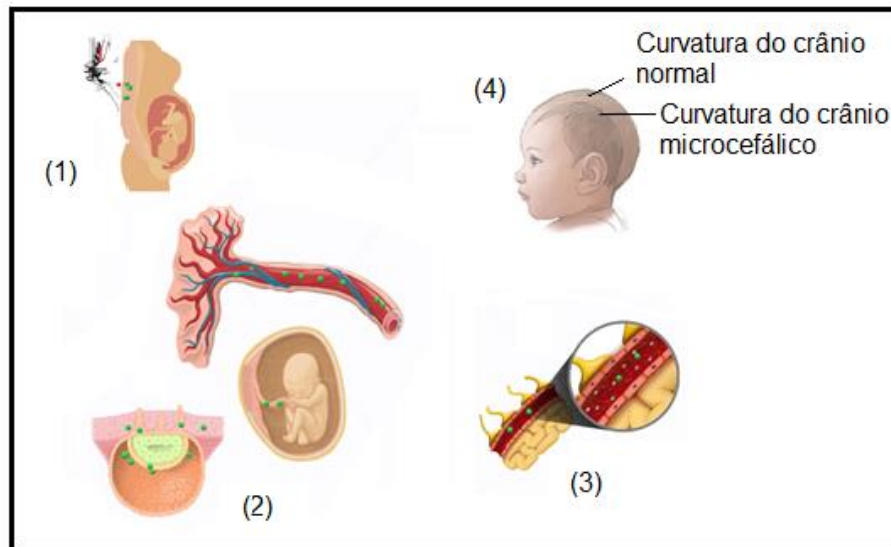
1.4.2 Mecanismo celular da infecção vertical pelo Zika vírus

Após a infecção da gestante por meio do mecanismo vetorial, o ZIKV penetra na sua corrente sanguínea e infecta diretamente componentes do trofoblasto, ocasionando uma interrupção do bloqueio placentário ou utilizando como rota para acesso ao feto, as células de Hofbauer, que são macrófagos placentários humanos primários e os citotrofoblastos, isolados de tecido viloso de placentas a termo. Essas células-alvo permitem a inclusão e replicação viral no seu citoplasma e, ao serem infectadas, ativam o sistema de imunidade celular inata que resulta na produção de interferons tipo I (IFN) e citocinas pró-inflamatórias e expressão de genes efetores antivirais que servem para limitar a replicação do vírus (QUICKE *et al.*, 2016).

O ZIKV ao penetrar na circulação fetal, pela falha dos mecanismos antivirais do hospedeiro (GIOVANNONI *et al.*, 2020), atravessa a barreira hematoencefálica fetal e demonstrando seu neurotropismo, infectam células neuroepiteliais neocorticais, células-tronco neurais (células progenitoras

neurais) e micróglia (WEN Z; SONG H; MING GL, 2017; LUM *et al.*, 2017; WALDORF *et al.*, 2018), modificando a arquitetura cerebral, ocasionando microcefalia e ventriculomegalia, dentre outras malformações fetais (Figura 3).

Figura 3 - Ilustração do mecanismo patogênico da infecção congênita pelo Zika vírus



(1) Inoculação do vírus da Zika pelo vetor *Aedes* em gestante. (2) Infecção direta do trofoblasto e penetração na circulação fetal através dos vasos umbilicais placentários. (3) Penetração do vírus Zika através da barreira hematoencefálica fetal. (4) Arquitetura cerebral modificada pelas alterações na neurogênese, resultante da ação do vírus da Zika nas células progenitoras neurais, ocasionando microcefalia e ventriculomegalia. Fonte: autoria própria.

1.4.2.1 Neuroembriogênese

A citodiferenciação cerebral é um dos mais complexos processos do organismo humano, iniciando entre o segundo e quarto mês de gestação com a proliferação neuronal. Nessa etapa inicial da neurogênese, as divisões mitóticas simétricas das células neuroepiteliais dão origem às células tronco progenitoras e aos neuroblastos (neurônios primários) (SCHOENWOLF *et al.*, 2015).

Após o quinto mês, inicia a etapa de multiplicação glial, quando as células neuroepiteliais se diferenciam, após as divisões mitóticas assimétricas, dando origem a glioblastos (células gliais radiais apicais), que são consideradas células embrionárias secundárias (GÖTZ, HUTTNER, 2005).

As células gliais radiais apicais servem de guia para a migração neuronal de células das zonas ventriculares e subventriculares que dão origem ao

neocórtex na 20ª semana de gestação. A proliferação e diferenciação do neocórtex são definidas pela polaridade ápico-basal das células glias radiais apicais, dos complexos juncionais, da intercinética de migração nuclear, do plano de orientação de clivagem e tamanho do ciclo celular (TAVERNA, GÖTZ; HUTTNER, 2014).

O último estágio do desenvolvimento cerebral é o da organização, que compreende os processos de desenvolvimento sináptico, diferenciação dendrítica e axonal, apoptose e poda dos processos neuronais, proliferação dos astrócitos e também a etapa de mielinização que se estende até o nascimento e se completa na vida adulta (STILES, JERNINGAN, 2010).

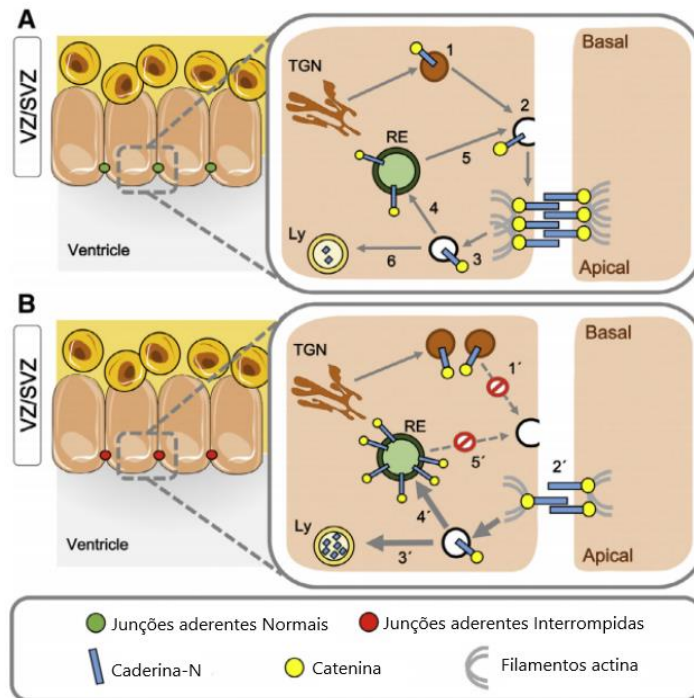
A funcionalidade do neocórtex, portanto, depende das células glias radiais apicais, sua polaridade e das junções aderentes (JA) à base de caderina. Esses elementos de adesão juncional são os locais de adesão célula-célula mediada por caderina e que desempenham um papel obrigatório na indução e manutenção da polaridade das células glias radiais apicais (VEERAVAL, *et al.* 2020).

1.4.2.2 Zika vírus e impacto na neurogênese

O tropismo do ZIKV por células-tronco progenitoras neurais é explicado pela teoria da existência de moléculas receptoras particulares (AXL), que podem facilitar a entrada do vírus nessas células (NOWAKOWSKI *et al.*, 2016), após sua passagem através das barreiras placentária e hematoencefálica fetal.

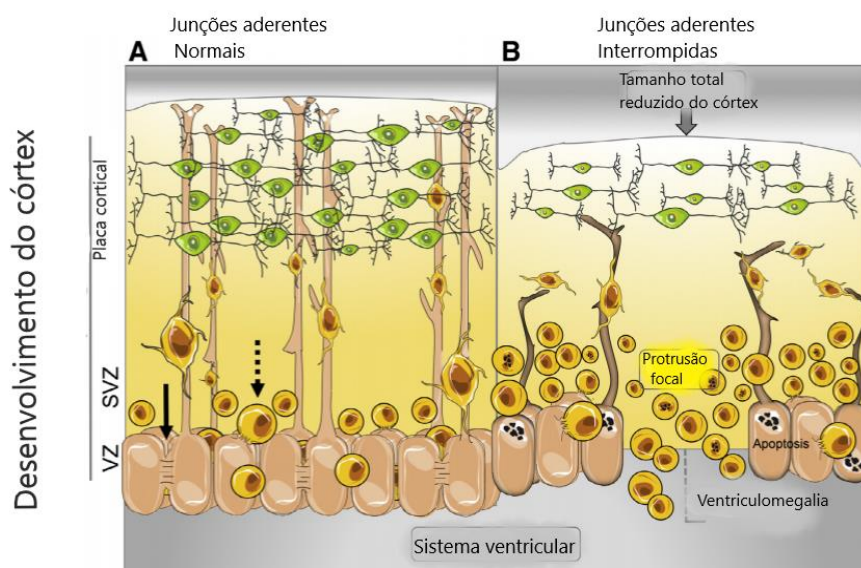
A infecção viral nas células neuroepiteliais ocasionam mudanças no processo fisiológico da neurogênese embrionária, levando à falha juncional baseada em um acúmulo intracelular anormal e/ou degradação aumentada de caderinas, e à exclusão condicional da b-catenina, interrompendo as JA, ocasionando a perda da polaridade celular, alteração no equilíbrio entre proliferação e/ou diferenciação (bloqueio do ciclo celular, aumento da apoptose e diferenciação precoce) (BUSTAMANTE *et al.*, 2019) (Figura 4). Essas alterações resultam em redução do neocórtex e desenvolvimento de ventriculomegalia (Figura 5).

Figura 4 - Neurogênese normal e junções aderentes interrompidas pela ação do Zika vírus



(A) Neurogênese normal. (B) Junções aderentes interrompidas, pela diminuição dos complexos caderina e catenina, inibindo o processo de proliferação e antecipando a diferenciação celular, e apoptose resultando em redução do neocórtex e ventriculomegalia. Fonte: Bustamante *et al.* (2019).

Figura 5 - Neurogênese normal e desenvolvimento de ventriculomegalia pela ação do Zika vírus



(A) Junções aderentes normais. (B) Junções aderentes interrompidas, resultando em redução do neocórtex e ventriculomegalia. Fonte: Bustamante *et al.* (2019).

1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1.5.1 Infecção pós-natal pelo ZIKV em crianças, adolescentes e adultos

A infecção pelo ZIKV é, na maioria das vezes, assintomática. Após um período de incubação de dois a sete dias, cerca de 20% a 25% dos adultos infectados apresentam manifestações clínicas leves, tais como: febre baixa, exantema máculo-papular, mialgia, artralgia, cefaleia, fotofobia, conjuntivite e desconforto gastrointestinal. Na maioria dos indivíduos, a doença tem uma duração inferior a sete dias, com recuperação integral.

Essas manifestações são comuns a vários outros quadros virais, sendo especialmente difícil o diagnóstico diferencial entre dengue, Zika e chikungunya, em áreas endêmicas. Estima-se que cerca de 0,3% dos adultos sintomáticos apresentem alguma alteração neurológica; a Síndrome de Guillain-Barré representa 75% dos casos (HALANI *et al.*, 2021).

Em uma coorte de crianças entre dois e 14 anos, na Nicarágua, foram analisados 556 casos de Zika confirmados laboratorialmente. As manifestações clínicas e laboratoriais mais frequentes foram: erupção cutânea (n=440), erupção cutânea eritematosa particularmente generalizada (n=334), febre (n=333), leucopenia (n=217) e cefaleia (n=203) e atingiram o seu pico 3 dias após o início da doença (BURGER-CALDERON *et al.*; 2020).

Segundo esses autores, a maioria dos casos não preencheu os critérios de definição de infecção da OMS e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Na faixa etária estudada, as manifestações clínicas foram leves, apresentando, porém, grandes desafios para o diagnóstico, vigilância e esforços para controlar futuras epidemias de Zika (BURGER-CALDERON *et al.*; 2020).

Em uma revisão sistemática sobre manifestações clínicas e desfechos da infecção pós-natal pelo ZIKV em crianças e adolescentes (0 a 18 anos), evidenciou-se que a grande maioria apresentou quadro clínico leve e autolimitado, com raros casos de comprometimento do SNC (LOBKOWICZ, *et al.*, 2020).

Existe uma grande heterogeneidade nos critérios utilizados para definir infecção confirmada por ZIKV, bem como diferenças nas definições adotadas com finalidade de vigilância epidemiológica, em diferentes países e por organismos internacionais tais como a OMS e OPAS. Dessa forma, estimativas

de frequência de sintomas e de complicações variam na dependência do delineamento do estudo e das suas limitações.

1.5.2 Síndrome Congênita de Zika

No Brasil, na Região Nordeste, em 2015, concomitante ao surto de infecção por ZIKV, houve um aumento de casos de microcefalia em torno de 10 vezes em relação ao ano anterior. Marinho *et al.* (2016) e pesquisadores nacionais conseguiram provar onexo causal entre a infecção intrauterina de ZIKV e a malformação cerebral (MIRANDA-FILHO *et al.* 2016; RASMUSSEN *et al.* 2016; OLIVEIRA MELO *et al.*, 2016).

A microcefalia, definida como uma circunferência frontal-occipital ≥ 2 desvios padrões abaixo da média para a idade gestacional e sexo, e microcefalia severa ≥ 3 desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional e sexo (WOODS, 2004; JACKSON *et al.*, 2002). Essa alteração foi o achado mais frequente dentro do espectro de anomalias cerebrais fetais da SCZ (BRASIL *et al.*, 2016).

Outras malformações no nível cerebral compõem também a SCZ, como hidrocefalia, dilatação de ambos os ventrículos laterais, calcificações cerebrais, hipoplasia de tronco e/ ou cerebelo, hipodensidade anormal da substância branca, alargamento dos espaços extra-axiais do líquido céfalo-raquidiano, disgenesia do corpo caloso, agenesia do *cavum* e de *septum pellucidum*, lisencefalia (FRANÇA *et al.*, 2016; MIRANDA-FILHO *et al.* 2016; SILVA, 2016; CARVALHO, 2019).

O seguimento de gestantes infectadas pelo ZIKV, possibilitou a caracterização do padrão de alterações anatômicas fetais e neonatais como no estudo transversal de Venâncio *et al.* (2019) de nove casos que se enquadraram nos critérios de SCZ, apresentaram a idade mínima de sete meses e a máxima de dois anos e quatro meses, com média de dois anos e um mês. Nesse estudo, todos os casos apresentaram comprometimento motor e paresia bilateral, em oito crianças com microcefalia grave ao nascer, deficiência visual e alterações de oculomotricidade em quatro casos (atrofia do nervo óptico, microlesões da retina, glaucoma e estrabismo), perda auditiva bilateral em uma criança, sete crianças estavam desnutridas (< percentil 3) na curva de índice de massa

corporal (IMC) para as crianças e um caso foi diagnosticado com obesidade (percentil 99).

Nithiyantham e Badawi (2019), em uma revisão sistemática, analisaram 25 estudos e a anomalia congênita mais prevalente em recém-nascidos foi calcificações cerebrais (42,6%; IC95% 30,8-54,4), seguido por ventriculomegalia (21,8%; IC95% 15,2-28,4), anormalidades articulares (13,2%; IC95% 9,4-18,2), anormalidades oculares (4,2%; IC95% 1,0-7,5) e microcefalia (3,9%; IC95% 2,4-5,4).

Em uma série de 11 casos de SCZ (QUILIÃO *et al.*, 2020), oito apresentaram microcefalia grave associada à deficiência motora e/ou epilepsia. Sete crianças foram diagnosticadas com epilepsia. Os autores observaram que entre o nascimento e o segundo ano de vida, a maioria das crianças apresentava maior retardo no crescimento do perímetro cefálico (escore Z muito menor (-8,84 a -4,80) em relação ao medido no nascimento (-4,53 a -1,12).

Em uma revisão sistemática de Freitas *et al.* (2020) com o objetivo de buscar sinais e sintomas presentes na SCZ, foram analisados 46 estudos sendo que em 21 deles houve relato de microcefalia, hipertonicidade em oito, convulsão em sete, artrogripose em 12, pé torto em dois, displasia de quadril em dois, craniossinostose em cinco e desproporção crânio facial em 10. Alterações oftálmicas foram relatadas em 22% dos artigos revisados que incluíam lesões da retina (manchas pigmentares focais da retina, atrofia coriorretiniana e/ou coloboma) e no nervo óptico (palidez, atrofia, escavação aumentada, hipoplasia e/ou coloboma). Disfunções visuais foram descritas em 11% dos artigos, bem como motilidade ocular extrínseca (nistagmo e estrabismo). Anomalias no segmento anterior (catarata e glaucoma) apareceram em 9% dos artigos e erro refrativo (miopia, hipermetropia e astigmatismo) em 4%.

Nessa mesma revisão, outras alterações em menor frequência também foram observadas no sistema cardiovascular, sistema geniturinário (genitália ambígua e criptorquidia bilateral) e sistema gastrointestinal (disfagia). Outras características clínicas incluíram ser pequeno para a idade gestacional (PIG) em seis estudos, anormalidades auditivas em quatro e paralisia diafragmática unilateral em três artigos.

Vários outros desfechos graves e precoces já foram descritos, tais como alterações no nervo óptico e na retina, ocasionando anormalidades na região

macular coriorretiniana, caracterizadas por manchas de pigmento e perda de reflexo foveal, atrofia macular bem definida, hipoplasia do nervo óptico, sinal de anel duplo do nervo óptico, palidez da cabeça do nervo óptico, alterações na relação copo/disco além de anomalias músculo esqueléticas (VENTURA *et al.*, 2016). Outras anomalias oculares também foram relatadas como o coloboma, subluxação da lente, catarata e displasia da retina (MIRANDA *et al.*;2016).

As manifestações musculoesqueléticas e geniturinárias também foram relatadas como fazendo parte do espectro da SCZ, entre elas a artrogripose, pé torto, displasia acetabular, bexiga neurogênica, hipospádia, criptorquidia (COSTA MONTEIRO, 2018).

O fenótipo característico na SCZ é o crânio apresentar uma forma colapsada com suturas evertidas e/ou em concha com ossos superiores na região occipital, levando à formação de pele redundante e dobrada. Existem quatro características que raramente são observadas em outras infecções congênitas ou são exclusivas da infecção congênita pelo ZIKV: (1) microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado; (2) córtices cerebrais delgados com calcificações subcorticais; (3) cicatriz macular e manchas retiniais pigmentares focais; (4) contraturas congênitas (MOORE, *et al.*, 2017).

Quanto às manifestações clínicas associadas à SCZ, a epilepsia é uma das mais frequentes, como observado no estudo de Carvalho *et al.* (2020), onde avaliaram 91 crianças, com a incidência cumulativa de epilepsia de 71,4% nos primeiros 24 meses, e o principal tipo de crise foram os espasmos infantis (83,1%). A maior incidência de convulsões ocorreu entre três e nove meses de idade, e o risco permaneceu alto até os 15 meses de idade. A incidência de espasmos infantis atingiu o pico entre quatro e sete meses e foi seguida por um aumento na incidência de casos de epilepsia focal após os 12 meses de idade.

Em uma revisão sistemática (MAIA *et al.*; 2021) de estudos sobre epilepsia em crianças com SCZ, publicados entre 2016 e 2020, foram avaliadas 903 crianças de zero a 40 meses. Evidenciou-se uma taxa geral de 60% de epilepsia (IC95% 51-68), com maior frequência para o tipo espasmos epilépticos, seguidos por crises focais e generalizadas. Obteve-se controle terapêutico da epilepsia em 20% dos casos no 1º ano de vida e em 30% no 2º ano. O baixo percentual de controle pode estar associado ao extenso dano causado pelo ZIKV nas estruturas corticais dos pacientes.

Na revisão sistemática de Amaral *et al.* (2021), com análise de 70 estudos, buscando os impactos em longo prazo (seguimentos de três anos) da infecção congênita do ZIKV, os dados encontrados na pesquisa confirmam a supremacia das alterações neurológicas da SCZ em 39 estudos, com taxa de microcefalia de 3 a 7% em estudos prospectivos. Dos 15 que avaliaram o desenvolvimento neuropsicomotor (todos relataram atrasos entre 12% a 35% em pelo menos um dos domínios cognitivo, linguagem ou motor) e um estudo que observou tendência de redução do perímetro cefálico ao longo do seguimento.

A ocorrência da SCZ é mais frequente quando a infecção materna acontece nos dois primeiros trimestres de gestação. Ainda não se sabe se a ocorrência de viremia materna é uma covariável significativa no momento da transmissão vertical da infecção pelo ZIKV (ALVARADO; SCHWARTZ, 2017).

Em uma coorte de 21 crianças com infecção congênita pelo ZIKV nascidas no Equador (GARCÍA-BOYANO, *et al* ; 2021), 16 apresentaram achados clínicos, (microcefalia (14/16), desproporção craniofacial (16/16), fechamento precoce do fontanela (12/12), pé torto congênito (16/04), displasia do quadril (16/03), artrogripose (16/2) e alteração de neuroimagem, sendo calcificações (100%), ventriculomegalias (100%), afinamento do córtex cerebral (93%), anormalidades de sulcos ou girus (71%), hipoplasia de corpo caloso (64%), ampliação do espaço subaracnóide extra-axial (64%), ampliação da cisterna magna (36%) e hipoplasia cerebelar (36%).

Nesse estudo, todas as crianças que foram submetidas ao Teste de triagem Haizea-llevant (15/15), apresentaram atraso no neurodesenvolvimento no seguimento e a regressão do atraso de desenvolvimento foi observada em cinco casos. Dez deles estavam sob programa de intervenção precoce desde a média de idade de 6,9 meses.

A função visual foi avaliada pelo potencial visual evocado (PEV) em 11 crianças com idade média de 12,8 meses (DP 8,8), dos quais 8 apresentaram maior latência da onda P100 em ambos os olhos. Em sete dessas crianças realizaram fundoscopia e todas apresentaram anormalidades bilaterais na retina, nervo óptico ou em ambos.

A triagem auditiva com teste de audiometria *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA) mostrou perda auditiva neurossensorial (5 bilaterais, 1 unilateral) em 6 dos 11 casos avaliados em média de 9,1 meses (DP 6,9). Cinco

crianças apresentaram achados laboratoriais compatíveis com infecção congênita pelo ZIKV assintomáticas ao nascer e não apresentaram alterações no neurodesenvolvimento no seguimento aos 23 meses.

A taxa de prevalência dos agravos presentes na SCZ foi calculada em uma metanálise de Martins *et al.* (2021) de 21 estudos coortes, com 35.568 mulheres grávidas com exames laboratoriais positivos para ZIKV. Esse estudo mostrou a superioridade em frequência das malformações cerebrais com a razão de prevalência mais alta de 0,06 (IC95% 0,03–0,09). Calcificações intracranianas tiveram uma razão de prevalência de 0,01 (IC95% 0,01–0,02), e ventriculomegalia 0,01 (IC95% 0,01–0,02). A razão de prevalência de microcefalia foi de 0,03 (IC95% 0,02-0,05), o mesmo valor encontrado em outras duas metanálises do próprio autor.

Neste estudo também analisaram as características perinatais com razão de prevalência para perda fetal (aborto espontâneo e natimorto) foi 0,04 (IC95% 0,02-0,06), PIG foi 0,04 (IC95% 0,00-0,09), baixo peso ao nascer foi 0,05 (IC95% 0,03-0,08) e prematuridade foi 0,07 (IC95% 0,04-0,10). A positividade no exame RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* - Reação em Cadeia da Polimerase pela Reação da Transcriptase Reversa) para ZIKV realizada em neonatos nascidos de mães infectadas durante a gravidez foi de 0,25 (IC95% 0,06–0,44).

No estudo coorte de ARRAES *et al.* (2021) foram acompanhadas 376 mulheres que confirmaram ou eram suspeitas de exposição ao ZIKV. Foi observado que 20% das crianças seguidas apresentaram um resultado adverso compatível com a exposição ao ZIKV durante a gravidez. O risco absoluto de microcefalia foi de 2,9% (11/376), de calcificações e/ou ventriculomegalia de 7,2% (13/180), de alterações neurológicas adicionais foi de 5,3% (13/245), de anormalidades oftalmológicas foi de 7% (15/214) e de disfagia foi de 1,8% (4/226).

As alterações congênitas do SNC, associadas à infecção por ZIKV têm sido relatadas com padrões de acometimentos específicos quando comparadas a outras infecções. A mais aparente e mais grave manifestação é a microcefalia, somada a colapso craniano, alterações de espessura do córtex cerebral e calcificações subcorticais (MOORE, 2017).

1.6 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DO ZIKV

1.6.1 Brasil

O Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS), divulgou, em 2015 (BRASIL MS .2015), o alerta sobre aumento do número de casos de microcefalia e o provável nexos causal com infecção pelo ZIKV. O MS declarou ESPIN e normatizou a notificação de casos de microcefalia. Dessa forma, foi criado o instrumento de Registro de Evento de Saúde Pública (RESP), disponível no endereço eletrônico www.resp.saude.gov.br.

A Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, do MS acrescentou a infecção pelo ZIKV à Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016) A Secretaria de Vigilância da Saúde do MS, definiu como suspeitos de microcefalia para fins de notificação, os neonatos que tivessem perímetro cefálico menor ou igual a 33 cm. Logo, esse parâmetro foi revisto e passou a ser utilizado valor menor ou igual a 32 cm para definição de microcefalia (BRASIL, 2017). O MS atualizou a definição de microcefalia e passou a adotar os parâmetros da tabela *InterGrowth* para ambos os sexos (Figura 6).

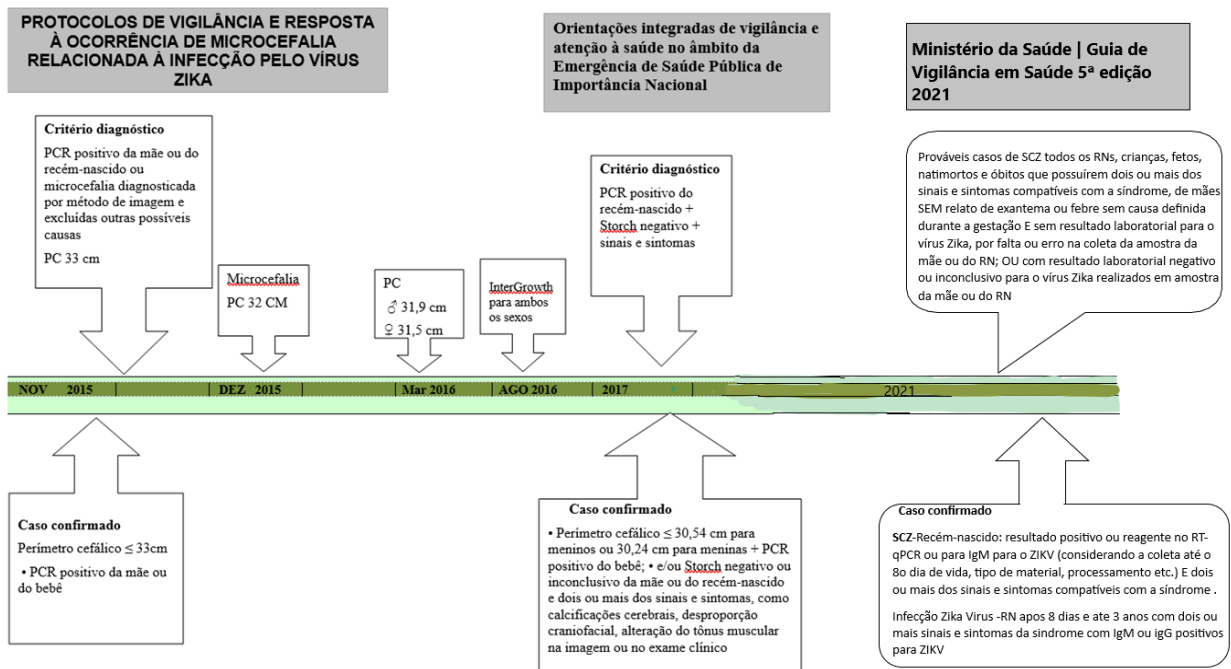
Os critérios do MS para se considerar o caso como confirmado de SCZ seriam: um recém-nascido com resultado positivo ou reativo para o ZIKV por sorologia até o 8º dia de vida e um resultado negativo ou inconclusivo em pelo menos um teste STORCH¹ da mãe, durante a gravidez, ou do recém-nascido, e dois ou mais sinais e sintomas na imagem ou no exame clínico, tais como calcificações cerebrais, desproporção craniofacial, alteração do tônus muscular (podendo um deles ser a microcefalia fetal).

Segundo as recomendações do Ministério da Saúde (2021),

Recém-nascidos após o 8º dia de vida e crianças de até 3 anos de idade, com microcefalia ou alteração do sistema nervoso central, mesmo que tardias, e que NÃO tiveram amostras coletadas nas primeiras 48 horas de vida, deverão também ter amostras de sangue e urina coletadas, simultaneamente, para realização do teste rápido e da sorologia ELISA IgM ou IgG anti-Zika para confirmação do resultado do teste rápido. O RT-qPCR deverá ser realizado quando a criança apresentar sintomas compatíveis com a infecção pelo vírus na fase aguda. Nesse caso, não será possível definir se a infecção pelo ZIKV é congênita ou adquirida.

¹ STORCH: grupo de doenças que acomete a gestante: sífilis (S), toxoplasmose (TO), rubéola (R), citomegalovírus (C) e herpes simples (H).

Figura 6 - Linha do tempo dos critérios de definição dos casos suspeitos notificáveis de microcefalia pelo Ministério da Saúde, 2015 a 2021



Fonte: autoria própria.

A partir da publicação do “Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika”, as vigilâncias dos Estados e municípios deveriam realizar a detecção e investigação dos casos que se enquadrarem nas definições apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Definição de casos suspeitos, confirmados e com diagnóstico descartado para vigilância de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika, segundo a população-alvo

População-alvo	Caso suspeito	Caso confirmado	Caso de diagnóstico descartado para vigilância
Gestante com possível infecção pelo vírus Zika durante a gestação	Toda grávida, em qualquer idade gestacional, com doença exantemática aguda, excluídas outras hipóteses de doenças infecciosas e causas não infecciosas conhecidas	Toda grávida, em qualquer idade gestacional, com doença exantemática aguda, excluídas outras hipóteses de doenças infecciosas e causas não infecciosas conhecidas, com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika	Caso registrado de grávida, em qualquer idade gestacional, suspeita de infecção pelo vírus Zika, com identificação da origem do exantema que não seja a infecção por vírus Zika
Feto com alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) possivelmente relacionada a infecção pelo vírus Zika durante a gestação	Achado ultrassonográfico de feto com circunferência crani-ana (CC) aferida menor que dois desvios padrões (<2dp) abaixo da média para a idade gestacional acompanhada ou não de outras alterações do SNC	Achado ultrassonográfico de feto com circunferência crani-ana (CC) aferida menor que dois desvios padrões (<2dp) abaixo da média para a idade gestacional acompanhada ou não de outras alterações do SNC, excluídas outras possíveis causas infecciosas e não infecciosas ou com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika Achado ultrassonográfico de feto com alteração no SNC sugestivo de infecção congênita, com relato de exantema na mãe durante a gestação, excluídas outras possíveis causas infecciosas e não infecciosas ou com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika	Caso registrado de feto com suspeita de alterações do SNC que na investigação não apresente informações de alterações no SNC; OU Caso registrado de feto com suspeita de alterações do SNC que apresente padrões normais ao nascimento, caso não tenha sido possível descartar durante a gestação; OU Caso registrado de feto com suspeita de alterações do SNC que tenha confirmação de outra causa de microcefalia, que não seja a infecção por vírus Zika
Aborto espontâneo decorrente de possível associação com infecção pelo vírus Zika, durante a gestação	Aborto espontâneo de gestante com relato de exantema durante a gestação, sem outras causas identificadas	Aborto espontâneo de gestante com relato de exantema durante a gestação, sem outras causas identificadas, com identificação do vírus Zika em tecido fetal ou na mãe	Caso registrado de aborto espontâneo de gestante com relato de exantema durante a gestação, com outras causas identificadas, sendo excluída a infecção por vírus Zika na mãe e no tecido fetal
Natimorto decorrente de possível infecção pelo vírus Zika durante a gestação	Natimorto de qualquer idade gestacional, de gestantes com relato de doença exantemática durante a gestação	Natimorto de qualquer idade gestacional, apresentando microcefalia ou outras alterações do SNC, de gestantes com relato de doença exantemática durante a gestação, com identificação do vírus Zika na mãe ou no tecido fetal	Caso registrado de natimorto de qualquer idade gestacional, de gestante com relato de doença exantemática durante a gestação, com identificação de outras possíveis causas infecciosas e não infecciosas na mãe ou no tecido fetal, sendo excluída a infecção por vírus Zika na mãe e no tecido fetal
Recém-nascido vivo (RNV) com microcefalia possivelmente associada a infecção pelo vírus Zika, durante a gestação	RNV com menos de 37 semanas de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico abaixo do percentil 3, segundo a curva de Fenton, para o sexo RNV com 37 semanas ou mais de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico menor ou igual a 32cm, segundo as referências da Organização Mundial da Saúde (OMS), para o sexo	RNV de qualquer idade gestacional, classificado como caso suspeito de microcefalia possivelmente associada com infecção pelo vírus Zika, em que tenha sido identificado o vírus Zika em amostras do RNV ou da mãe (durante a gestação)	Caso registrado de RNV de qualquer idade gestacional, classificado como caso suspeito de microcefalia possivelmente associada com infecção pelo vírus Zika, com confirmação de causa específica, infecciosa ou não, que não seja a infecção pelo vírus Zika no recém-nascido e na mãe

Fonte: Ministério da Saúde (2015).

França *et al.* (2016) classificaram os primeiros 1.501 casos suspeitos de SCZ, notificados no banco de dados do MS do Brasil, em cinco categorias, com base em neuroimagens e resultados laboratoriais. O perímetro cefálico foi calculado considerando a idade gestacional pelo *InterGrowth*.

- 1) Os casos **definitivos (confirmados)** tinham evidências laboratoriais de infecção pelo ZIKV;
- 2) Os casos **altamente prováveis**: apresentaram achados específicos de neuroimagem e resultados laboratoriais negativos para outras infecções congênitas;
- 3) Os casos **moderadamente prováveis**: apresentaram achados de imagem específicos, mas outras infecções não puderam ser excluídas;
- 4) Os casos **um tanto prováveis**: apresentaram achados de imagem, mas não foram relatados em detalhes pelas equipes locais;
- 5) Todos os outros recém-nascidos foram classificados como casos **descartados**.

Na série de casos anteriormente mencionada (FRANÇA *et al.*, 2016.), as características clínicas, antropométricas e prognósticas de cada categoria foram analisadas. Do total de 1.501 casos notificados, 899 foram descartados, 76 foram classificados com confirmados, 54 altamente prováveis, 181 moderadamente prováveis e 291 um tanto provável para SCZ. Os autores destacam que 20% dos casos definitivos ou prováveis apresentavam perímetro cefálico normal (> -2 DP acima da mediana do *InterGrowth*) e um terço dos casos nessas categorias não tinham antecedentes de exantema na gestação. Esses achados reforçam o desafio em diagnosticar de forma rápida e acurada as infecções congênitas causadas pelo ZIKV.

De acordo com o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS, em 2016 foram confirmados 130.701 (60,7%) dos casos notificados por infecção pelo ZIKV. Em relação às gestantes, foram 11.052 confirmadas por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial. Foram confirmados laboratorialmente oito óbitos pelo ZIKV. Em 2016, no Estado de Goiás, foram registrados 3.950 casos de infecção por ZIKV, correspondendo a uma incidência de 59,8/100 mil habitantes.

No ano de 2017, foram confirmados 8.839 (50,6%) dos 17.593 casos prováveis de doença pelo ZIKV no País, sendo 949 gestantes confirmadas por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial. Foram registrados também dois óbitos por ZIKV, sendo um no estado de São Paulo e outro em Rondônia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Em 2018, 3.625 casos confirmados, quatro óbitos por ZIKV, nos Estados de Paraíba, Alagoas, São Paulo e Goiás. Em relação às gestantes, no País, no mesmo período de 2018, foram registrados 1.058 casos prováveis, sendo 420 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial, segundo dados do Sinan-NET (http://www.saude.gov.br/sinan_net).

No ano de 2019, foram notificados 10.741 casos prováveis (taxa de incidência 5,1 casos/100 mil habitantes) no País. A Região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência (9,3 casos/100 mil habitantes), em seguida as Regiões Centro-Oeste (taxa de incidência 5,9 casos/100 mil habitantes).

No Brasil, no período de 2016 a 2019, foram confirmados 21 óbitos por Zika; a faixa etária mais acometida para os óbitos por Zika foi entre 0 e 9 anos de idade com 42,8% (9 óbitos) sem a inclusão da SCZ (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Nos anos de 2015 a 2020, foram notificados ao MS 19.492 casos suspeitos de SCZ e outras etiologias infecciosas, dos quais 3.563 (18,3%) foram confirmados e, destes, só no ano de 2020 foram 886 novos casos, notificados até novembro, dos quais 27 (3,0%) foram confirmados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Dos 3.563 casos confirmados de SCZ, nesses cinco anos, 78,0% (n=2.778) eram recém-nascidos (\leq 28 dias); 15,5% (n=551) eram crianças com média de idade de 8,7 meses (mínimo: 0; máximo: 56); e os demais (n=234; 6,6%) correspondiam a natimortos, fetos e abortos espontâneos.

Nesse período, registrou-se 74 óbitos fetais: 15 ocorridos em 2015; 45 em 2016; quatro em 2017; sete em 2018 e três em 2019. Dentre os nascidos vivos, foram a óbito 13,8% (461/3.344), com média de idade de 11,4 meses (mínimo: 0; máximo: 57). Desses, 21 ocorreram em 2020, sendo Bahia (4), Paraíba (2), Alagoas (2) e Goiás (2) os municípios com mais mortes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Esses dados evidenciam que mesmo com a recrudescência da epidemia, novos casos continuam acontecendo, como nos 691 casos notificados no Rio Grande do Norte, em 2021, com 161 desses confirmados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021) e isso serve de alerta para as equipes de saúde que devem permanecer atentas a esse fato.

1.6.2 No mundo

A epidemia do ZIKV atingiu 87 países e territórios, que notificaram a presença de casos autóctones, por transmissão vetorial, nas regiões Africana, das Américas, Sudeste da Ásia e do Pacífico Ocidental. O pico da incidência de casos foi nos anos de 2016 a 2017, com mais de 160 mil casos confirmados de ZIKV e 1.397 casos de SCZ, nas Américas (<https://www.paho.org/pt/brasil>).

Também houve relatos de 98 casos de SCZ na África em 2018; casos confirmados de Zika na Tailândia (1.698), Índia (159), Panama (2.752), Bolívia (1.736), Cuba (873). Mesmo com o decréscimo do número de casos nesses dois últimos anos, todos os países têm potencial para reemergência de surtos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

1.7 DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO ZIKV

1.7.1 Laboratorial

A investigação diagnóstica consiste em métodos que permitam a identificação de partículas virais presentes em fluidos dos acometidos, por biologia molecular ou pela determinação quantitativa ou qualitativa de anticorpos específicos, produzidos pelo sistema imune do hospedeiro, frente ao agente viral.

1.7.1.1 Teste de biologia molecular

Dentre os exames laboratoriais para a identificar o antígeno viral, o método padrão-ouro é o RT-PCR, em amostras de sangue ou de outros fluidos como urina, sêmen, líquido amniótico ou saliva.

Como o processamento da amostra salivar é laborioso, o uso desse tipo de amostra não é realizado habitualmente, sendo a preferência pela coleta de amostras de sangue e de urina dentro do período de sete a 14 dias após o início dos sintomas (WILSON *et al.*, 2017).

Quanto ao tempo indicado para coleta para o RT-PCR, existe uma variabilidade de tempo limite, entre sete e 28 dias do início dos sintomas, dependendo do fabricante do teste. Mas o fator preponderante para acurácia do

método é que ele seja realizado dentro do período da viremia do ZIKV que é transitório e em torno de sete a 14 dias.

Uma particularidade muito importante é o fato que gestantes mantiveram uma viremia prolongada de quatro a 10 semanas após o início clínico da infecção pelo ZIKV (DRIGGERS *et al.*; 2016), o que permite a extensão do período de indicação de testes moleculares para fins diagnósticos nesse grupo.

Diante dessa característica de transitoriedade virêmica, frente à negatividade do teste, obrigatoriamente não podemos descartar a infecção e a associação com exames sorológicos para confirmação diagnóstica é necessária.

Existem disponíveis testes biológicos de vários fabricantes como o kit de teste Real Star Zika RT-PCR®, comercializado pela Altona Diagnostics®, que mostrou 91% de sensibilidade e 97% de especificidade na detecção de RNA do ZIKV. Portanto, esse kit de teste foi proposto para diagnosticar a infecção precoce pelo ZIKV (L'HUILLIER *et al.*, 2017).

Outro método para evidenciar a presença do agente viral no hospedeiro é a cultura celular para isolamento viral, mas por ser uma técnica onerosa e especializada, essas características inviabilizam o seu uso rotineiro.

1.7.1.2 Testes sorológicos

Quanto aos métodos sorológicos, a pesquisa de anticorpos IgM por ELISA ou por imunofluorescência no sangue, podem ser utilizados e realizados quatro a sete dias após o início dos sintomas. Mas, os anticorpos podem ser encontrados com segurança de dois até 12 semanas depois do aparecimento das manifestações clínicas, indicando assim uma infecção aguda pelo ZIKV (LANCIOTTI *et al.*, 2008).

Sendo assim, o período da coleta da amostra, interfere nos resultados dos testes sorológicos e esse quesito deve ser considerado na confirmação diagnóstica. Isso porque, se coletados precocemente, o resultado negativo pode ser devido à janela imunológica, mas, se positivo, o contato com o ZIKV pode ter ocorrido há meses, podendo gerar dúvidas quanto ao período da doença, além da possibilidade da reação cruzada com outros flavivírus.

Diante do exposto, a definição da existência da infecção e da fase da doença é desafiadora e relevante, principalmente, em gestantes assintomáticas pelo possível impacto negativo do ZIKV no feto.

O teste de ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay* - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática) recombinante baseado em proteína não estrutural (NS1) do ZIKV foi desenvolvido como um teste diagnóstico sorológico adicional que mostra reatividade cruzada muito baixa com anticorpos DENV, juntamente com alta especificidade para o ZIKV, para programas de vigilância e estudos de soroprevalência e rapidamente adaptado em áreas endêmicas do ZIKV (BALMASEDA *et al.*, 2017)

Outro teste, o imunoensaio multiplex com microesferas (*Multiplex Microsphere Immunoassay* - MIA), detecta anticorpos contra a proteína de superfície E do ZIKV, proteínas não estruturais NS1 e NS5, e um ensaio multiplex para seis flavivírus (seis alfavírus e um bunyavírus de importância humana) foi desenvolvido por MIA, com maior sensibilidade e menor volume de amostra (BASILE *et al.*, 2013).

O teste de neutralização por redução de placa (PRNT) auxilia na elucidação diagnóstica se os resultados forem inconclusivos ou positivos devido a ocorrência de reação cruzada com outros flavivírus, principalmente no Brasil, onde existe a circulação concomitante de outros arbovírus como o DENV e febre amarela. O teste PRNT é demorado e exige pessoas treinadas e laboratório adequado para fazer cultivo viral. De modo geral, esse teste é feito apenas em laboratórios de pesquisa, não estando disponível na rotina dos serviços de saúde.

Em um artigo de revisão narrativa, Landry e George (2017) apresentam as indicações e limitações dos exames complementares para diagnóstico da infecção pelo ZIKV nas situações a seguir:

- 1) Infecção aguda em sintomáticos: indicada a pesquisa de RT-PCR no soro ou sangue total, preferencialmente, até o 7^o dia de início dos sintomas. De modo geral, a viremia tem curta duração, o que dificulta o diagnóstico molecular em amostras coletadas tardiamente. Na urina, a excreção viral é mais prolongada, sendo detectado RNA viral em média até 14 dias do início dos sintomas. Em gestantes, exames moleculares para detecção viral (RT-PCR) poderiam ser feitos, mesmo após esse período, considerando a possibilidade de viremia e viruria prolongada nesse grupo (ODUYEBO *et al.*, 2016). Em casos com suspeita clínica e frente a um exame molecular não detectado, está indicada a dosagem sorológica de

IgM, preferencialmente, em amostras pareadas. Está indicada a pesquisa de testes sorológicos concomitantemente para ZIKV, DENV e CHIKV devido à similaridade de sintomas entre eles. Testes sorológicos devem ser repetidos, após duas a quatro semanas, caso negativo, devido à janela imunológica.

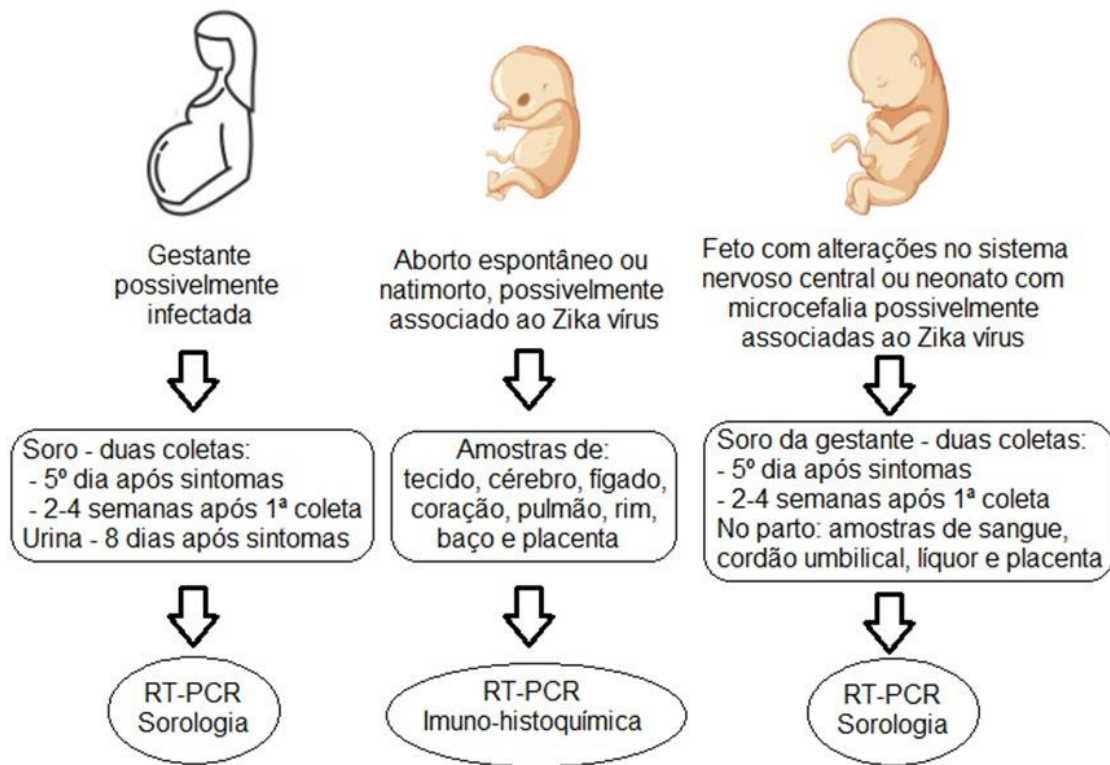
- 2) Exposição recente (infecção subclínica recente): o teste de MAC-ELISA ZIKV é o teste de escolha devido à IgM ser detectada com segurança por aproximadamente duas a 12 semanas após a exposição. No caso de um teste MAC-ELISA ZIKV positivo ou indeterminado, é necessário um teste sorológico mais específico por PRNT para comparar os títulos de anticorpos neutralizantes com o ZIKV e outros flavivírus devido à reação cruzada entre eles.
- 3) Infecção congênita do feto: em caso de infecção por ZIKV laboratorialmente confirmada durante a gestação, a ultrassonografia (USG) fetal deve ser usada para monitorar anormalidades em desenvolvimento, incluindo microcefalia, interrupção no desenvolvimento cerebral, calcificações intracranianas, anomalias oculares, restrição de crescimento intrauterino e anormalidades nos membros (COMITÊ DE PUBLICAÇÕES DA SOCIEDADE DE MEDICINA FETAL MATERNA; 2016). A realização da USG é sugerida a cada quatro semanas para as mulheres sintomáticas com testes positivos ou inconclusivos para a infecção pelo ZIKV. Nova avaliação de USG com 28 a 30 semanas para mulheres com resultados laboratoriais negativos e assintomáticas. A amniocentese para coleta do líquido amniótico para realização do RT-PCR para ZIKV poderá ser realizada somente após 15ª semana de gestação e sua sensibilidade e especificidade ainda estão em estudo. O RT-PCR no líquido amniótico está indicado caso a USG fetal esteja anormal devido à presença de microcefalia fetal, calcificações intracranianas, ventriculomegalia, hidranencefalia, independentemente dos resultados dos testes laboratoriais maternos para infecção pelo ZIKV e na presença de resultados laboratoriais maternos positivos ou inconclusivos para o ZIKV, independentemente dos resultados da USG.
- 4) Infecção congênita do neonato: neonato com mãe com infecção conhecida ou suspeita por ZIKV, coleta de soro, sangue total, do cordão

umbilical e líquido, para realização de RT-PCR e IgM para ZIKV, e histopatológico do tecido placentário.

- 5) *Post-mortem* no feto ou lactente: para o diagnóstico de ZIKV, os tecidos frescos e fixados em formalina devem ser coletados e preparados cuidadosamente para testes moleculares, histopatologia e coloração imuno-histoquímica; além de sangue e líquido.
- 6) Síndromes neurológicas: nos casos de infecção suspeita ou diagnosticada por ZIKV exibindo meningite aguda, encefalite ou mielite, amostras de líquido, sangue e urina devem ser submetidos a testes moleculares e sorologia. Para síndromes pós-infecciosas, incluindo SGB, o vírus pode não ser mais detectável. No entanto, sangue/soro, urina e líquido ainda devem ser submetidos à RT-PCR e soro e líquido submetidos à sorologia.
- 7) Infecção pregressa: no estudo de Coutinho *et al.* (2021), demonstrou-se que a persistência de IgG não é um marcador útil para discriminar a infecção congênita entre os bebês expostos à infecção materna pelo ZIKV e a IgM não conseguiria diagnosticar 40% dos bebês com sintomas graves.

Em 2016, o MS do Brasil publicou um guia para diagnóstico de casos suspeitos de infecção pelo ZIKV, em gestantes e seus conceptos. Na Figura 7, consta uma forma simplificada do manejo laboratorial de acordo com o tipo de material e exames devem ser solicitados, durante a gestação, em casos de aborto espontâneo/natimorto ou feto com alterações neurológicas.

Figura 7 – Manejo laboratorial dos casos suspeitos de Zika vírus pelo Ministério da Saúde



Fonte: autoria própria, adaptada de Ministério da Saúde (2016).

1.7.2 Exames de neuroimagem

A realização de USG, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) faz parte da propedêutica diagnóstica em casos de suspeita de infecção congênita pelo ZIKV. As características mais comumente encontradas são calcificações cerebrais na junção entre substância branca cortical e subcortical associadas às malformações do desenvolvimento cortical, geralmente, com um padrão giro simplificado e predominância de paquigiria ou polimicrogiria nos lobos frontais. Achados adicionais são cisterna magna aumentada, anormalidades do corpo caloso (hipoplasia ou hipogênese), ventriculomegalia, mielinização tardia e hipoplasia do cerebelo e do tronco cerebral (ARAGAO *et al.*, 2016; ARAUJO JÚNIOR *et al.*, 2017).

Petribu *et al.* (2017), em uma série de casos, avaliaram 37 crianças com SCZ provável (8) ou confirmada (29) que foram submetidas a TC do cérebro logo após o nascimento e em um ano de acompanhamento. Na avaliação inicial, trinta e cinco crianças (95%) apresentavam microcefalia, sendo 26 (70%) classificadas

como portadoras de microcefalia grave. Duas crianças (5%) tinham perímetro cefálico normal ao nascimento, mas desenvolveram microcefalia pós-natal. Todas as 37 crianças apresentavam calcificações cerebrais e cada uma apresentava calcificações pontilhadas na TC inicial. Dezenove (51%; IC95% 36-67) também apresentaram calcificações grosseiras. A localização mais comum de calcificações foi na junção cortical-substância branca (95%; IC95% 82-98) seguida por gânglios da base (70%; IC95% 54-82), tálamo (54%; IC95% 38-69), tronco cerebral (14%; IC95% 6-28), área periventricular (11%; IC95% 4-25) e cerebelo (8%, IC95% 3-21). A distribuição das calcificações da junção cortical-substância branca nos lobos cerebrais predominou nos lobos frontais, seguidos por parietal, temporal e occipital.

Em um ano de seguimento, as calcificações diminuíram em número, tamanho ou densidade ou uma combinação em 34 crianças (92%; IC95% 79-97); as calcificações desapareceram em uma criança e permaneceram inalteradas em duas crianças. Nenhuma criança apresentou aumento no número, tamanho ou densidade das calcificações.

Nesse estudo, os autores concluíram que, a calcificação cerebral não deve ser considerada um critério importante para o diagnóstico tardio da SCZ, nem sua ausência deve ser usada para excluir o diagnóstico.

1.7.3 Ultrassonografia pré-natal

A USG pré-natal é exame indicado para detectar anomalias fetais e seu significado como exame de triagem para SCZ é discutido em nível de pesquisa.

Em estudo de Pereira *et al.* (2018) de uma coorte de 92 mulheres com infecção pelo ZIKV confirmada na gravidez, realizaram exames de USG pré-natal e achados anormais foram categorizados em específicos para infecção por ZIKV, que incluíram qualquer anormalidade importante do SNC como: microcefalia, calcificações, ventriculomegalia, cisto de bolsa de Blake, hipoplasia do vérmis cerebelar ou agenesia do corpo caloso, restrição do crescimento fetal ou artrogripose. E outra categoria de anormalidade inespecífica como resultados anormais de Doppler, anormalidades do líquido amniótico, macrossomia, placentomegalia, megacisterna magna e outros. Foi observado que 37 tiveram um resultado anormal na USG pré-natal e que isso foi associado a resultados neonatais compostos adversos. Esses achados anormais inespecíficos na USG

pré-natal tiveram uma sensibilidade de 48,9% (IC95% 33,7-64,2) e uma especificidade de 68,1% (IC95% 52,9-80,1) para associação com resultados neonatais adversos compostos com valor preditivo positivo de 59,5% (IC95% 46,7-71,0) e o valor preditivo negativo foi de 58,2% (IC95% 49,6-66,3).

Nesse estudo, quanto aos achados de anormalidade categorizados como específicos para ZIKV, apresentaram uma sensibilidade menor de (22,2%; IC95% 11,2-37,1), mas a especificidade foi maior (97,9%; IC95% 88,7-99,9). No entanto, 23 de 55 neonatos que tiveram resultados normais na USG pré-natal ainda tiveram resultados neonatais adversos. Os autores concluíram que resultados anormais na USG pré-natal estão associados a resultados neonatais adversos; no entanto, uma avaliação neonatal abrangente é recomendada para todos os bebês com suspeita de exposição ao Zika no útero.

Em uma revisão sistemática de Marcotullio *et al.* (2019) com o objetivo de avaliar a relação entre o diagnóstico pré-natal (exame de USG e teste de líquido amniótico do ZIKV) e anormalidades da SCZ pós-natal, descreveram 307 gestante e fetos e 291 neonatos, onde 155 (53,3%) fetos apresentaram achados de SCZ no exame de USG pré-natal, entre eles, as anormalidades CZS pós-natal foram relatadas em 114 (73,5%).

Dentre as anormalidades, as anomalias de SNC foram as mais frequentes microcefalia (72,4%), atrofia cerebral (85,7%) e ventriculomegalia (80,6%) que foram confirmadas no final da gestação. Além disso, 20,6% dos 136 fetos sem quaisquer achados de CZS na USG pré-natal tinham anormalidades de CZS identificadas no final da gravidez. Sendo que anormalidades anatômicas de CZS foram identificadas em proporções aproximadamente iguais após o término da gravidez em díades com e sem RNA do ZIKV detectado em uma ou mais amostras de líquido amniótico (53,8% e 58,3%). Os autores concluíram que a detecção de RNA do ZIKV no líquido amniótico não previu o risco de anormalidades CZS.

A USG pré-natal pode detectar anomalias anatômicas associados ao ZIKV e auxiliar nas decisões do manejo do parto, mas, a detecção pré-natal de desvios da normalidade pode variar de acordo com fatores como o momento da infecção, momento de realização do exame, a experiência técnica e a gravidade das anormalidades. Assim, a solicitação de exames específicos para ZIKV,

durante a gestação deve ser discutida entre os médicos e seus pacientes, diante ainda das incertezas de irrefutáveis preditores clínicos.

1.8. MANEJO TERAPÊUTICO

O arsenal terapêutico atual é voltado para minimizar os sintomas, como uso de antipiréticos, evitando o uso de anti-inflamatórios não hormonais principalmente, até descartar a dengue, reposição hídrica e anti-histamínicos.

Um antiviral experimental para ZIKV foi identificado por Giovannoni *et al.* (2020). Trata-se de uma droga capaz de limitar a replicação do ZIKV por meio inibição da ativação do receptor de aril hidrocarboneto (ARH). Essa proteína atua na regulação da imunidade, manutenção de células-tronco e diferenciação celular, que por sua ação antagonista, ocasiona a diminuição de microcefalia em recém-nascido de modelo murino, abrindo um horizonte para uma possibilidade terapêutica futura.

1.9 PREVENÇÃO

Até o momento, não existe vacina para o ZIKV. Pesquisadores buscam uma vacina para esse vírus, que seria uma perspectiva futura para controle da doença. Algumas vacinas já sendo testadas em diversas fases do processo (BAROUCH *et al.*, 2017; FERNANDEZ, *et al.*, 2017, POLAND, *et al.*, 2018) mas, nenhuma delas em fase clínica.

Dessa forma, a prevenção primária baseia-se no combate ao vetor (evitar água parada, higienização do ambiente, barreira física como telas nas janelas) e uso de repelentes, principalmente para as gestantes (PETERSEN *et al.*, 2016) em áreas com infestação vetorial e circulação de arbovirus.

Com intuito de minimizar danos e reduzir sequelas, o acompanhamento clínico longitudinal das gestantes e de seus fetos precocemente é fortemente recomendado (PETERSENE, 2016; FALCÃO *et al.*; 2016). O seguimento pós-natal com avaliação de medidas de perímetro cefálico e aplicação de testes para avaliação do DNPM é relevante para identificar oportunidades terapêuticas precoces, mesmo nos neonatos não portadores de microcefalia, que ao evidenciar o *status* de atrasos de desenvolvimento, possam receber estimulação

adequada (CRANSTON *et al.*;2020; BERTOLLI *et al.*, 2020) e abrangente, com a participação de equipe multiprofissional.

1.9.1 Desenvolvimento Humano

1.9.1.1 Domínios do desenvolvimento humano

O desenvolvimento humano é um processo dinâmico e contínuo, caracterizado pela aquisição progressiva de habilidades físicas, socioemocionais e mentais, seus vários aspectos são unificados, interdependentes e interconectados, mas são agrupados em domínios (DIAMOND, 2007).

Essas habilidades são agrupadas em domínios. O domínio Motor relacionado aos aspectos físicos referentes ao crescimento do cérebro, aquisição de habilidades motoras, capacidade sensorial; o domínio cognitivo relacionado à aprendizagem, memória, atenção, pensamento, criatividade e raciocínio; o domínio da linguagem refere-se à comunicação receptiva e expressiva. Os aspectos emocionais, personalidade e relações sociais compõem o domínio Socioemocional (PAPALIA, 2013).

Esses domínios podem ser avaliados separadamente por meio de testes neurocomportamentais e psicomotores que são capazes de identificar situações de risco ao desenvolvimento e diagnósticos de atrasos específicos.

1.9.1.2 Monitoramento do Desenvolvimento Neurocomportamental

Existem vários instrumentos para acompanhamento do desenvolvimento neurológico e comportamental das crianças. Eles diferem entre si pela abrangência dos domínios que conseguem avaliar, pela faixa etária que atingem, além da capacidade de só triar ou diagnosticar alterações de desenvolvimento.

Os instrumentos de triagem são utilizados para aferir risco no desenvolvimento e selecionar quem deverá ser submetido a instrumentos diagnósticos mais precisos e para monitorar o impacto de terapêuticas de intervenção. Os testes de triagem, sua escolha baseia-se nas suas propriedades psicométricas, faixa etária de aplicação, perfil da população, tempo de duração do teste e os objetivos esperados deles.

Os testes de triagem devem fazer parte de toda consulta pediátrica, sendo a sua aplicação fortemente recomendada pela Academia Americana de

Pediatria e pela Sociedade Brasileira de Pediatria desde 2006, aos nove, 18 e 30 meses e na existência de fatores de risco a intervalos de dois a três meses (PEDIATRICS, 2006).

Em uma revisão sistemática de Albuquerque; Cunha (2020) sobre os instrumentos de triagem para desenvolvimento infantil no Brasil dos 27 artigos analisados, foram aplicados em 15 (55,5%) o Teste de Triagem de Denver II; 5 (18,5%) ASQ: *Ages and Stages Questionnaires*; 5 (18,5%) Bayley-ST: *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Screening Test*; 2 (7,4%) BDIS: *Battelle Developmental Inventory Screening Test*.

Os testes mais utilizados são Denver II e o Instrumento de Vigilância do Desenvolvimento do MS, adaptado por Figueiras (2005) e publicado em 2005 no manual de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI) da OPAS.

Descreveremos brevemente o mais aplicado no Brasil, o teste de triagem de Denver II, que testa os domínios de desenvolvimento Pessoal-social, Motor fino, Motor grosso e Linguagem, com aplicação em torno de 30 minutos para a faixa etária de zero a seis anos, por meio de observação direta e entrevista, em que 125 itens representados por uma barra que contém as idades em que 25%, 50%, 75% e 90% das crianças estudadas apresentaram as habilidades indicadas. Tem uma sensibilidade de 56% e especificidade de 80%; Indicando reteste após 2 semanas, quando dois domínios avaliados estão na faixa $\leq 75\%$ ou um domínio $\leq 90\%$ e mantendo esse padrão é indicado a aplicação de um teste diagnóstico para avaliação de desenvolvimento (FRANKENBURG, W., *et al.*, 2018).

Na Quadro 1, a seguir, são apresentados alguns dos instrumentos de triagem do desenvolvimento e suas peculiaridades (HALPER, 2015).

Quadro 1 – Instrumentos de triagem do desenvolvimento mais utilizados na prática

Instrumento	Descrição	Faixa etária	Análise	Execução
Denver II	Testa quatro domínios do desenvolvimento (linguagem, social-pessoal, motor fino e motor grosso)	0 a 6 anos	Valor preditivo alto, necessita treinamento adequado	15 a 40 minutos
<i>Parent´s Evaluation of Development Status (PEDS)</i>	Questionário composto por 10 questões realizado com os pais que aborda desenvolvimento e comportamento	0 a 8 anos	Custo muito baixo, não necessita participação da criança, abordagem genérica	10 minutos
<i>Ages and Stages Questinaires (ASQ)</i>	Questionário estruturado aplicado aos cuidadores	4 a 60 meses	Baixo custo, sensibilidade 70 a 90%, especificidade 76 a 91%, mais genérico	10 a 15 minutos
<i>Battele Developmental Inventory Screening Tool</i>	Avalia os domínios motor, linguagem, cognitivo e pessoal-social	0 a 95 meses	Apresenta boas propriedades psicométricas, com alta sensibilidade (75-93%) e especificidade (83-91%), necessita de um tempo longo de treinamento para sua administração	-10 a 15 minutos em menores de 3 anos; - 20-30 minutos maiores de 3 anos
<i>Pediatric Sympton Checklist (PSC)</i>	Questionário específico para disfunção psicossocial utilizado em pré-consultas aos cuidadores	4 a 18 anos	Validado para o português, baixo custo, não há necessidade de participação da criança, resultados inespecíficos	10 a 20 minutos
M-CHAT	Específico para distúrbios do espectro autista	16 a 30 meses	Validado para o português, não há necessidade de participação da criança	10 a 15 minutos
<i>Movement Assessment of Infant (MAI)</i>	Avalia somente o domínio motor	0 a 12 meses	Não validado; exige treinamento específico, completo na avaliação motora	60 minutos
<i>Alberta Infant Motor Scale (AIMS)</i>	Avalia somente o domínio motor	0 a 18 meses	Bastante utilizado para pacientes com paralisia cerebral	20 minutos

Fonte: Halpern (2015).

1.9.2 Escala Bayley

A Escala de Bayley de desenvolvimento de bebês e crianças (*Bayley Scale of Infant and Toddler Development*) é um dos instrumentos de diagnóstico do padrão de desenvolvimento mais completos e mais utilizados no contexto de pesquisas científicas, inclusive a versão Brasileira de sua terceira edição (MADASCHI *et al.*, 2016; WHEELER *et al.*;2020).

Escala idealizada por Nancy Bayley, a partir das bases teóricas do desenvolvimento humano e pesquisas que identificaram comportamentos que caracterizaram o desenvolvimento normal em crianças, teve a sua primeira versão publicada em 1969. Em versões subsequentes em 1993 Bayley II (2ª edição) e, em 2006, Bayley III (3ª edição), foram incorporados novos testes e suprimidos outros, diante do dinamismo das mudanças no contexto do desenvolvimento. Essas atualizações contribuíram para ampliar a faixa etária de cobertura, melhorar o material de estímulo, melhorar a qualidade psicométrica, evidenciadas através de estudos de confiabilidade e validade, melhorar a utilidade clínica das escalas (com a inclusão de estudos de grupos especiais, prematuros, pequenos para idade gestacional, exposição alcoólica pré-natal, transtorno global do desenvolvimento, síndrome de Down, paralisia cerebral, asfixia periparto (WEISS, OAKLAND, AYLWARD, 2010).

A Escala Bayley III permite a avaliação de crianças de 1 a 42 meses de idade em cinco domínios: a) cognitivo; b) motor grosso e motor fino; c) linguagem expressiva e receptiva; d) socioemocional; e) comportamento adaptativo (BAYLEY, 2006). Segundo o manual técnico da Escala Bayley, 3ª edição, as escalas cognitiva, motora e de linguagem são de aplicação direta às crianças de 16 dias a 42 meses de idade e as escalas socioemocional e comportamento adaptativo são questionários respondidos pelos pais ou cuidadores. Além disso, o inventário de observação do comportamento preenchido tanto pelo examinador quanto pelo cuidador, avalia o comportamento durante a situação de teste e incorpora o comportamento da criança em casa, auxiliando na interpretação das escalas. As escalas podem ser aplicadas separadamente em momentos diferentes. Mas, na escala de linguagem, o subteste da comunicação receptiva deve ser aplicado primeiramente ao subteste da comunicação expressiva (BAYLEY, 2018).

Para aplicação das escalas, o ponto de início é definido pela faixa etária e com possibilidade de ajuste, levando em conta o fator prematuridade, utilizando a idade corrigida, que consiste na correção da idade cronológica para a idade esperada para o nascimento a termo (40 semanas subtraídas da Idade gestacional de nascimento e descontadas da idade cronológica).

Existem regras padronizadas para sua aplicação como a de regressão, onde para se considerar o ponto de partida pela faixa etária, a pontuação deve ser igual a um nos três primeiros itens consecutivos, caso um dos itens não pontue e seja igual a zero, volta-se para o ponto inicial da idade anterior. Também se aplica a regra de interrupção, quando em cinco itens consecutivos, obtiver zero na pontuação, interrompe-se a aplicação do teste (BAYLEY, 2018).

A escala cognitiva inclui 91 itens que avaliam o desenvolvimento sensório-motor, exploração e manipulação, relação com objetos, formação de conceitos, memória e atenção.

A escala de linguagem é composta de 49 itens de comunicação receptiva, que avaliam comportamentos pré-verbais, desenvolvimento de vocabulário e compreensão verbal e 48 itens da comunicação expressiva, que avaliam a comunicação pré-verbal (usando gestos), comunicação com vocabulário (com sons e palavras).

A escala motora é subdividida em subteste de motricidade fina com 66 itens, que avaliam habilidades associadas a preensão, integração perceptiva-motora, planejamento motor e velocidade motora que são habilidades manuais funcionais e resposta a informações táteis; e o subteste de motricidade grossa com 72 itens que avaliam o posicionamento estático, movimento dinâmico, correspondendo à locomoção, coordenação, equilíbrio e planejamento motor.

A escala socioemocional é composta por um questionário com 35 itens, com respostas baseadas na frequência do comportamento, como pontuação de um (nunca) a cinco (sempre). Avalia a aquisição de marcos de desenvolvimento sociais e emocionais que devem ser alcançados até certas idades, tais como autorregulação, interesse no mundo, comunicação de necessidades, interação com outros, estabelecimento de relações, utilização das emoções de uma forma interativa e proposital e uso de sinais emocionais ou gestos para resolver problemas.

A escala de comportamento adaptativo avalia o funcionamento das habilidades funcionais diárias de uma criança. É composta por um questionário com 25 itens relacionados a **comunicação** (fala, linguagem, audição e comunicação não verbal); 22 itens sobre **a vida em comunidade** (interesse em atividades fora de casa e reconhecimento de diferentes instalações); 23 itens sobre **função pré-acadêmica** (reconhecimento de letras, contas e desenho de formas simples); 25 itens da **vida doméstica** (ajudar os adultos em tarefas domésticas e cuidar dos pertences pessoais); 24 itens sobre **saúde e segurança** (demonstração de cautela e manter-se afastado do perigo); 22 itens sobre **lazer** (brincar, seguir regras e participação de recreação em casa); 24 itens sobre **autocuidado** (alimentar-se, ir ao banheiro, tomar banho); 25 itens sobre **autodireção** (autocontrole, seguir instruções e fazer escolhas); 24 itens sobre o aspecto **social** (relação interpessoal, uso de boas maneiras, auxílio aos outros e reconhecimento de emoções); 27 itens sobre o aspecto **motor** (locomoção e manipulação do ambiente). As pontuações de um (nunca) a cinco (sempre) são somadas para formar uma pontuação composta adaptativa geral. Uma medida global do desenvolvimento adaptativo da criança com pontuação composta de 100 é considerada na média na categorização de normalidade.

O Bayley III possibilita quatro tipos de pontuações normatizadas: pontuações escalonadas, compostas, classificação em percentis e pontuações de desenvolvimento. As pontuações escalonadas são derivadas das pontuações brutas dos totais dos subtestes e variam de 1-19, com média de 10 e DP de 3. Representam o desempenho de uma criança em um subteste em relação aos seus pares da mesma idade em que: 7=1 DP abaixo da média e 13=1 DP acima média, 4=2 DP abaixo média; e 16= 2 DP acima da média.

As pontuações compostas são derivadas de várias somas das pontuações escalonadas dos subtestes, para uma métrica com média de 100 e DP=15 e variação de 40-160 com 85-115, 1 DP abaixo ou 1 DP acima da média, 70-130, 2 DP abaixo ou acima da média, 55-145, 3 DP abaixo ou acima da média.

As classificações em percentil, indicando a posição do examinado em relação àquela das crianças na amostra padronizada, variam de 1 a 99, sendo que 50 representa a média e a mediana.

As pontuações de desenvolvimento são utilizadas para traçar um gráfico do desenvolvimento da criança ao longo do tempo para cada subteste, variam de 200-800, com média de 500 e DP=100.

Na categorização de desempenho do domínio socioemocional, as pontuações alcançadas são dispostas da seguinte forma: muito superior > 130, superior 120 a 129, média elevada 110 a 119, média 90 a 109, média baixa 80 a 89, limítrofe 70 a 79; e extremamente baixa < 69.

Adaptações são sugeridas ao aplicar as escalas em situações especiais como em crianças com comprometimento visual, auditivo e motor.

A Escala de Bayley III é instrumento para diagnóstico de déficits de desenvolvimento, não é proposto para diagnósticos etiológicos, mas expõe os domínios vulneráveis, facilitando a abordagem investigativa complementar e possibilita o monitoramento sequencial após aplicação de intervenções terapêuticas propostas, através do uso das pontuações de desenvolvimento que auxiliam os profissionais a traçar a evolução da criança ao longo do seu seguimento (BAYLEY, 2018).

1.9.3 Exposição ao Zika vírus no período gestacional e impactos no crescimento e neurodesenvolvimento infantil.

A transmissão vertical do ZIKV, ocasiona graves malformações fetais, com predomínio de anomalias no SNC, mas alguns estudos demonstraram um espectro variável desse impacto, podendo acometer de forma tardia neonatos assintomáticos, ocasionando atrasos de neurodesenvolvimento e no crescimento (VAN DER LINDEN, 2015).

Com o objetivo de identificar respostas, elaboramos uma revisão narrativa da literatura, cuja pergunta norteadora foi: “Quais são os instrumentos utilizados para avaliação e achados do desenvolvimento neurocomportamental das crianças expostas ao ZIKV no período gestacional?”. Para isso, uma estratégia de busca de artigos publicados na língua inglesa, portuguesa e espanhola, considerando o período dos últimos cinco anos até de 2021 foi realizada, utilizando as palavras-chave “*Scale of Infant Development*”, “*Congenital Zika Syndrome*”, “*Zika Virus*”, *Child development*, na base de dados Pubmed/Medline, SciELO e Google Acadêmico, além de uma busca manual nas referências dos estudos selecionados.

Os critérios de inclusão foram estudos com acompanhamento de crianças expostas ao ZIKV na gestação, que analisaram o desenvolvimento neurocomportamental dessas por meio de alguma escala de desenvolvimento.

Foram excluídos relatos de casos, protocolos clínicos e estudos metodológicos focados no desenvolvimento de testes para detecção do ZIKV e mecanismos de transmissão da doença.

Foram encontrados 158 artigos e selecionados 23 estudos e, estão descritos resumidamente em uma tabela contendo os dados de autoria, ano e local, desenho do estudo, número da amostra, faixa etária, método utilizado para avaliação de desenvolvimento e principais resultados.

Destes estudos selecionados enfatizamos os que acompanharam os assintomáticos ao nascer e descreveram seus desfechos de neurodesenvolvimento como no estudo coorte de Mulkey *et al.*, 2020, em que foram avaliados 77 neonatos colombianos, expostos na gestação ao ZIKV e 70 (91%) que ao nascer apresentaram exames de imagem normais (RM e USG) e eram normocefálicos e sem evidência clínica de SCZ. Ao serem avaliados no primeiro ano de vida, demonstraram déficits no neurodesenvolvimento sem redução do perímetro cefálico.

Os achados nesse estudo de Mulkey *et al.* (2020) foram o declínio no domínio da cognição social no Instrumento de avaliação de neurodesenvolvimento WIDEA (*Warner Initial Developmental Evaluation of Adaptive and Functional Skills*) ,ao longo do tempo, indicando um comprometimento do desenvolvimento neurocognitivo e também alterações de neuroimagem pós-natal, inespecíficos de vasculopatia lentículo-estriada (indicando lesão leve dos gânglios da base e tálamos), cistos germinolíticos ou subependimários e cistos do plexo coróide, que estavam presentes em até 37% dos recém-nascidos expostos ao ZIKV no útero, podendo esses serem fatores de risco potenciais para piores resultados encontrados no desenvolvimento neurológico precoce (MULKEY, *et al.*, 2020).

Na pesquisa de Peçanha *et al.* (2020), avaliou-se o neurodesenvolvimento de 84 crianças, expostas ao ZIKV na gestação e assintomáticas ao nascer, aplicando a escala Bayley III em dois momentos. A primeira avaliação (9,7±3,1 meses) detectou em 15 % delas atrasos de -1 DP (leve), sendo 10% no domínio linguagem e 3,5% no domínio motor e 2% de atraso de -2DP (grave). A segunda

avaliação ($15,8 \pm 3,1$ meses) detectou 50% de atraso, 5% domínio cognitivo, 37% no domínio da linguagem, 24% no domínio motor e 9,5% com atraso de -2DP (grave).

Esse estudo demonstra que mesmo os neonatos assintomáticos podem, no seguimento, apresentar desvios da normalidade e que, se não identificados oportunamente, dentro de uma janela terapêutica adequada, podem maximizar suas sequelas (PEÇANHA *et al.*, 2020).

Corroborando com esses achados, o estudo de Faiçal *et al.* (2019), em uma coorte de 29 neonatos normocefálicos de gestantes sintomáticas e positivas ZIKV, seis (20%) dos recém-nascidos tiveram positividade para ZIKV pelo RT-PCR, com média de idade de $18,2 \pm 3,8$ meses e ao serem avaliadas pela escalas de Bayley III; sendo 10 (34%) com atraso em alguns dos domínios: linguagem em 9 (31%), cognitivo em 4 (14%), motor em 1 (3%) e 5 com exame audiológico normal dos 9 com atraso de fala.

Abtibol-Bernardino *et al.* (2020), em uma coorte de 26 crianças não microcefálicas que tiveram exposição intrauterina ao ZIKV RT-PCR+, na idade: $37,8 \pm 3,95$ meses, ao aplicar as escalas de Bayley III, obtiveram resultados de atrasos nos domínios da linguagem: com alteração em 30,7% (8/26). Desses, 87,5% (7/8) teve atraso leve (<-1 e ≥ -2 DP) e 12,5% (1/8) teve atraso grave (<-3 DP); Domínio Motor: 19,2% (5/26). Desses, 80% (4/5) teve atraso leve (<-1 e ≥ -2 SD) e 20% (1/5) teve atraso moderado (<-2 SD e ≥ -3 SD); Domínio Cognitivo: 7,7% (2/26) foram afetados com leve atraso (<-1 e ≥ -2 DP).

Aizawa *et al.*, 2021 coorte de 31 bebês não microcefálicos (expostos no período pré-natal à infecção pelo ZIKV) com idade de ≈ 3 anos apresentaram atrasos a aplicação das escalas de Bayley III em 8 (26%) abaixo da média em pelo menos um domínio, no domínio linguagem atraso 7 (22,6%); moderado em 5 e severo em 2, no domínio cognitivo atraso moderado 1 (3,2%) e no domínio motor atraso abaixo da média 3 (10%).

Andrade *et al.* (2021), em coorte de 96 bebês expostos ao ZIKV durante a gestação sem a SCZ, assintomáticos ao nascer com idade de 12 meses ao aplicar as escalas de Bayley III, 35,4% pontuaram abaixo da faixa normal em pelo menos um domínio; Linguagem atraso 91,2%, receptiva (27,0%) e expressiva (19,8%).

Sobral da Silva *et al.* (2021) em estudo transversal aninhado em uma coorte de 274 crianças, 235 expostas ao ZIKV na gestação sem microcefalia e 39 controles com idade: 6 a 42 meses com aplicação das escalas de Bayley III, obtiveram os seguintes resultados: crianças expostas com anormalidades no exame neurológico clínico, 46,7% (14/30) tinham anormalidades na BSIDIII em algum dos domínios ; Alterações no Bayley foi de 17,8% (33/185) para crianças sem alterações neurológicas; Atraso leve a moderado:- Linguagem: 29/235 (12,3%), Cognitivo: 22/235 (9,4%), Motor: 11/235 (4,7%).

Destacamos também o estudo de García-Boyano (2021), em uma coorte de 21 crianças com infecção congênita pelo ZIKV nascidas no Equador, que avaliou o desenvolvimento pela aplicação do Teste de triagem Haizea-Ilevant. Nesse estudo, todas as crianças que foram submetidas ao Teste de triagem Haizea-Ilevant (15/15) apresentaram atraso no neurodesenvolvimento e no seguimento houve regressão do atraso de desenvolvimento em cinco casos. Dez deles estavam sob programa de intervenção precoce, desde a média de idade de 6,9 meses, demonstrando os benefícios dessa estratégia terapêutica.

Na Tabela 2, a seguir, são apresentados os resultados de estudos que utilizaram escalas para avaliar o neurodesenvolvimento de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação.

Tabela 2 – Estudos que utilizaram escalas para avaliar o neurodesenvolvimento de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação

Autoria/ano	Local	Tipo e período do estudo	Amostra	Grupos	Teste de avaliação do desenvolvimento	Resultados principais
França <i>et al.</i>, 2018	Rio Grande do Norte, Brasil	2017 a 2018	20,5 meses; crianças com SCZ; crianças normais	Grupo A (n=8) com SCZ; Grupo B (n=16) sem SCZ	Escalas de Bayley III	Grupo A: atraso grave no domínio cognitivo (55) e no domínio motor (47). Grupo B: desenvolvimento normal no domínio cognitivo (100±14) e domínio motor (100±12).
Carvalho <i>et al.</i> 2019	Salvador, Bahia, Brasil	Coorte	Crianças com paralisia cerebral relacionada a provável Zika congênita	Idade: ≈1 ano (n=82)	Escalas de Bayley III	Atraso grave desenvolvimento: cognitivo (95,1%), linguagem (97,6%) motor (97,6%)
Einspieler <i>et al.</i>, 2019	Rio de Janeiro e Minas Gerais, Brasil	Coorte; 2016 a 2017	Bebês expostos no pré-natal à doença materna aguda com erupção cutânea no Brasil durante o surto de ZIKV e em controles pareados por idade. Avaliação geral do movimento (AGM) em 9 a 20 semanas de idade pós natal	n=111 35 microcefálicos; 76 sem microcefalia; 56 (PCR Zika+) sem microcefalia	AGM Escalas de Bayley III (aos 12 meses)	35 (100%) dos microcefálicos com alterações neurológicas 17,9% (10/56) resultados adversos: déficit neurológico e Bayley anormal
Faiçal <i>et al.</i>, 2019	Salvador, Bahia, Brasil	Coorte; 2018	Neonatos normocefálicos de gestantes sintomáticas e positivas ZIKV. Seis (20%) dos recém-nascidos tiveram positividade para ZIKV pelo RT-PCR	n=29 Média de idade: 18,2 ±3,8 meses	Escalas de Bayley III	10 (34%) com atraso: linguagem em 9 (31%) cognitivo em 4 (14%) motor em 1 (3%) e 5 com exame audiológico normal dos 9 com atraso de fala

Autoria/ano	Local	Tipo e período do estudo	Amostra	Grupos	Teste de avaliação do desenvolvimento	Resultados principais
Marques et al., 2019	Rio de Janeiro, Brasil	Coorte	Crianças com SCZ Escore aos 6, 12 e 18 meses	n=39 Idade: 6 a 18 meses	<i>Alberta Infant Motor Scale</i> (AIMS) Escalas de Bayley III	Atraso grave na Alberta e progressivo: 6 meses: 9,7 (DP 4,8); 12 meses: 14,1 (DP 11,9) 18 meses: 15,8 (DP 13,8) Atraso grave nas escalas Bayley III paralisia cerebral 35/39 (89,7%)
Nielsen-Saines et al., 2019	Rio de Janeiro, RJ, Brasil	Coorte 2015 a 2016	Nascidos vivos de grávidas sintomáticas que apresentaram erupção cutânea e testaram positivo para ZIKV por RT-PCR	n=216 Idade: 7 e 32 meses	Escalas de Bayley III; <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i> (HINE)	BayleyIII: - 59 (40%) atraso (-1DP-2DP) 41 (28,1%); (<-2DP) 18 (12,3%); - Cognitive (-1DP-2DP) 6(4,1%); (<-2D); 8 (5,5%) - Linguagem (-1DP-2DP): 34 (23,3%); (<-2DP) 17(11,6%) - Motor (-1DP-2DP): 17(11,6%); (<-2DP) 7(4,8%); - 59/146 (40%) apresentavam atraso no desenvolvimento em pelo menos um domínio de Bayley-III
Valdes et al., 2019	Porto Rico	Estudo transversal	Bebês com exposição pré-natal ao ZIKV	n=65 Idade: 3 a 12 meses	Escalas de Mullen de Aprendizado Precoce	Déficits nos escores de linguagem receptiva
Mulkey, et al. 2020	Colômbia, e em Washington, DC	Coorte 2016-2017	Expostos ao zikv na gestação nascidos vivos, tiveram achados cerebrais fetais normais em ressonância magnética e ultrassonografia, foram normocefálicos ao nascer e apresentaram resultados normais de	N= 77- 70(91%) 4- 18 meses	; (WIDEA) e a Escala Motora Infantil alberta (AIMS) em 1 ou 2 pontos de tempo entre 4 e 18 meses de idade	Declínio linear no domínio cognitivo social do WIDEA (P < 0,49).

Autoria/ano	Local	Tipo e período do estudo	Amostra	Grupos	Teste de avaliação do desenvolvimento	Resultados principais
			exame sem evidência clínica de CZS			
Carvalho et al., 2020	Salvador, Bahia, Brasil	Coorte	Crianças com paralisia cerebral associada à Zika congênita	n=69 Idade: 2 anos	HINE Escala de Bayley III	3 (4,3%) crianças não eram microcefálicas Cognitivo (94,2%) Linguagem (95,7%) Motor (95,7%)
Peçanha et al. (2020),	Rio de Janeiro, Brazil	Serie de casos	Crianças expostas zikv pre-natal e assintomaticas ao nascer	N=84 Idade 9-18 meses	Escala de Bayley III	15 % atrasos de -1 DP (leve), e 2% de atraso de -2DP (grave).1ª avaliação A segunda avaliação) detectou 50% de atraso, e 9,5% com atraso de -2DP (grave).
Cranston et al., 2020	Rio de Janeiro, RJ, Brasil	Coorte 2015	Bebês com exposição pré-natal ao ZIKV	n=219 Idade: 6 a 42 meses	Escala de Bayley III	53 (24,2%) apresentavam microcefalia congênita 30/112 (26,8%) pontuaram 1 DP abaixo da média em pelo menos 1 domínio; 10/112 (8,9%) pontuaram 2 DP abaixo da média em pelo menos 1 domínio
Gerzson et al., 2020	Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil	Estudo transversal com grupo controle	2 grupos: crianças não microcefálicas nascidas de mães que tiveram infecção pelo ZIKV durante a gravidez e crianças não microcefálicas sem histórico materno de infecção, pareadas por sexo e idade (grupo controle).	n=37 RN mãe com ZIKV n=17 RN sem Zika Idade: 18-29 meses	Escala de Bayley III	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) típico
Power et al., 2020	Rio de Janeiro, Brasil	Coorte 2015 a 2019	Crianças com exposição pré-natal confirmada por	163 /112 NC	Escala de Bayley III	- 51 (31,3%) microcefalia ao nascimento e 112 eram normocefálicos

Autoria/ano	Local	Tipo e período do estudo	Amostra	Grupos	Teste de avaliação do desenvolvimento	Resultados principais
			RT-PCR e/ou IgM Bayley nos normocefálicos	Idade mediana: 19,6 meses		- Cognitivo: 10,7% (12/112) estavam em risco ou severamente atrasado - Linguagem: 25,9% (29/112) estavam em risco ou severamente atrasadas (ou seja, 1 ou mais DP abaixo da média) - Motor: 19,6%(22/112) estavam em risco ou severamente atrasado
Abtibol-Bernardino et al., 2020	Manaus, Amazonas, Brasil	Coorte	Crianças não microcefálicas que tiveram exposição intrauterina ao ZIKV RT-PCR+	n=26 Idade: 37,8 ± 3,95 meses	Escalas de Bayley III	- Linguagem: com alteração em 30,7% (8/26). Destes, 87,5% (7/8) teve atraso leve (<-1 e ≥ - 2 DP) e 12,5% (1/8) teve atraso grave (<-3 DP); - Motor: 19,2% (5/26) Destes 80% (4/5) teve atraso leve (<-1 e ≥ - 2 SD) e 20% (1/5) teve atraso moderado (<-2 SD e ≥ - 3 SD); - Cognitivo: 7,7% (2/26) foram afetados com leve atraso (<-1 e ≥ - 2 DP).
Wheeler et al., 2020	Recife, Pernambuco, Brasil	Série de casos 2018	Crianças com SCZ	n=121 Idade: ≈2,5 anos	Escalas de Bayley III	99 crianças (81,8%) tiveram microcefalia ao nascimento, 74 (61,2%) das quais foram classificadas como graves. Todos com atraso e (106 [87,6%] a 118 [97,5%]) participantes pontuaram minimamente em pelo menos 1 escala
Aizawa et al., 2021	Rio de Janeiro, RJ, Brasil	Coorte 2015 a 2016	Bebês não microcefálicos (expostos no período pré-natal à infecção pelo ZIKV)	n=31 Idade: ≈3 anos	Escalas de Bayley III	8 (26%) abaixo da média em pelo menos um domínio. - Linguagem atraso 7 (22,6%); moderado em 5 e severo em 2 - Cognitivo atraso moderado 1 (3,2%) - Motor atraso abaixo da média 3 (10%)

Autoria/ano	Local	Tipo e período do estudo	Amostra	Grupos	Teste de avaliação do desenvolvimento	Resultados principais
Andrade et al., 2021	Rio de Janeiro, RJ, Brasil	Coorte 2016 a 2017	Bebês expostos ao ZIKV durante a gestação sem a SCZ, assintomáticos ao nascer	n=96 Idade: 12 meses	Escalas de Bayley III	35,4% pontuaram abaixo da faixa normal em pelo menos um domínio; Linguagem atraso 91,2%, receptiva (27,0%) e expressiva (19,8%)
Coutinho et al., 2021	Ribeiro Preto, São Paulo, Brasil	Coorte 2015 a 2016	Bebês com mães com infecção sintomática pelo ZIKV	n=513 Idade: 3 meses	Escalas de Bayley III	13 (2,5%; IC 95% 1,5-4,3) apresentaram principais sinais SCZ. - A microcefalia ou outras malformações do SNC foram diagnosticadas em 1/4 (25,0%) natimortos e em 19/489 (3,9%; IC95% 2,5-5,9) dos nascidos vivos. - Crianças assintomáticas 16/199 (8%) apresentaram sinais de alerta neurológico.
Gazeta et al., 2021	Jundiaí, São Paulo, Brasil	Coorte 2016 a 2019	Crianças expostas ao ZIKV na gestação e positivas Bayley 2, 4, 6, 12, 24 e 36 meses de idade	n=31 Idade: 3 anos	Escalas de Bayley III	Microcefalia por ZIKV ocorreu em três pacientes (3,6%) Atraso DNPM em nove pacientes (13,2%): atraso cognitivo leve em três pacientes, atraso na fala em três pacientes, transtorno do espectro do autismo em dois pacientes e anormalidades neurológicas graves em um paciente microcefálico
Gonik et al., 2021	Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil	Série de casos	Infecção pelo ZIKV na gestação	n=15 Idade: 1 a 4 anos	Escalas de Bayley III /Escala linguagem	7 (46,7%) apresentaram mau desempenho de linguagem.
López-Medina et al., 2021	Colômbia	Coorte 2016 a 2017	Crianças expostas ao ZIKV na gestação (PCR+) Com exame neurológico normal entre 6 e 12 meses de idade	n=124 Idade: 18 meses	Escalas de Bayley III; Índice de Desenvolvimento Mental (IDM)	1º trimestre: atrasos: Bayley 1/26 (4%); IDM 1/26 (4%); 2º trimestre: Bayley 1/58 (2%); IDM 9/58 (16%); 3º trimestre: Bayley 3/40 (8%); IDM

Autoria/ano	Local	Tipo e período do estudo	Amostra	Grupos	Teste de avaliação do desenvolvimento	Resultados principais
García-Boyano (2021)	Equador	Coorte	Crianças infecção congênita por zikv	N=21 Idade 23,7 meses	Teste de triagem Haizea-llevant	10/40 (25%) 15/15 atraso de desenvolvimento
Sobral da Silva et al., 2021	Recife, Pernambuco, Brasil	Coorte 2017-2020 Estudo transversal aninhado em uma coorte	274 crianças	235 expostas ao ZIKV na gestação sem microcefalia e 39 controles Idade: 6 a 42 meses	Escalas de Bayley III	Crianças expostas com anormalidades no exame neurológico clínico, 46,7% (14/30) tinham anormalidades na BSIDIII em algum dos domínios Alterações no Bayley foi de 17,8% (33/185) para crianças sem alterações neurológicas Atraso leve a moderado: - Linguagem: 29/235 (12,3%) - Cognitivo: 22/235 (9,4%) - Motor: 11/235 (4,7%)

Fonte: autoria própria.

Uma das escalas mais usadas para avaliar o desenvolvimento de crianças nascidas com a SCZ foi a escala de desenvolvimento de Bayley-III (Bayley, 2006), utilizada em 20 dos 23 estudos encontrados. Outras escalas foram aplicadas, em conjunto a escala de Bayley (Escala de Avaliação Geral do Movimento, Escala Motora Infantil de Alberta, Exame neurológico de Hammersmith (Classificação de Função Motora Grossa e Questionário de Neurodesenvolvimento e Exame Neurológico - HINE) ou de forma isolada (Escala de Aprendizagem Precoce de Mullen), WIDEA e Teste de triagem Haizea-Ilevant. Estes achados demonstram a supremacia do uso da escala de Bayley III na avaliação do desenvolvimento infantil em crianças com exposição pré-natal ao ZIKV.

Os estudos analisados nesta revisão narrativa sobre neurodesenvolvimento de crianças expostas verticalmente ao ZIKV mostram uma ampla variação nos resultados das avaliações em diferentes domínios; Parte dessas variações podem ser explicadas pelo perfil da casuística analisada, com inclusão ou não de crianças com microcefalia e pelo tempo de acompanhamento. Ressalta-se, porém, que mesmo no grupo de crianças sem evidências de alterações anatômicas da SCZ ao nascer, uma parcela significativa apresenta algum tipo de atraso do neurodesenvolvimento (FAIÇAL *et al.*, 2019, PEÇANHA *et al.* 2020; ABTIBOL-BERNARDINO *et al.*, 2020; AIZAWA *et al.*, 2021; ANDRADE *et al.*, 2021; SOBRAL DA SILVA *et al.*, 2021).

Ainda não são bem conhecidas as repercussões da infecção congênita pelo ZIKV após o período neonatal das crianças assintomáticas ao nascer. Na ausência de seguimento adequado, crianças com alterações leves/moderadas de desenvolvimento poderiam não ser diagnosticadas em fase precoce, acarretando danos permanentes. Até o momento são escassas as avaliações sobre o crescimento e desenvolvimento de crianças expostas verticalmente ao ZIKV, na Região Centro-Oeste do Brasil. Haveria diversidade regional? Quais os fatores perinatais e pós-natais que contribuiriam para um pior desfecho? O presente estudo visa avaliar o crescimento e desenvolvimento de crianças potencialmente expostas ao ZIKV durante a gestação, em Goiás.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar aspectos epidemiológicos e clínicos do crescimento e de desenvolvimento neurocomportamental de crianças potencialmente expostas ao ZIKV no período gestacional.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever características físicas, funcionais e de crescimento e desenvolvimento perinatais e pós-natais, em neonatos e lactentes potencialmente expostos na gestação ao ZIKV, elaborando um primeiro artigo original.
- Estimar a prevalência de atrasos nos domínios cognitivos, motor, linguagem, socioemocional e comportamento adaptativo por meio da escala Bayley III em crianças menores de 42 meses, potencialmente expostas ao ZIKV, durante a gestação, elaborando um segundo artigo original.
- Identificar potenciais fatores de risco para os desfechos clínicos de atrasos de crescimento e desenvolvimento nessas crianças;
- Contribuir para estimativas de risco de Síndrome Congênita de Zika, em crianças cujas mães tiveram infecção sintomática e laboratorialmente confirmada pelo ZIKV, durante a gestação, por meio de estudo de meta-análise de dados individuais (submetido a The Lancet Regional Health- em anexo).

3 MÉTODOS

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Aspectos epidemiológicos, clínicos, virológicos e imunológicos da infecção pelo Zika vírus em Goiás”. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG (CAAES: 64534017.7.0000.5083; 64534017730015080) (Anexo 1) e seguiu as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução do Conselho Nacional de Saúde n. 466, de 12 de dezembro de 2012). Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para todas as mães e/ou para os responsáveis legais das crianças. Foi garantido o sigilo e assegurada a confidencialidade dos participantes envolvidos na pesquisa, bem como de informações e resultados obtidos.

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma coorte ambidirecional de crianças potencialmente expostas ao ZIKV durante a gestação, entre 2016 e 2019, em Goiás. O estudo foi conduzido no Hospital Estadual Materno Infantil- Dr. Jurandir do Nascimento de Goiás (HMI/SES-GO) e no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG), localizados em Goiânia, Goiás.

Foram convidados para participar da coorte:

- a) Filhos de gestantes com doença exantemática sugestiva de infecção pelo ZIKV, entre 2016 e 2019. As gestantes foram identificadas durante atendimento de rotina ou urgência no Hospital Materno Infantil da SES de Goiás, bem como a partir de casos notificados de gestantes com exantema, no Sistema de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Goiânia (SMS-Goiânia) e da SES-GO.
- b) Crianças com malformações congênitas possivelmente pelo ZIKV, nascidas entre 2016 e 2019, na região metropolitana de Goiânia e atendidas no HMI/SES-GO. Foram incluídas, também, crianças identificadas com microcefalia ao nascer, em consonância com as normativas do Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP).

O recrutamento dos participantes teve início em março de 2017, sendo incluídas crianças nascidas entre 2016 e 2019, desde que preenchessem os critérios de inclusão mencionados acima.

3.2 COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Utilizamos questionários estruturados para coleta de dados das gestantes e das crianças, desenvolvidos pelo Grupo de Pesquisa da Epidemia de Microcefalia (MERG). Optamos por utilizar questionários harmonizados com MERG e outros grupos de pesquisa sobre infecção pelo ZIKV (ZikaPlan e Coortes Brasil) com intuito de permitir análises comparativas de dados.

Na avaliação inicial foram coletados dados sociodemográficos das mães (idade, cor, escolaridade, renda familiar, condições de moradia hábitos de vida); história reprodutiva (gestações prévias e desfechos); história da gestação da criança incluída na coorte (intercorrências durante a gestação, data e tipo de parto). No caso das mães com antecedentes de exantema, foi investigado a idade gestacional quando do exantema e a presença de outras manifestações clínicas concomitantes.

As crianças foram atendidas no HMI da SES/GO, no Centro de Referência de Oftalmologia (CEROF) e no Hospital das Clínicas da UFG. Elas foram avaliadas por especialistas da equipe de pesquisa (pediatras, oftalmologistas, neurologistas e fonoaudiólogos), seguindo protocolos padronizados para avaliações clínicas e para exames complementares. O questionário abrangia perguntas sobre as condições de nascimento, hábitos alimentares e sintomas clínicos das crianças. Foram aferidos parâmetros antropométricos (peso, estatura, perímetro cefálico, prega cutânea e circunferência do braço), reflexos, tônus, presença de dismorfias e déficit motor.

3.2.1 Avaliação clínica

O peso foi aferido em uma balança digital de precisão, calibrada, tipo plataforma e pediátrica. O comprimento da criança foi medido através de um estadiômetro horizontal e do perímetro cefálico através de uma fita inelástica medida na altura dos arcos supraorbitais anteriormente e na maior proeminência do osso occipital posteriormente. Microcefalia foi definida como perímetro

cefálico menor que menos dois desvios-padrões (< -2 DP) abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional, de acordo com o *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st)* (<https://intergrowth21.tghn.org/>)

Utilizamos o aplicativo *WHO Anthro*, desenvolvido pela OMS para facilitar a aplicação das curvas de referência de crescimento das crianças menores de 5 anos, que tiveram pelo menos duas avaliações (*WHO AnthroPlus Software*, versão 3.2.2, 2011; disponível em: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/software>).

3.2.2 Avaliação de respostas aos estímulos visuais e auditivos (triagem e exames complementares)

Foram realizados Teste de Emissões Otoacústicas e BERA (Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico), testes de acuidade visual, fundoscopia e retinografia.

3.2.3 Avaliação de desenvolvimento neurocomportamental

Foi realizada a aplicação da Escala Bayley III (Bayley, 2006, versão com estudos de evidência de validade para o contexto brasileiro). As crianças foram avaliadas por uma única avaliadora, com treinamento específico (Anexo 2) para aplicação dessas escalas (Bayley III, N 2006).

A escala Bayley III abrange cinco domínios (Anexo 3): a) cognitivo; b) linguagem com subtestes para linguagem receptiva e expressiva; c) motor com subtestes para motor grosso e fino; d) socioemocional, e) comportamento adaptativo. Os três primeiros (cognitivo, linguagem e motor) são avaliados por meio de testes diretamente direcionados para as crianças, Avaliações dos domínios socioemocionais e comportamento adaptativo são realizadas por meio de questionários respondidos pelos pais ou cuidadores. A escala Bayley III pode ser utilizada a partir de 16 dias até 42 meses de idade. Os itens para início da aplicação dos testes são definidos pela faixa etária.

A escala cognitiva avalia como a criança pensa, reage e aprende sobre o mundo ao seu redor é composta por 91 itens. A Escala de linguagem é subdividida em duas subescalas: linguagem receptiva determina como as

crianças reorganizam sons e como entende fala e direciona palavras composta de 49 itens e linguagem expressiva que determina como a criança se comunica usando gestos e palavras compostas por 48

A Escala motora subdividida em duas: a) motora grossa que determina como a criança movimenta seu corpo em relação a gravidade (composta por 72 itens) e a escala motora fina que determina como a criança usa suas mãos e dedos para fazer algo (composta por 66 itens).

O Bayley III possibilita quatro tipos de pontuações normatizadas: pontuações escalonadas, compostas, classificação em percentis e pontuações de desenvolvimento.

As pontuações compostas são derivadas de várias somas das pontuações escalonadas dos subtestes, para uma métrica com média de 100 e DP=15 e variação de 40-160 com 85-115, 1 DP abaixo ou 1 DP acima da média, 70-130, 2 DP abaixo ou acima da média, 55-145, 3 DP abaixo ou acima da média.

As classificações em percentil, indicando a posição do examinado em relação àquela das crianças na amostra padronizada, variam de 1 a 99, sendo que 50 representa a média e a mediana.

As pontuações de desenvolvimento são utilizadas para traçar um gráfico do desenvolvimento da criança ao longo do tempo para cada subteste, variam de 200-800, com média de 500 e DP=100.

Na categorização de desempenho do domínio socioemocional, as pontuações alcançadas são dispostas da seguinte forma: muito superior > 130, superior 120 a 129, média elevada 110 a 119, média 90 a 109, média baixa 80 a 89, limítrofe 70 a 79 e extremamente baixa < 69.

Adaptações sugeridas foram utilizadas ao aplicar as escalas em situações especiais como em crianças com comprometimento visual, auditivo e motor.

3.3 EXAMES LABORATORIAIS

Para as gestantes com doença exantemática aguda foram realizados testes moleculares (RT-PCR em tempo real) para ZIKV, DENV e CHIKV, em amostras de sangue e/ou urina. Esses exames foram realizados no Laboratório Central de Saúde Pública “Dr. Giovanni Cysneiros” (LACEN-GO) da SES-GO e no Laboratório de Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública

(IPTSP) da UFG. Testes moleculares para diagnóstico de infecção pelo ZIKV devem ser feitos preferencialmente até o 5º dia em amostras de sangue e até o 14º após o início dos sintomas, em amostras de urina.

Testes sorológicos para detecção de anticorpos IgM para ZIKV e DENV por ensaio imunoenzimático (ELISA) foram realizados após o 7º dia de início dos sintomas. Amostras de sangue também foram testadas para detecção de anticorpos IgG para ZIKV e DENV. Na dependência dos resultados sorológicos para DENV e ZIKV, foram realizados testes de neutralização por redução de placas (PRNT₉₀). Os testes de PRNT₉₀ foram realizados na Faculdade de Farmácia da UFG e no Laboratório de Virologia e Terapia Experimental (LaVITE) do Instituto "Aggeu Magalhães" da Fundação Oswaldo Cruz, Pernambuco. Resultados de exames sorológicos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis, herpes e HIV foram extraídos dos prontuários das gestantes e das crianças.

3.4 EXAMES DE IMAGENS

Foram obtidos os resultados de ultrassonografias obstétricas realizadas durante a rotina do pré-natal, bem como US transfontanela e tomografia de crânio das crianças, quando havia indicação clínica.

3.5 DEFINIÇÕES

- 1) **Exposição gestacional ao ZIKV** – Crianças cujas mães tiveram diagnóstico laboratorial da infecção por testes moleculares (RT-PCR detectado), em pelo menos uma amostra de sangue e/ou urina, durante a gestação.
- 2) **Possível exposição gestacional ao ZIKV** – Crianças cujas mães tiveram quadro exantemático e presença de anticorpos IgM anti-ZIKV, em pelo menos uma amostra de sangue, durante a gestação.
- 3) **Exposição Indeterminada** – Crianças cujas mães tiveram quadro exantemático durante a gestação e os exames laboratoriais não foram suficientes para se chegar a um diagnóstico etiológico. Essas crianças foram excluídas das análises. Também foram excluídas as crianças cujas

mães tiveram confirmação laboratorial de dengue (por testes moleculares ou sorológicos), durante a gestação.

3.6 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram armazenados e gerenciados na plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap), disponibilizada pela UFG.

Inicialmente, procedeu-se a análise descritiva e exploratória dos dados. Foram realizadas análises descritivas do perfil sociodemográfico (idade, escolaridade, local de residência, estado civil, renda) e antecedentes obstétricos (número de gestações prévias, desfechos, intercorrências) das gestantes. Também foram analisadas as características das crianças tais como: idade gestacional, tipo de parto, apgar, intercorrências clínicas ao nascimento e no seguimento.

Essas variáveis foram apresentadas na forma de números absolutos e relativos para variáveis categóricas e mediana e intervalos interquartílicos ou média e DP para variáveis contínuas.

As variáveis independentes consideradas neste estudo foram medidas de peso, comprimento corporal, perímetro cefálico, prega tricípital e circunferência do braço, que são marcadores de crescimento infantil além do desempenho composto, escalonado e de percentil do desenvolvimento cognitivo, motor, linguagem, socioemocional e comportamento adaptativo global.

A análise estatística dessas variáveis baseou-se na descrição da frequência e porcentagem e comparações pelo Teste de Fisher e Teste Qui-quadrado quando pertinentes, utilizando-se o *software* SPSS® versão 25.0 para Windows® (IBM, Armonk, NY, EUA), com o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS - PUBLICAÇÕES

Artigo 1

Título: Características clínicas e epidemiológicas de uma coorte ambidirecional de crianças potencialmente expostas ao Zika vírus na gestação, em Goiás

Autores: Maria Barbara Franco Gomes, Luiza Emylce Pela Rosado, Paulo Sérgio Sucasas da Costa, Waldemar Naves do Amaral, Talita Toledo Lima , Marcos Ávila, Melissa Avelino, Maria das Graças Brasil, Ana Laura Sene Amâncio Zara, Fabiola Souza Fiaccadori, Valeria Christina de Resende Ferez Marília Dalva Turchi.

Artigo em fase final de preparação para ser submetido à revista *Paediatrics and International Child Health*, Fator de Impacto 1,99.

Artigo 2

Título: Neurological and neurodevelopmental assessment of symptomatic and asymptomatic children vertically exposed to zika virus infection

Autores: Maria Bárbara Franco Gomes, Celina Maria Turchi Martelli, Waldemar Naves do Amaral, Ana Laura Sene Amâncio Zara, Paulo Sérgio Sucasas da Costa, Talita Toledo Lima , Marcos Ávila, Melissa Avelino, Maria das Graças Brasil, Marília Dalva Turchi.

Artigo submetido à revista *The Journal of Developmental and Behavior Pediatrics*, Fator de Impacto 2,22. B1

4.1 ARTIGO 1

Características clínicas e epidemiológicas de uma coorte ambidirecional de crianças potencialmente expostas ao Zika vírus na gestação, em Goiás

Resumo

A infecção pelo ZIKV é listada como agravo emergente prioritário da OMS. A presença do ZIKV nessa lista e nível de prioridade é decorrente do seu potencial para causar infecções congênitas graves. Apesar dos grandes avanços no conhecimento da infecção pelo ZIKV, ainda existem inúmeras lacunas relacionadas a aspectos clínicos, fisiopatológicos e epidemiológicos. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e epidemiológicas de uma coorte de 111 crianças cujas mães foram potencialmente expostas ao ZIKV durante o período gestacional, no Estado de Goiás, no período de 2016 a 2020. Destes foram acompanhadas 86 crianças, 58 de mães com exames positivos para ZIKV pré-natal e outras 14 com dismorfias sugestivas de Síndrome Congênita de Zika (SCZ), cinco delas com mães com exames sorológicos positivos para ZIKV. O risco absoluto de microcefalia entre crianças cujas mães foram confirmadas e suspeitas com ZIKV foi de 5,4%, com 19% de prematuridade. A proporção de microcefalia ao nascer entre as confirmadamente expostas em útero ao ZIKV foi de 6,0%, 1,9% de microcefalia pós-natal, e um total de 15,5% de filhos de gestantes suspeitas ou confirmadas da exposição ao ZIKV apresentaram alguma dismorfia relacionada à SCZ. As alterações oftalmológicas, auditivas e neurológicas estavam presentes em conjunto ou isoladas. As crianças sintomáticas e assintomáticas ao nascer devem ser acompanhadas por equipes especializadas visto que o seguimento com intervenções apropriadas pode minimizar sequelas e corrigir desvios da normalidade.

Palavras-chave: Síndrome Congênita de Zika; Infecção por Zika Vírus; Microcefalia.

Abstract

ZIKV infection is part of the WHO's list of priority emerging diseases. The presence of ZIKV in this list is due to its potential to cause severe congenital infections. Despite the great advances in the knowledge of ZIKV infection, there are still numerous gaps related to clinical, pathophysiological, and epidemiological aspects. The aim of this study was to describe the clinical and epidemiological characteristics of a cohort of 111 children whose mothers were potentially exposed to ZIKV during the gestational period, in the State of Goiás, from 2016 to 2020. Of these, 86 children were followed, 58 from mothers with positive tests for prenatal ZIKV and 14 children with dysmorphias suggestive of Congenital Zika Syndrome (CZS), five of them with mothers with hive-positive tests for ZIKV. The absolute risk of microcephaly among children whose mothers were confirmed and suspected with ZIKV was 5.4%, with 19% prematurity. The proportion of microcephaly at birth among those confirmed to be exposed in utero to ZIKV was 6.0%, 1.9% of postnatal microcephaly, and 15.5% of children of pregnant women suspected or confirmed from ZIKV exposure had some CZS-related dysmorphia. Ophthalmologic, auditory, and neurological alterations were present together or isolated. Symptomatic and asymptomatic children at birth should be accompanied by specialized teams since follow-up with appropriate interventions can minimize sequelae and correct deviations from normality.

Keywords: *Congenital Zika Syndrome; Zika Virus Infection; Microcephaly.*

Introdução

Devido seu potencial para causar infecções congênicas graves, além do risco de disseminação em locais com altas taxas de infestação vetorial e densamente povoadas, a infecção pelo Zika vírus (ZIKV) faz parte da lista de agravos emergentes prioritários da Organização Mundial da Saúde (OMS); A dificuldade do seu diagnóstico acurado a inexistência de terapêutica medicamentosa específica e vacinas eficazes, mantém seu status de importante agente causador de risco para a saúde pública mundial¹ e alvo de estudos científicos mesmo em período pós pandêmico.

O ZIKV pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, isolado pela primeira vez, na floresta de Zika, em Uganda.² Foi descrito inicialmente como

agente etiológico de doença exantemática febril leve, em casos isolados na Nigéria e na Tanzânia, no início dos anos 50.³ A partir de 2007, foi detectado o primeiro surto epidêmico da infecção pelo ZIKV na Ilha de Yap, na Micronésia, com estimativa de 73% da população, com mais de 3 anos, infectada,⁴ pela cepa asiática do ZIKV.⁵ Entre 2013 e 2014, um novo surto, com proporções ainda maiores, atingiu a Polinésia Francesa, com registro de mais 30 mil casos, seguido por um aumento de casos de Síndrome de Guillain-Barré na região.^{6,7}

No Brasil, casos autóctones de infecção pelo ZIKV foram confirmados a partir de abril de 2015, no Nordeste,⁸⁻¹⁰ sinalizando às autoridades sanitárias nacionais e mundiais evidências do seu potencial teratogênico.¹¹⁻¹⁴ Essas alterações congênitas graves incluíam anormalidade importante do sistema nervoso central (microcefalia, calcificações, ventriculomegalia, hipoplasia do vérmis cerebelar, agenesia do corpo caloso), também restrição do crescimento fetal e artrogripose.¹⁵⁻²⁰

Apesar das alterações fenotípicas evidentes da síndrome congênita de Zika (SCZ), os conceptos de gestantes expostas ao ZIKV, mesmo assintomáticos ao nascer foram identificados com atrasos de desenvolvimento em pelo menos um dos domínios, variando de 15% a 34%, com piores resultados após o primeiro ano de vida em alguns estudos.²¹⁻²⁷

Diante de novos surtos de ZIKV, o conhecimento da evolução clínica, aspectos perinatais das crianças expostas à infecção pelo ZIKV, durante o período gestacional, auxiliará as equipes de saúde no manejo assertivo desses casos.²⁸

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas (antropométricas, perinatais, exames) e epidemiológicas de crianças cujas mães foram potencialmente expostas ao ZIKV durante o período gestacional no Estado de Goiás.

Metodologia

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Aspectos epidemiológicos, clínicos, virológicos e imunológicos da infecção pelo Zika vírus em Goiás”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG (CAAES: 64534017.7.0000.5083; 64534017730015080), em consonância com Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012.²⁹

Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para todas as mães e/ou para os responsáveis legais das crianças. Foi garantido o sigilo e assegurada a confidencialidade dos participantes envolvidos na pesquisa, bem como de informações e resultados obtidos.

Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte ambidirecional de crianças potencialmente expostas ao ZIKV durante a gestação, entre 2016 e 2019, em Goiás. O estudo foi conduzido no Hospital Estadual Materno Infantil Dr. Jurandir do Nascimento de Goiás” (HMI/SES-GO) e no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG), localizados em Goiânia, Goiás.

Foram convidados para participar da coorte:

- c) Filhos de gestantes com doença exantemática sugestiva de infecção pelo ZIKV na gestação, entre 2016 e 2019. As gestantes foram identificadas durante atendimento de rotina ou urgência no HMI/SES-GO, bem como a partir de casos notificados de gestantes com exantema no Sistema de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Goiânia (SMS) e da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO).
- d) Crianças com malformações congênitas possivelmente pelo ZIKV, nascidas entre 2016 e 2019, na Região Metropolitana de Goiânia e atendidas no HMI/SES-GO. Foram incluídas, também, crianças identificadas com microcefalia ao nascer, em consonância com as normativas do Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP).

O recrutamento das participantes teve início em março de 2017, sendo incluídas crianças nascidas entre 2016 e 2019, desde que preenchessem os critérios de inclusão mencionados acima.

Coleta de dados e instrumentos utilizados

Foram utilizados questionários estruturados para coleta de dados das gestantes e das crianças, desenvolvidos pelo grupo de Pesquisa da Epidemia de Microcefalia (MERG). Optamos por utilizar questionários harmonizados com MERG e outros grupos de pesquisa sobre infecção pelo ZIKV (ZikaPlan e Coortes Brasil) com intuito de permitir análises comparativas de dados.

Na avaliação inicial foram coletados dados sociodemográficos das mães (idade, cor, escolaridade, renda familiar, condições de moradia hábitos de vida); história reprodutiva (gestações prévias e desfechos); história da gestação da criança incluída na coorte (intercorrências durante a gestação, data e tipo de parto). No caso das mães com antecedentes de exantema, foi investigada a idade gestacional quando do exantema e a presença de outras manifestações clínicas concomitantes.

As crianças foram atendidas no HMI-SES/GO, no Centro de Referência de Oftalmologia (CEROF) e no HC-UFG. Elas foram avaliadas por especialistas da equipe de pesquisa (pediatras, oftalmologistas, neurologistas e fonoaudiólogos), seguindo protocolos padronizados para avaliações clínicas e para exames complementares. O questionário abrangia perguntas sobre as condições de nascimento, hábitos alimentares e sintomas clínicos das crianças. Foram aferidos parâmetros antropométricos (peso, estatura, perímetro cefálico, prega cutânea e circunferência do braço), reflexos, tônus, presença de dismorfias e déficit motor.

Avaliação clínica

O peso foi aferido em uma balança digital de precisão, calibrada, tipo plataforma e pediátrica. O comprimento da criança foi medido com o uso de um estadiômetro horizontal. O perímetro cefálico foi aferido utilizando-se uma fita inelástica medida na altura dos arcos supraorbitais anteriormente e na maior proeminência do osso occipital posteriormente. A microcefalia foi definida como perímetro cefálico menor que menos dois (-2) desvios-padrões abaixo da média, específico para o sexo e idade gestacional. Neonatos pequenos para idade gestacional foram definidos com escore Z de peso de nascimento menor que 1,28 de acordo com os critérios do *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st)*.³⁰

Utilizamos o aplicativo WHO Anthro, desenvolvido pela OMS para facilitar a aplicação das curvas de referência de crescimento das crianças menores de 5 anos, que tiveram pelo menos duas avaliações pediátricas (*WHO AnthroPlus Software*, versão 3.2.2, 2011; <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/software>).³¹

Avaliação de respostas aos estímulos visuais e auditivos (triagem e exames complementares)

Foram realizados Teste de Emissões Otoacústicas e BERA (Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico, testes de acuidade visual, fundoscopia e retinografia.

Exames laboratoriais

Para as gestantes com doença exantemática aguda foram realizados testes moleculares (RT-PCR) para ZIKV, DENV e CHIKV, em amostras de sangue e/ou urina. Esses exames foram realizados no Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (Lacen-GO) da SES-GO e no Laboratório de Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da UFG. Testes moleculares para diagnóstico de infecção pelo ZIKV devem ser feitos preferencialmente até o 5º dia em amostras de sangue e até o 14º após o início dos sintomas, em amostras de urina.

Testes sorológicos para detecção de anticorpos IgM para ZIKV e DENV por ensaio imunoenzimático (ELISA) foram realizados após o 7º dia de início dos sintomas. Amostras de sangue também foram testadas para detecção de anticorpos IgG para ZIKV e DENV. Na dependência dos resultados sorológicos para DENV e ZIKV, foram realizados testes de neutralização por redução de placas (PRNT₉₀). Os testes de PRNT foram realizados na Faculdade de Farmácia da UFG e no Laboratório de Virologia e Terapia Experimental (LaVITE) do Instituto “Aggeu Magalhães” da Fundação Oswaldo Cruz, Pernambuco. Resultados de exames sorológicos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis, herpes e HIV foram extraídos dos prontuários das gestantes e das crianças.

Exames de imagens

Foram obtidos os resultados de ultrassonografias obstétricas realizadas durante a rotina do pré-natal, bem como ultrassonografia transfontanela e tomografia de crânio das crianças, quando havia indicação clínica.

Definições:

Exposição gestacional ao ZIKV: crianças cujas mães tiveram diagnóstico laboratorial da infecção por testes moleculares (RT-PCR detectado), em pelo menos uma amostra de sangue e/ou urina, durante a gestação.

a) Possível exposição gestacional ao ZIKV: crianças cujas mães tiveram quadro exantemático e presença de anticorpos IgM anti-ZIKV, pelo menos em uma amostra de sangue, durante a gestação.

b) Exposição indeterminada: crianças cujas mães tiveram quadro exantemático durante a gestação e os exames laboratoriais não foram suficientes para se chegar a um diagnóstico etiológico. Essas crianças foram excluídas das análises. Também foram excluídas as crianças cujas mães tiveram confirmação laboratorial de dengue (por testes moleculares ou sorológicos), durante a gestação.

Processamento e análise dos dados

Os dados coletados foram armazenados e gerenciados na plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*), disponibilizada pela UFG. Inicialmente procedeu-se a análise exploratória dos dados. Em seguida, foram realizadas análise descritivas do perfil sociodemográfico (idade, escolaridade, local de residência, estado civil, renda) e antecedentes obstétricos (número de gestações prévias, desfechos, intercorrências) das gestantes. Também foram analisadas as características das crianças tais como: idade gestacional, tipo de parto, apgar, intercorrências clínicas ao nascimento e no seguimento.

As variáveis categóricas foram apresentadas na forma de números absolutos e relativos. As variáveis numéricas foram descritas por meio da mediana e intervalos interquartílicos (IIQ) ou da média e desvio-padrão (DP). As variáveis independentes deste estudo foram medidas de peso, comprimento corporal, perímetro cefálico, prega tricípital e circunferência do braço, que são marcadores de crescimento infantil além do desempenho composto, escalonado e de percentil do desenvolvimento cognitivo, motor, linguagem, socioemocional e comportamento adaptativo global.

O risco absoluto de microcefalia foi estimado considerando o número de casos de microcefalia dividido pelo número de gestantes com exantema,

confirmadas ou suspeitas com ZIKV, multiplicado por 100. A proporção de microcefalia ao nascer foi calculada pela divisão do número de crianças com microcefalia entre aquelas confirmadamente expostas em útero ao ZIKV, multiplicado por 100.

A análise estatística foi realizada no *software* SPSS®, versão 25.0 para Windows® (IBM®, Armonk, NY, EUA) com o nível de significância de 5%.

Resultados

Nesta coorte, 111 crianças foram recrutadas, 93 cujas mães apresentaram doença exantemática na gestação (3 gemelares) e 18 (1 trigemelar) por suspeita clínica ou exame de imagem alterado pós nascimento.

Foram acompanhadas com pelo menos uma consulta pediátrica 72 crianças de gestantes exantemáticas, sendo 51 de mães com PCR detectável para ZIKV e destas três com microcefalia ao nascer, sete mães com PRNT₉₀ reagente para ZIKV, 14 sem confirmação laboratorial para ZIKV, dentre elas, oito com exames reagentes para DENV.

Foram seguidas 14 crianças com suspeita clínica ou de imagem, sendo 5 cujas mães apresentaram exames sorológicos reagentes para ZIKV (três PRNT₉₀ e duas IgM) e nove mães sem confirmação laboratorial para ZIKV, com 10 microcefalias neonatais (Figura 1).

(Figura 1)

Quanto às características das gestantes, a média de idade foi 26,7 anos (DP= ± 6,3); 85,1% (57/67) com escolaridade acima de 9 anos, 56,7% (38/67) pardas, 56,1% (32/57) com renda acima de 2 salários-mínimos, 89,6% (60/67) residentes em Goiânia ou na Região Metropolitana. (Tabela 1).

(Tabela 1)

Sobre os antecedentes gestacionais, 47,8% (32/67) eram primigestas e 5,9% (4/67) com gestação múltipla. A maioria com o relato de exantema na gestação (95,5%; 64/67); com início dos primeiros sintomas no 1º trimestre em 37,5% (24/64), no 2º trimestre em 34,4% (22/64) e no 3º trimestre em 28,1%

(18/64) das gestantes. O tabagismo foi relatado por 1,5% das gestantes (1/67). A anemia foi a intercorrência gestacional mais frequente (46,5%; 20/43) e a cesariana como via de parto predominante (74,6%; 50/67) (Tabela 2).

(Tabela 2)

Entre os neonatos das gestantes ZIKV confirmadas, 54,9% (28/51) eram do sexo masculino; 17,6% (9/51) prematuros (idade gestacional <37 semanas), peso ao nascer com mediana 3.180 gramas (IIQ: 2.825–3.490), escore Z peso/estatura +0,10 (IIQ:-0,79 - +0,51), escore Z estatura/idade +0,21 (-0,73 - +1,02), escore Z perímetro cefálico/idade +0,51 (IIQ: +0,03 - +1,21). A prevalência de microcefalia ao nascer neste grupo foi de 6% (3/50), com relato materno de início de sintomas no 12^o, 16^o e 38^o semanas de gestação. Dessas três crianças com microcefalia neonatal, duas evoluíram para parâmetros dentro da normalidade nas avaliações subsequentes.

Entre os filhos do grupo das gestantes confirmadas ou suspeitas para infecção pelo ZIKV, 15,5% (9/58) apresentaram algum sinal ou sintoma sugestivo de SCZ. Nos três casos com microcefalias ao nascimento, as alterações de imagem características foram calcificação, atrofia cortical e ventriculomegalia e estavam presentes em duas que realizaram o exame.

No aspecto de intercorrências perinatais, das 10 crianças que precisaram de oxigênio e de suporte ventilatório (CPAP, pressão positiva contínua de vias aéreas) nove eram prematuros.

Dos 16 prematuros do estudo, 9 eram filhos de gestante confirmadas para infecção de ZIKV com 2 muito pré-termos (gemelares) e 7 prematuros tardios, 1 com microcefalia ao nascer. Dos filhos de gestantes com provável Zika 2 eram prematuros tardios e os outros 5 prematuros tardios restantes, entre as crianças com suspeita clínica ou imagem, sendo assim 6 prematuros apresentaram malformações compatíveis com SCZ. A proporção de prematuros foi de 19% (11/58) entre os filhos de gestantes confirmadas e prováveis de infecção pelo ZIKV.

No seguimento, entre as gestantes confirmadas com ZIKV, o aleitamento exclusivo ocorreu em 46,9% (23/49) dos casos; e 35,7% (5/14) no grupo de crianças com alterações clínicas ou de imagem.

Quanto ao estado nutricional, identificamos 5,5% (4/72) casos com desnutrição e 4,1% (3/72) de obesos, com recuperação do quadro de obesidade no seguimento.

Nas avaliações subsequentes, foram identificados 2 novos casos de microcefalias no pós-natal, um deles era filho de mãe confirmada com ZIKV, sem dismorfias ao nascer, e o outro filho de mãe com provável Zika.

Nas crianças que realizaram BERA, o déficit auditivo foi identificado em 1/4 das crianças do grupo com sintomas sugestivos de SCZ.

Dismorfias e outras alterações de imagem estavam presentes em 23 neonatos, sendo oito no grupo das gestantes confirmadas com ZIKV, um no grupo de ZIKV provável e 14 no grupo das crianças com suspeita clínica ou de imagem (Tabela 3).

(Tabela 3)

No grupo das gestantes confirmadas com ZIKV, uma criança apresentou comprometimento mais grave, com desproporção crânio facial, mãos em contratura, excessos de pele, alterações neurológicas – crise convulsiva, déficit motor, alteração de tônus e visual, de nível de consciência, alterações ortopédica e oftalmológica (Tabela 3).

Das 14 crianças do grupo suspeita clínica ou de imagem, todas apresentaram algum tipo de dismorfia, 10/14 microcefalia e desproporção crânio facial, 3/14 protuberância occipital exacerbada, 6/14 suturas palpáveis e cavalgadas 5/14 excessos de pele, 4/14 pálpebra superior edemaciada, 5/14 cílios longos, 3/14 epicanto, 3/14 microftalmia, 2/14 nistagmo, 5/14 retrognatia, 3/14 mãos em contratura, 3/14 artrogripose e pé torto congênito, 2/14 luxações congênitas do quadril e 10/14 com alterações neurológicas (10 déficit motor e alteração de tônus, 9 alterações visuais, auditivas e nível de consciência, 1 crise convulsiva e 6 alterações ortopédicas) (Tabela 3).

Dentre os dismórficos, 8 do grupo de mães com ZIKV confirmada, 3 realizaram exames de imagem, com resultados alterados; 2/3 apresentaram calcificações, atrofia cortical difusa e ventriculomegalia, 1/3 agenesia, disgenesia ou hipoplasia de corpo caloso. Uma criança pertencente ao grupo de mães com provável ZIKV apresentou calcificação intracraniana. Do grupo suspeita clínica

de SCZ, 7/14 realizaram exames de imagem e todos foram alterados, sendo 6/7 ventriculomegalia, 4/7 calcificações intracranianas, 1/7 atrofia cortical, 1/7 hipoplasia/atrofia do cerebelo e corpo caloso, 1/7 hemorragia intraventricular e subependimária e dilatação dos cornos occipitais (Tabela 3).

Exames oftalmológicos foram realizados em 61/72 (84,7%) e considerados alterados em 62,3% (38/61), sendo 23/44 (52,3%) no grupo de mães ZIKV confirmada; 4/6 (66,7%) no grupo de mães suspeitas de ZIKV e 11/11 (100%) no grupo de suspeita clínica de SCZ.

As alterações de fundo de olho foram as mais frequentes (94,7%; 36/38) com 23/23 (100%) no grupo de mães ZIKV confirmados; 3/4 (75,0%) no grupo de mães suspeitas de ZIKV; 10/11 (90,9%) no grupo de suspeita clínica de SCZ. Destas, as alterações retinianas foram observadas em 20/23 (87,0%) no grupo de mães ZIKV confirmados estas alterações foram hipopigmentação 5/20 (20%), atrofia 10/20 (50%), alterações vasculares 11/20 (50%); 4/4 (100%) no grupo de mães suspeitas de ZIKV com 2 casos de atrofia; 9/11 (81,8%) no grupo de suspeita clínica de SCZ com predominância de alterações vasculares na retina.

Alteração da acuidade visual no olho direito foi observada em 2/49 (4,1%) no grupo de mães ZIKV confirmada e em 6/13 (46,2%) no grupo de suspeita clínica de SCZ. Alteração da acuidade visual no olho esquerdo foi observada 1/49 (20,4%) no grupo de mães ZIKV confirmada e 8/13 (61,5%) no grupo de suspeita clínica de SCZ.

Quanto aos exames laboratoriais das crianças, foram realizados três RT-PCR (dois no grupo de mães ZIKV confirmada e um no ZIKV provável); 33 fizeram IgM para ZIKV (24 no grupo ZIKV confirmada, dois no grupo de ZIKV provável e sete no grupo de suspeita clínica de SCZ), todos com resultados negativos para ZIKV.

Discussão

Os achados fenotípicos dos filhos de gestantes exantemáticas classificadas em confirmadas e suspeitas pela infecção do Zika vírus.³² Demonstraram um risco absoluto de microcefalia compatíveis com outros estudos³³ e risco de prematuridade o dobro do encontrado em dados do Ministério da Saúde (DataSUS) para Goiás que é 10 %, com predominância dos

prematturos tardios,³⁴ este dado reforça a importância de um acompanhamento pré-natal com equipes especializadas e frequentes.³⁵

As características sociodemográficas como idade média de 26 anos, raça parda 56,7%, são compatíveis com os achados de idade média de 26,2 anos, raça parda 67% e discordantes na renda mediana de 1 salário-mínimo e escolaridade de 11 anos 52,5% e tabagismo de 7,6% do estudo.³⁶ No nosso estudo, as gestantes apresentaram uma escolaridade (85,1% acima de 9 anos) e renda (56,1% acima de 2 salários mínimos) sendo maiores na renda e escolaridade e menor na frequência de tabagismo (1,5%), podendo o nível de educação impactar no hábito de fumar.

A via de parto mais frequente no nosso estudo foi a cesariana, similar às encontradas em Goiás que são, pelos dados do DataSUS, 67%.

O relato de presença de exantema foi semelhante ao estudo de Ximenes *et al.* (2021)³⁶, com exantema referido em 98,0% das mulheres, evidenciando a importância de investigação laboratorial diagnóstica para ZIKV diante deste sinal na gestante.

A presença de dismorfias relacionadas ao SCZ como neste, também foram descritas em outros estudos,³⁶⁻³⁹ variando de 3,7 a 28,8%, podendo acarretar impacto financeiro com um custo total estimado ao longo da vida da criança de US\$ 3,8 milhões por bebê, chegando a 10 milhões de dólares se houver sobrevivida até a idade adulta,⁴⁰ possivelmente, o custo de medidas preventivas, como combate ao vetor e testes de triagem laboratorial para gestantes seriam menores.

O nosso achado de exame de imagem alterado em criança normocefálica bem com alterações oftalmológicas, também foram vistos em outros estudos.^{24,37,41} demonstrando que mesmo os que não apresentam alterações fenotípicas ao nascer devem ser monitorados com exames de imagem, laboratório, oftalmológicos e otológicos.

As alterações oftalmológicas encontradas foram mais frequentes que os 7% e 21,4% de outros estudos,^{38,42,43} talvez pelo detalhamento na investigação com retinografia, e esse achado sugere acompanhamento minucioso com oftalmologista.

A identificação de microcefalia pós-natal também foi observada em outro estudo com 13 casos, com surgimento entre 5 e 12 meses,⁴⁴ alertando para a

importância do seguimento a longo prazo com aferição sistematizada das medidas do perímetro cefálico.⁴⁵

O déficit auditivo encontrado foi 25%, em comparação a achados variáveis, 12%³⁸ e 37,5%,⁴⁶ confirmando a importância da triagem auditiva.

Na avaliação nutricional identificamos 5,5% de desnutrição, diferindo dos 43,75%,⁴⁷ possivelmente, pela população estudada, onde os piores desempenhos nutricionais são observados em sequelados graves da SCZ.

A limitação encontrada foi a não confirmação laboratorial dos neonatos, por exames de RT-PCR e sorologia específica de Zika, possivelmente por coleta fora do período da viremia ou ausência de coleta; mas esse dado serve para alertar as equipes de saúde da necessidade de realização dos exames laboratoriais específicos para ZIKV e demais STORCH oportunamente.

Outra vulnerabilidade seria o tamanho da amostra que acompanhamos em torno de 9% das gestantes confirmadas com ZIKV no Estado de Goiás,⁴⁸ mas nossos resultados foram concordantes a outras coortes.

Conclusão

Este estudo contribuiu para a confirmação dos efeitos deletérios da exposição no útero à infecção pelo ZIKV, como aumento da prematuridade, presença de distúrbios graves evidentes ao nascer bem como disfunções auditivas, oftalmológicas e atrasos no crescimento cerebral identificadas no período pós-neonatal.

Considerações finais

Os eventos adversos da exposição gestacional ao ZIKV são variáveis e não só a microcefalia ao nascer deve ser considerada para seguimento, visto que ela pode ser identificada pós-natal e estar ausente ao nascimento mesmo nos infectados.

As alterações oftalmológicas, auditivas e neurológicas estavam presentes em conjunto ou isoladas. A avaliação completa é recomendada, com a realização em todos os casos suspeitos de Teste de Emissão Otoacústica, BERA, fundoscopia, retinografia, exames que avaliem acuidade visual, exames de neuroimagem, testes de avaliação de neurodesenvolvimento, exames laboratoriais de biologia molecular e sorologia para STORCHZ.

As crianças sintomáticas e assintomáticas devem ser acompanhadas por equipes especializadas visto que, o seguimento com intervenções apropriadas pode identificar e minimizar sequelas e ajustar desvios da normalidade.

Referências

1. Mehand MS, Millett P, Al-Shorbaji F, Roth C, Kieny MP, Murgue B. World Health Organization methodology to prioritize emerging infectious diseases in need of research and development. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(9):e1–9. doi: 10.3201/eid2409.171427.
2. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1347–50. doi: 10.3201/eid1509.090442.
3. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ.* 2016;94(9):675–86. doi: 10.2471/BLT.16.171082.
4. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360:2536–43. doi: 10.1056/NEJMoa0805715.
5. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, *et al.* Genetic characterization of zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(2):e1477. doi: 10.1371/journal.pntd.0001477.
6. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):O595–6. doi: 10.1111/1469-0691.12707.
7. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, *et al.* Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(1):e2636. doi: 10.1371/journal.pntd.0002636.
8. Zanluca C, De Melo VCA, Mosimann ALP, Dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):569–72. doi: 10.1590/0074-02760150192.
9. Paixão ES, Barreto F, Teixeira MG, Costa MCN, Rodrigues LC. History, epidemiology, and clinical manifestations of Zika: a systematic review. *Am J*

- Public Health. 2016;106(4):606–12. doi: 10.2105/AJPH.2016.303112.
10. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, *et al.* Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):59–62. doi: 10.15585/mmwr.mm6503e2.
 11. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Procedimentos a serem adotados para a vigilância da febre do vírus Zika no Brasil: Nota Informativa. 2016. p. 1-7. Disponível em: <https://www.conasems.org.br/procedimentos-a-serem-adotados-para-a-vigilancia-da-febre-do-virus-zika-no-brasil/>. Acesso em: 30 set. 2020.
 12. Hennessey M; Fischer M; Staples JE. Zika virus spreads to new areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(3):55-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6503e1.
 13. World Health Organization. Epidemiological alert Zika virus infection 7 May 2015. Disponível em: <https://www.who.int/teams/ihr/ihr-emergency-committees/zika-virus-disease-ihr-emergency-committee>. Acesso em: 30 set. 2019.
 14. Brito C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. *Acta Med Port.* 2015;28(6):679–80. doi: 10.20344/amp.7341.
 15. Araújo TVB, Rodrigues LC, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Montarroyos UR, de Melo APL, *et al.* Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1356–63. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30318-8.
 16. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375:2321-34. doi: 10.1056/NEJMoa1602412.
 17. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med.* 2016;374:1552-63. doi: 10.1056/NEJMra1602113.
 18. Oliveira WK, De França GVA, Carmo EH, Duncan BB, Kuchenbecke RS, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet.* 2017; 390(10097):861–0. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31368-5.

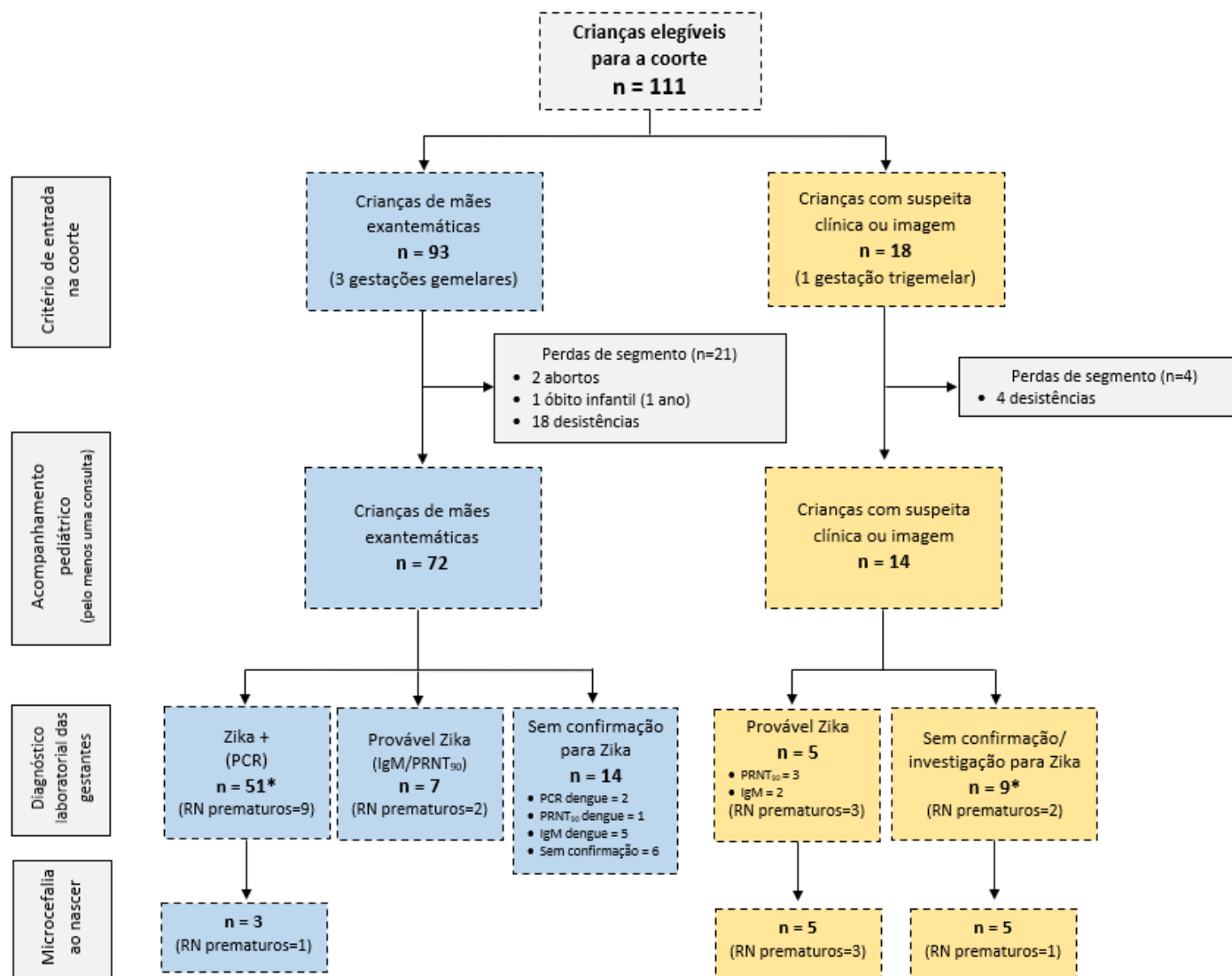
19. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, Filippis I, Fabri A, *et al.* Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):653-0. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
20. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, *et al.* Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374:951-8. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
21. França TLB, Medeiros WR, Souza NL, Longo E, Pereira SA, França TBO, *et al.* Growth and development of children with microcephaly associated with Congenital Zika Virus Syndrome in Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9):1990. doi: 10.3390/ijerph15091990.
22. Wheeler AC, Toth D, Ridenour T, Nóbrega LL, Firmino RB, Silva CM, *et al.* Developmental outcomes among young children with Congenital Zika Syndrome in Brazil. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e204096. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.4096.
23. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Van Der Linden V, Araújo EB, Ramos RC, *et al.* Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(1):1–3. doi: 10.5935/0004-2749.20160002.
24. Peçanha PM, Gomes Junior SC, Pone SM, Pone MVS, Vasconcelos Z, Zin A, *et al.* Neurodevelopment of children exposed intra-uterus by Zika virus: a case series. *PLoS ONE.* 2020;15(2):e0229434. doi: 10.1371/journal.pone.0229434.
25. Cranston JS, Tiene SF, Nielsen-Saines K, Vasconcelos Z, Pone MV, Pone S, *et al.* Association between antenatal exposure to Zika virus and anatomical and neurodevelopmental abnormalities in children. *Rede JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e209303. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9303.
26. França GVA, Pedi VD, Garcia MHO, Carmo GMI, Leal MB, Garcia LP. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. *Epidemiol Serv Saude.* 2018;27(2):e2017473. doi: 10.5123/S1679-49742018000200014.
27. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, *et al.* Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of

- the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* (London, England). 2016;388(10047):891–7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30902-3.
28. Wilder-Smith A, Preet R, Brickley EB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Turchi Martelli CM, *et al.* ZikaPLAN: addressing the knowledge gaps and working towards a research preparedness network in the Americas. *Glob Health Action*. 2019;12(1):1666566. doi: 10.1080/16549716.2019.1666566.
29. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 25 ago. 2019.
30. Intergrowth-21st. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/>. Acesso em: 09 ago. 2019.
31. World Health Organization. Child growth standards: The WHO Anthro Software. Disponível em: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/software>. Acesso em: 23 ago. 2019.
32. Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Brickley E, Montarroyos UR, Martelli CMT, Araújo TVB, *et al.* Zika virus infection in pregnancy: establishing a case definition for clinical research on pregnant women with rash in an active transmission setting. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):e0007763. doi: 10.1371/journal.pntd.0007763.
33. Antoniou E, Orovou E, Sarella A, Iliadou M, Rigas N, Palaska E, *et al.* Zika virus and the risk of developing microcephaly in infants: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;27;17(11):3806. doi: 10.3390/ijerph17113806.
34. Committee Opinion No 579, *Obstetrics & Gynecology*: November 2013 - Volume 122 - Issue 5 - p 1139-1140 doi: 10.1097/01.AOG.0000437385.88715.4a.
35. Broussard CS, Shapiro-Mendoza CK, Peacock G, Rasmussen SA, Mai CT, Petersen EE, *et al.* Public health approach to addressing the needs of children affected by congenital Zika syndrome. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(Suppl 2):S146-S153. doi: 10.1542/peds.2017-2038C.
36. Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Montarroyos UR, Martelli CMT, Araújo TVB, Brickley EB, *et al.* Zika-related adverse outcomes in a cohort of

- pregnant women with rash in Pernambuco, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021; 15(3):e0009216. doi: 10.1371/journal.pntd.0009216.
37. Barros D, Brickley EB, Ramond A, Martelli CMT, Clemente NS, Araújo TVB, *et al*. The Microcephaly Epidemic Research Group Paediatric Cohort (MERG-PC): a cohort profile. *Viruses*. 2021;13(4):602. doi: 10.3390/v13040602.
38. Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Vasconcelos Z, Gabaglia CR, Damasceno L, *et al*. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nat Med*. 2019;25(8):1213–7. doi:10.1038/s41591-019-0496-1. Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, Barros WB, Neves LM, Brasil P, Wakimoto MD. Congenital Zika syndrome: a systematic review. *PLoS One*. 2020 Dec 15;15(12):e0242367. doi: 10.1371/journal.pone.0242367.
39. Li R, Simmons KB, Bertolli J, Rivera-Garcia B, Cox S, Romero L, *et al*. Cost-effectiveness of increasing access to contraception during the Zika virus outbreak, Puerto Rico, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(1):74-82. doi: 10.3201/eid2301.161322.
40. Mulkey SB, Vezina G, Bulas DI, Khademian Z, Blask A, Kousa Y, *et al*. Neuroimaging findings in normocephalic newborns with intrauterine Zika virus exposure. *Pediatr Neurol*. 2018;78:75–8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.10.012.
41. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, Vasconcelos Z, Adachi K, Valderramos S, *et al*. Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital Zika virus infection. *JAMA Pediatr*. 2017;171(9):847–54. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1474.
42. Ventura LO, Ventura CV, Lawrence L, van der Linden V, van der Linden A, Gois AL, *et al*. Visual impairment in children with congenital Zika syndrome. *J AAPOS*. 2017;21(4):295-9.e2. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.04.003.
43. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HV, Filho EL, *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. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6547e2>.

44. Rose CE, Bertolli J, Attell JE, Moore CA, Melo F, Kotzky K, *et al.* Early Growth parameters as predictors of developmental delay among children conceived during the 2015-2016 Zika virus outbreak in Northeastern Brazil. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(4):155. doi: 10.3390/tropicalmed5040155.
45. García-Boyano M, García-Segovia R, Fernández-Menéndez A, Pérez Y, Bustamante-Amador J, Layana-Coronel M, *et al.* Long-term outcomes of infants with congenital Zika virus infection in Ecuador: a retrospective longitudinal study. *J Trop Pediatr.* 2021;67(3):fmaa066. doi: 10.1093/tropej/fmaa066.
46. Venancio FA, Bernal MEQ, Ramos MCBV, Chaves NR, Hendges MV, Souza MMR, *et al.* Congenital Zika Syndrome in a Brazil-Paraguay-Bolivia border region: clinical features of cases diagnosed between 2015 and 2018. *PLoS ONE.* 2019;14(10):e0223408. doi: 10.1371/journal.pone.0223408.
47. Goiás. Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Casos notificados de doença aguda pelo Zika Vírus, Goiás, 2015 até 2022. Disponível em: <https://indicadores.saude.go.gov.br/public/aedes.html>. Acesso em: 15 abr. 2022.

Figura 1 - Fluxograma da coorte das crianças com suspeita clínica ou de imagem e filhas de mães expostas ao Zika vírus



* Duas crianças sem informação de perímetro cefálico ao nascer: uma no grupo Zika+ e outra no grupo sem confirmação das crianças com suspeita clínica ou de imagem. RN: recém-nascido.

Tabela 1. Características sociodemográficas de gestantes por grupos da Coorte Zika Vírus atendidas em Goiânia-GO, 2016-2019

Características sociodemográficas das gestantes	Zika	Zika Provável	Crianças com suspeita clínica ou imagem	Total
Critério de entrada na coorte				
Gestante exantemática	49/55 (89,1)	6/55 (10,9)	-	55/67 (82,1)
Criança c/ suspeita clínica ou imagem	-	-	12/12 (100,0)	12/67 (17,9)
Idade (anos)				
Média ± desvio-padrão	27,2 ± 6,3	26,5 ± 6,3	24,6 ± 6,4	26,7 ± 6,3
Mínimo-máximo	16 - 43	18 - 35	18 - 39	16 - 43
Escolaridade				
≤ 9 anos	9/49 (18,4)	0/6	1/12 (8,3)	10/67 (14,9)
> 9 anos	40/49 (81,6)	6/6 (100,0)	11/12 (91,7)	57/67 (85,1)
Etnia				
Branca	20/49 (40,8)	2/6 (33,3)	5/12 (41,7)	27/67 (40,3)
Preta	1/49 (2,0)	-	1/12 (8,3)	2/67 (3,0)
Parda	28/49 (57,2)	4/6 (66,7)	6/12 (50,0)	38/67 (56,7)
Renda familiar (R\$)*				
≤ 2 salários-mínimos	14/41 (34,1)	3/5 (60,0)	8/11 (72,7)	25/57 (43,9)
> 2 salários-mínimos	27/41 (65,9)	2/5 (40,0)	3/11 (27,3)	32/57 (56,1)
Município de residência (atendidas em Goiânia)				
Goiânia e Região Metropolitana	46/49 (93,9)	6/6 (100,0)	8/12 (66,7)	60/67 (89,6)
Goiás (fora da Região Metropolitana)	3/49 (6,1)	-	4/12 (33,3)	7/67 (10,4)

*Salário-mínimo: R\$880,00 (2016), R\$937,00 (2017), R\$954,00 (2018) e R\$998,00 (2019). Fonte: autoria própria.

Tabela 2. Características obstétricas e clínicas de gestantes por grupos da Coorte Zika Vírus atendidas em Goiânia-GO, 2016-2019

Características obstétricas e clínicas	Zika	Zika provável	Crianças com suspeita clínica ou imagem	Total
Antecedentes				
Nuligesta	22/49 (44,9)	2/6 (33,3)	8/12 (66,7)	32/67 (47,8)
Paridade anterior	24/27 (88,9)	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)	32/35 (91,4)
Abortos prévios	6/27 (22,2)	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)	9/35 (25,7)
Gravidez atual				
Gemelar/Trigemelar*	2/49 (4,1)	1/6 (16,7)	1*/12 (8,3)	4/67 (6,0)
Tabagismo	0/49	0/6	1/12 (8,3)	1/67 (1,5)
Exantema relatado	49/49 (100,0)	6/6 (100,0)	9/12 (75,0)	64/67 (95,5)
Ano do exantema relatado				
2016	15/49 (30,6)	-	-	15/63 (23,8)
2017	29/49 (59,2)	4/6 (66,7)	7/8 (87,5)	40/63 (63,5)
2018	5/49 (10,2)	2/6 (33,3)	1/8 (12,5)	8/63 (12,7)
Trimestre gestacional no momento dos primeiros sintomas				
1º (≤ 13 semanas)	15/49 (30,6)	3/6 (50,0)	6/9 (66,7)	24/64 (37,5)
2º (> 13 a < 29 semanas)	20/49 (40,8)	0/6	2/9 (22,2)	22/64 (34,4)
3º (≥ 29 semanas)	14/49 (28,6)	3/6 (50,0)	1/9 (11,1)	18/64 (28,1)
Intercorrências durante a gestação				
Sangramento	6/49 (12,2)	1/6 (16,7)	3/25 (25,0)	10/67 (14,9)
Antes de 20 semanas de gestação	4/6 (66,7)	0/1	1/3 (33,3)	5/10 (50,0)
20 semanas ou mais de gestação	2/6 (33,3)	1/1 (100,0)	2/3 (66,7)	5/10 (50,0)
Anemia	18/34 (52,9)	1/4 (25,0)	1/5 (20,0)	20/43 (46,5)
Hipertensão arterial	9/34 (26,5)	0/4	3/5 (25,0)	12/43 (27,9)
Tipo de parto				
Cesariana	37/49 (75,5)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)	50/67 (74,6)
Transvaginal	12/49 (24,5)	3/6 (50,0)	2/12 (16,7)	17/67 (25,4)

*Gestação trigemelar. Fonte: autoria própria.

Tabela 3. Alterações clínicas ou de imagem em 23 recém-nascidos da Coorte Zika Vírus, Goiânia-GO, 2016-2019

Criança (nº)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Grupo	Zika (PCR)								PZ*	Crianças com suspeita clínica ou imagem														
Idade gestacional (semanas)	37	39	39	39	39	39	36	39	38	38	39	39	35	37	39	37	39	34	38	38	34	34	34	
Dismorfias	sim	sim	sim	sim	-	-	-	-	-	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
microcefalia ao nascer*	sim	sim	sim	-	-	-	-	-	-	sim	sim	-	-	sim	sim	&	-	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
desproporção craniofacial	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	sim	sim	sim	-	sim	-	sim	-	sim	sim	sim	sim	-
protuberância occipital exacerbada	-	-	sim	-	-	-	-	-	-	sim	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
suturas palpáveis ou cavalgadas	sim	-	-	sim	-	-	-	-	-	sim	-	sim	-	sim	sim	sim	-	-	-	-	sim	-	-	-
excesso de pele em couro cabeludo	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	sim	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-
excesso de pele em nuca	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	sim	-	sim	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-
excesso de pele em dorso	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pálpebras superiores com aspecto edemaciado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	sim	-	sim	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-
presença de cílios longos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	-	sim	-	-	sim	sim	-	-	-	-	-	-	-
presença de epicanto	-	-	-	sim	-	-	-	-	-	sim	-	-	-	-	-	-	sim	sim	-	-	-	-	-	-
estrabismo convergente ou divergente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	sim	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nistagmo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
microftalmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	-	-	sim	-	-	-	sim	-	-	-	-	-
ptose palpebral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	-	-	-	-
retrognatia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	-	sim	sim	sim	sim	-	-	-	-	-	-
ausência de frênulo lingual	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nevus vasculares em face	-	-	sim	-	-	-	-	-	-	sim	sim	-	sim	sim	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-
mãos em contratura	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
luxação congênita do quadril uni/bilateral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pé torto congênito uni/bilateral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
artrogripose distal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
artrogripose generalizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alterações neurológicas	sim	§	-	-	sim	sim	sim	-	-	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não	sim	-	sim	sim	§	
crises convulsivas	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Criança (nº)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Grupo	Zika (PCR)								PZ*	Crianças com suspeita clínica ou imagem														
alteração nível de consciência / comportamento	sim		-	-	sim	-	sim	-	-	sim	sim	sim	sim	sim	sim	-	-	-	sim	-	sim	sim		
resposta visual inadequada	sim		-	-	-	-	sim	-	-	sim	sim	sim	sim	sim	sim	-	-	-	sim	-	sim	sim		
resposta auditiva inadequada	sim		-	-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	sim	sim	sim	sim	-	-	sim	-	sim	sim		
déficit motor localizado	sim		-	-	-	sim	-	-	-	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	-	-	sim	-	-	-		
alteração do tônus ou trofismo	sim		-	-	-	sim	-	-	-	sim	sim	sim	sim	sim	-	sim	sim	-	sim	-	sim	sim		
sinais de liberação piramidal	sim		-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	sim	sim	-	-	-	-	-	-	sim	sim		
alterações ortopédicas	sim		-	-	-	-	-	-	-	sim	sim	-	sim	sim	-	-	-	-	-	-	sim	sim		
Alterações oftalmológicas	sim	sim	sim	sim	§	sim	sim	sim	§	sim	sim	sim	sim	sim	sim	-	sim	sim	sim	sim	§	§	§	
alterações no nervo óptico	-	-	sim	sim		-	-	-		-	sim	-	sim	-	sim	-	-	-	sim	sim				
alterações na retina	sim	sim	sim	sim		sim	sim	sim		sim	sim	sim	sim	sim	sim	-	sim	sim	-	sim				
Alterações otológicas	-	-	§	-	§	-	§	-	-	-	§	§	-	§	§	§	§	§	sim	-	-	§	§	§
não descarta comprometimento coclear	sim	-		-		sim		sim	sim	sim		-						-	-	sim				
Exames de imagem	UTF/TC	§	§	§	§	UTF/TC	§	TC	UTF	UTF	§	TC	UTF	§	§	§	RM	§	TC	§	UTF	UTF	§	
alterações	sim					sim		sim	sim	sim		sim	sim				sim		sim		sim	sim		
calcificações	sim					sim		-	sim	sim		sim	sim				sim		-		-	-		
atrofia cortical difusa	sim					sim		-	-	-		-	-				-		-		-	sim		
ventriculomegalia	sim					sim		-	-	sim		-	sim				sim		sim		sim	sim		
hipoplasia/atrofia cerebelo	-					-		-	-	-		-	-				-		sim		-	-		
agenesia/disgenesia corpo caloso	-					-		sim	-	-		sim	-				-		sim		-	-		
hipoplasia corpo caloso	-					-		sim	-	-		-	-				-		sim		-	-		
lisencefalia	-					sim		-	-	-		-	-				-		-		-	-		
cisterna magna ampla	-					-		-	-	-		-	-				-		sim		-	-		
hemorragia intraventricular e subependimaria	-					-		-	-	-		-	-				-		-		sim	-		
dilatação dos cornos occipitais	-					-		-	-	-		-	-				-		-		sim	-		
Caso confirmado no Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-HMI)	-	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	sim	-	sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Microcefalia: perímetro cefálico < -2 desvios-padrão (Intergrowth). §Sem informação do perímetro cefálico. §Exame não realizado. PZ: provável Zika. UTF: ultrassonografia transfontanelar; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; HMI: Hospital Materno Infantil. Fonte: autoria própria.

4.2 ARTIGO 2

Título: Neurological and neurodevelopmental assessment of symptomatic and asymptomatic children vertically exposed to zika virus infection

Autores: Maria Bárbara Franco Gomes, Luiza Emylce Pelá Rosado; Celina Maria Turchi Martelli, Waldemar Naves do Amaral, Talita Toledo de Lima, Paulo Sérgio Sucasas da Costa, Marcos Ávila; Maria das Gracas Brasil, Melissa Ameloti Gomes Avelino, Ana Laura de Sene Amâncio Zara, Marilia Dalva Turchi.

Resumo

O zika vírus (ZIKV) faz parte do grupo das infecções congênicas responsáveis por distúrbios e alterações funcionais. Na Síndrome Congênita de Zika (SCZ) os quadros mais evidentes são caracterizados por microcefalia associada com calcificações intracranianas, atrofia cortical, agenesia de estruturas cerebrais e grave comprometimento neurológico. A intensidade do agravo, entretanto, pode ser sutil ao nascimento, sem o fenótipo característico. O objetivo do estudo foi avaliar o neurodesenvolvimento de crianças sintomáticas e assintomáticas, potencialmente expostas ao ZIKV no período gestacional. Trata-se de um estudo observacional ambidirecional. Foram incluídas crianças cujas mães tiveram infecção pelo ZIKV confirmada laboratorialmente por testes moleculares e/ou sorológicos e por um outro grupo de crianças com alterações neurológicas e/ou de imagem compatíveis com SCZ, nascidas entre 2017 e 2019. A avaliação de desenvolvimento neurocomportamental foi realizada com aplicação das Escala Bayley III. Foram aferidos parâmetros antropométricos, investigadas alterações morfológicas e funcionais. Foram incluídas 52 crianças com idade variando de 4 e 41 meses, das quais 28,8% apresentavam estado nutricional inadequado para a idade e 23,1% eram microcefálicas. No total, 86,5% das crianças apresentaram atrasos em pelo menos um dos domínios da Escala Bayley III. Nas crianças não-microcefálicas ao nascer, identificamos atrasos no domínio cognitivo (12,8%); linguagem (33,3%); domínio motor (25,6%), domínio socioemocional (17,9%) e comportamento adaptativo global (76,9%). Não houve diferença estatisticamente significativa no desempenho neurocomportamental das crianças em relação a aspectos sociodemográficos das mães (idade, escolaridade e renda). Os nossos

resultados reforçam a necessidade de acompanhamento especializado, mesmo nas crianças aparentemente assintomáticos, para identificação precoce e intervenções oportunas para redução de danos.

Palavras-chave: Desenvolvimento Infantil. Zika Vírus. Síndrome Congênita de Zika.

Abstract

Zika virus (ZIKV) is part of the group of congenital infections responsible for dysmorphias and functional changes. In Congenital Zika Syndrome (SCZ), the most evident conditions are characterized by microcephaly associated with intracranial calcifications, cortical atrophy, agenesis of brain structures and severe neurological impairment. The intensity of the disease, however, can be subtle at birth, without the characteristic phenotype. The aim of this study was to evaluate the neurodevelopment of symptomatic and asymptomatic children, potentially exposed to ZIKV during pregnancy. This is an ambidirectional observational study. We included children whose mothers had ZIKV infection confirmed by laboratory tests by molecular and/or serological tests and by another group of children with neurological and/or imaging alterations compatible with SCZ, born between 2017 and 2019, Neurobehavioral development evaluation was performed with application of the Bayley III Scale. Anthropometric parameters were measured, morphological and functional alterations were investigated. Fifty-two children aged 4 to 41 months were included, of whom 28.8% had inadequate nutritional status for age and 23.1% were microcephalic. In total, 86.5% of the children presented delays in at least one of the domains of the Bayley III Scale. language (33.3%); motor domain (25.6%), socioemotional domain (17.9%) and global adaptive behavior (76.9%). There was no statistically significant difference in the neurobehavioral performance of children in relation to socio-demographic aspects of mothers (age, schooling and income). Our results reinforce the need for specialized follow-up, even in apparently asymptomatic children, for early identification and timely interventions to reduce harm.

Key words: Development, Child; Zika Virus; Congenital Zika Syndrome.

Introdução

A circulação autóctone do Zika vírus (ZIKV) em ilhas do Pacífico, América Latina e Caribe resultou em milhares de casos de doença exantemática febril aguda, após 2013.¹ A epidemia de ZIKV foi seguida por um aumento inusitado de casos de Síndrome de Guillain-Barré nessas regiões e de casos de microcefalia congênita, notificados inicialmente no Brasil, a partir de 2015.²

O ZIKV tem características peculiares em relação aos outros arbovírus tais como a capacidade de transmissão sexual, vertical e neurotropismo acentuado com repercussão na embriogênese fetal,^{3,4} resultando em malformações congênitas descritas como síndrome congênita de Zika (SCZ).⁵

A microcefalia congênita grave com desabamento craniano, convulsões, alterações visuais, hipertonia e artrogripose representa a ponta do iceberg da SCZ. A frequência e o espectro das alterações da SCZ, entretanto, variam em diferentes estudos possivelmente relacionadas ao tempo de seguimento e dos exames utilizados para investigar alterações anatômicas e funcionais menos graves, nessas crianças.⁶

Mesmo crianças assintomáticas ao nascer podem desenvolver alterações cerebrais posteriores, evidenciadas por déficits cognitivo, de linguagem e motor.⁷⁻¹⁰ As repercussões da infecção congênita pelo ZIKV após o período neonatal em crianças assintomáticas ao nascer, entretanto, não são bem conhecidas.¹¹ Na ausência de seguimento adequado, as crianças com alterações leves de desenvolvimento neurocomportamental podem não ser diagnosticadas em fase precoce, acarretando danos futuros. A maioria dos estudos sobre crescimento e desenvolvimento de crianças verticalmente expostas ao ZIKV foram conduzidos nas regiões sudeste e nordeste do Brasil¹¹. O Brasil é um país continental, com diferenças regionais e com inequidades em relação a renda e acesso aos serviços de saúde. O potencial de desenvolvimento das crianças na primeira infância depende de cuidados relacionados a saúde, alimentação, segurança e estímulos para desenvolvimento.¹²

Até o momento são escassas as avaliações sobre alterações neurocomportamentais de crianças verticalmente expostas ao ZIKV, considerando o contexto socioeconômico e as condições clínicas dessas crianças em longo prazo.¹³ Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o

neurodesenvolvimento de crianças potencialmente expostas ao ZIKV no período gestacional, incluindo crianças sintomáticas e assintomáticas ao nascimento, na região centro-oeste do Brasil.

Metodologia

Delineamento e Local do Estudo

Trata-se de um estudo observacional ambidirecional (retrospectivo e prospectivo) de crianças potencialmente expostas ao ZIKV. O estudo foi aprovado nos Comitês de Ética e conduzidos em dois hospitais públicos, um referência em atendimento materno infantil e outro hospital universitário.

População e critérios de elegibilidade

Foram consideradas elegíveis as crianças cujas mães tiveram quadro clínico e laboratorial compatível com infecção pelo ZIKV durante a gestação. As gestantes foram identificadas nos sistemas oficiais de vigilância epidemiológica do município e do Estado¹⁴ e nos serviços de obstetrícias dos hospitais onde foi conduzido o estudo. O segundo grupo foi composto por crianças identificadas com microcefalia ao nascer, a partir do Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP) e por crianças com malformações congênitas compatíveis com infecção pelo ZIKV,¹⁵ atendidas nos dois hospitais onde foi conduzido o estudo. O recrutamento dos participantes teve início em 2017, sendo elegíveis as crianças nascidas entre março de 2016 e junho de 2019.

Exames laboratoriais e critérios de Inclusão

Foram realizados testes moleculares pela técnica de *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) para diagnóstico de infecção pelo ZIKV nas gestantes sintomáticas. Amostras de sangue e de urina foram coletadas, respectivamente, até o 5º dia e até o 14º dia do início dos sintomas. Também foram realizados testes sorológicos para detecção de anticorpos IgM e IgG para ZIKV e DENV por ensaio imunoenzimático (ELISA) após o 7º dia de início dos sintomas. Nos casos em que os resultados sorológicos foram positivos para DENV e ZIKV, foram realizados testes de neutralização por redução de placas

(PRNT₉₀).¹⁴ Os testes foram realizados no Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen-GO), na Universidade Federal de Goiás e no Instituto “Aggeu Magalhães” da Fundação Oswaldo Cruz, em Pernambuco.

As crianças cujas mães apresentaram exantema compatível com infecção ZIKV e um resultado de RT PCR detectado no sangue ou na urina, durante a gestação, foram consideradas como verticalmente expostas ao ZIKV. (grupo A) Quando o diagnóstico de infecção materna pelo ZIKV foi baseado em critérios sorológicos, as crianças foram consideradas como potencialmente expostas ao ZIKV (Grupo B). As crianças cujas mães tiveram quadro exantemático e os exames laboratoriais não foram suficientes para se chegar a um diagnóstico etiológico, foram excluídas das análises. Também foram excluídas as crianças cujas mães tiveram confirmação laboratorial de DENV (por testes moleculares ou sorológicos), durante a gestação, assim como os casos de sífilis, toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus congênitos.

Um outro grupo foi composto por crianças com quadro clínico e exames de imagem compatíveis com SCZ.¹⁵ São crianças cujas mães não tiveram sintomas sugestivos de ZKV ou não realizaram exames laboratoriais para detecção dessa infecção e foram identificadas retrospectivamente.

Coleta de Dados e Seguimento

Na avaliação inicial foram coletados dados sociodemográficos, antecedentes de comorbidades, hábitos de vida e histórico obstétrico das mães.

As crianças foram avaliadas por especialistas da equipe de pesquisa (pediatras, oftalmologistas, neurologistas e fonoaudiólogos), seguindo protocolos padronizados para avaliações clínicas e para exames complementares. O questionário abrangia perguntas sobre as condições de nascimento, hábitos alimentares e sintomas clínicos das crianças.

Foram aferidos parâmetros antropométricos (peso, estatura, perímetro cefálico, prega cutânea e circunferência do braço), reflexos, tônus, presença de dismorfias e déficit motor. Avaliação de resposta aos estímulos auditivos (Teste de Emissões Otoacústicas e/ou Teste de Potencial Evocado de Tronco Encefálico [BERA]); avaliação oftalmológica (fundoscopia, retinografia e avaliação da acuidade visual).

O peso foi aferido em uma balança digital de precisão, calibrada, tipo plataforma e pediátrica. O comprimento da criança foi medido por meio de um estadiômetro horizontal e do perímetro cefálico, com uma fita inelástica, medido na altura dos arcos supraorbitais anteriormente e na maior proeminência do osso occipital posteriormente. Microcefalia foi definida como perímetro cefálico menor que -2 desvios-padrões (DP) abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional, de acordo com o *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21 Century (INTERGROWTH-21st)*.¹⁶ Utilizamos o aplicativo WHO Anthro, desenvolvido pela OMS, para facilitar a aplicação das curvas de referência de crescimento e de perímetro cefálico das crianças menores de cinco anos (*WHO AnthroPlus Software*, versão 3.2.2, 2011; <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/software>).

A avaliação de desenvolvimento neurocomportamental foi realizada com aplicação das Escala Bayley III (versão brasileira com estudos de evidência de validade).^{17,18} As crianças foram avaliadas por um único avaliador, com treinamento específico para aplicação dessa Escala. A Escala Bayley III abrange cinco domínios: a) cognitivo; b) linguagem; com subteste para linguagem receptiva e expressiva; c) motor, com subtestes para motor grosso e fino; d) socioemocional, e) comportamento adaptativo. Os três primeiros (cognitivo, linguagem e motor) são avaliados por meio de testes direcionados diretamente para as crianças. Avaliações dos domínios socioemocional e comportamento adaptativo são realizadas por meio de questionários respondidos pelos pais ou cuidadores. A Escala Bayley III pode ser utilizada a partir de 16 dias até 42 meses de idade. Os itens para início da aplicação dos testes são definidos de acordo com a faixa etária.

Uma medida global do desenvolvimento adaptativo da criança com pontuação composta de 100 é considerada na média na categorização de normalidade. Os desvios na pontuação composta de um indivíduo em relação à média normativa (100 ± 15) são usados para classificar o desenvolvimento neurocomportamental como a) normal: dentro de 1 DP da média (≥ 85 pontos); b) leve: -1 a -2 DP (≥ 70 e < 85 pontos); e c) grave: < 2 DP (< 70 pontos).

A pontuação escalonada que representa o desempenho da criança em um subteste em relação a seus pares da mesma idade, seu valor médio é 10

com DP=3, sendo 7 e 13 (1 DP abaixo ou acima da média); 4 e 16 (2 DP abaixo ou acima da média), considerado 2 DP abaixo da média um atraso grave.¹⁶

Na categorização de desempenho do domínio socioemocional, as pontuações alcançadas são dispostas da seguinte forma: a) muito superior >130; b) superior 120 a 129; c) média elevada 110 a 119; d) média 90 a 109; e) média baixa 80 a 89; f) limítrofe 70 a 79; g) extremamente baixa < 69.

Processamento e Análise dos Dados

Os dados coletados foram armazenados e gerenciados na plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*), disponibilizada pela UFG.

Foram realizadas análise descritivas do perfil sociodemográfico e obstétrico das gestantes, bem como das características clínicas das crianças. Essas variáveis foram apresentadas na forma de números absolutos e relativos para variáveis categóricas e mediana e intervalos interquartílicos 25 % e 75% (IIQ 25%-75%) ou média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas.

Os resultados do teste de Bayley-III, para os cinco domínios, foram divididos em dois grupos: sem atraso e com atraso. Procedeu-se à análise de variáveis independentes, potencialmente associadas com os resultados obtidos com aplicação do Teste Bayley III para os cinco domínios. Foi realizada análise para variáveis sociodemográficas maternas (idade, escolaridade, renda) e variáveis clínicas/exames complementares das crianças ao nascimento ou no momento da aplicação do teste Bayley III (prematuridade, marcadores do crescimento infantil, além do desempenho composto e de percentil de desenvolvimento, presença de alterações congênita, dentre outros).

A análise estatística dessas variáveis baseou-se na comparação de proporções, aplicando-se o Teste Exato de Fisher ou Qui-quadrado, quando pertinentes, com o nível de significância de 5%. Para isso, foi utilizado o *software* SPSS®, versão 25.0 para Windows® (IBM, Armonk, NY, EUA).

Resultados

Inicialmente, identificamos 111 crianças potencialmente elegíveis para participar do estudo, sendo 93 no grupo de mulheres que tiveram quadro clínico sugestivo de infecção pelo ZIKV durante a gravidez e 18 crianças captadas após

o nascimento com alterações congênitas compatíveis com SCZ. Nove crianças foram excluídas em decorrência da não confirmação laboratorial de infecção pelo ZIKV, no grupo das gestantes sintomáticas. No total, 52 crianças preencheram os critérios de inclusão e seus responsáveis legais consentiram que fossem avaliadas. Destas, 33 crianças estavam no grupo de mães sintomáticas e que tiveram ZIKV confirmado por RT-PCR e sete (grupo A) por critérios sorológicos (grupo B), durante a gestação. Doze crianças foram incluídas a partir do diagnóstico pós-natal de SCZ (Grupo C) (Figura 1).

A Tabela 1 apresenta o perfil antropométrico das crianças, estratificado quanto ao critério de entrada no estudo e de exposição pelo ZIKV durante a gestação. A idade cronológica das crianças variou de 8 a 41 meses, sendo que 75% deles tinham menos de 24 meses, quando foram avaliados. A mediana de idade dos participantes foi de 22 meses (IIQ 25%-75%: 19-26 meses) no Grupo A; 18 meses (IIQ 25%-75%: 8 – 23 meses) no Grupo B; e no Grupo C de 21 meses (IIQ 25%-75% de 19–22 meses), sem diferença estatística entre os grupos.

Para avaliação do estado nutricional, a mediana (IIQ) do escore Z para a relação peso/estatura (P/E) foi de +0,50 (-0,92 e +1,10) no Grupo A, com 15,2% com desvios da normalidade. No Grupo B, a mediana do escore Z foi de -1,70 (-1,99 e +0,72), com 14,3% com obesidade. No Grupo C, a mediana do escore Z P/E foi -1,72 (-3,40 e -0,90) com desvios da normalidade em 75,0% sendo que 66,7% desnutridos (magreza acentuada) e 33,3% magreza.

A presença de microcefalia ao nascer foi identificada em duas crianças do grupo de mulheres que tiveram infecção pelo ZIKV confirmada por teste molecular na gravidez (Grupo A).

No momento do teste Bayley III, no grupo A, identificamos uma criança que desenvolveu microcefalia (escore Z < -2 DP) e outra criança que evoluiu para normocefalia (escore Z > -2 DP). No Grupo C, duas outras evoluíram para normocefalia (escore Z > -2 DP) (Figura 1).

Atraso em pelo menos um domínio foi identificado em 86,5% dos casos e 28,9% das crianças apresentavam atrasos nos cinco domínios avaliados.

Na Tabela 2 são apresentados os resultados obtidos com aplicação da Escala Bayley III para os cinco domínios, em relação às variáveis sociodemográficas maternas (idade, escolaridade e renda) e variáveis clínicas e

de imagens das crianças. Crianças cujas mães tinham ≤ 19 anos apresentaram pior desempenho nas avaliações dos domínios cognitivo, linguagem, motor e socioemocional em comparação com aquelas com idade > 19 anos. Entretanto, não houve diferença estaticamente significativa entre esses grupos. De forma similar, também não evidenciamos diferenças no desempenho das crianças em relação a escolaridade e renda maternas. e prematuridade (11/13) eram prematuros tardios. Destaca-se que mais de 75% das crianças apresentaram comportamento global adaptativo abaixo da média para todas as variáveis analisadas.

Crianças que apresentaram alterações ultrassonográficas transfontanela tiveram pior desempenho nos domínios cognitivo, linguagem, motor e socioemocional em relação às crianças sem alterações de imagens ($p < 0.01$). De forma similar, crianças com microcefalia ao nascer ou que apresentavam microcefalia quando da aplicação do Bayley, tiveram pior desempenho em relação aos não microcefálicos, em todos os domínios ($p < 0,01$), com exceção ao comportamento global adaptativo (Tabela 2).

Dezoito crianças fizeram avaliação auditiva, das quais sete tinham exames alterados. Não houve diferença estatisticamente significante em relação ao desempenho no Bayley entre o grupo de crianças com e sem alterações nos testes auditivos ($p > 0,05\%$). Quarenta e cinco crianças fizeram avaliação oftalmológicas durante o acompanhamento, das quais 31 tiveram algum tipo de alteração. Crianças com exames oftalmológicos alterados tiveram pior desempenho nos domínios cognitivos, linguagem e motor em relação às crianças, sem essas alterações (Tabela 2).

Na Tabela 3, são apresentadas as alterações de neurodesenvolvimento, nos cinco domínios, quanto à gravidade dos atrasos, nos três grupos de criança. No grupo de crianças cujas mães tiveram infecção por ZIKV confirmada laboratorialmente (Grupo A), houve predominância dos atrasos graves no domínio da linguagem, com maior comprometimento da comunicação receptiva. No grupo de crianças cuja mães tiveram diagnóstico provável de infecção pelo ZIKV durante a gestação (Grupo B), observamos atrasos graves com predominância nos domínios motor e linguagem; e no domínio da linguagem maior predomínio de atraso grave na comunicação receptiva. Crianças com SCZ

(Grupo C) apresentaram predomínio de atrasos grave nos domínios cognitivo, motor, comunicação receptiva e expressiva, motricidade fina e grossa.

Discussão

Evidenciamos um elevado percentual de crianças com atraso no neurodesenvolvimento, principalmente naquelas com alguma dismorfia sugestiva de SCZ e estas apresentaram maior gravidade e número maior de domínios comprometidos, similar a outros estudos,¹⁹⁻²¹ onde houve alterações morfológicas significativas no cérebro.

Achados particularmente importantes de atrasos consideráveis em pelo menos um dos domínios, no grupo de crianças não microcefálicas, presente também em estudos com seguimento após o primeiro ano de vida,^{22,23} com predomínio destes atrasos no domínio da linguagem,^{12,24} sugerindo que possa existir modificações na arquitetura cerebral de forma progressiva.

A percepção de estímulos auditivos e visuais são pré-requisitos básicos para formação da linguagem e de habilidades motoras finas e, a partir delas, a elaboração das relações socioemocionais. No nosso estudo, uma frequência maior de atrasos de linguagem e no domínio socioemocional foi observada na presença de alterações audiológicas e, também, as alterações oftalmológicas aumentaram os atrasos de linguagem e motor, confirmando a interdependência entre os domínios do desenvolvimento infantil,¹² mesmo na falta de poder estatístico.

O domínio comportamento adaptativo global foi um dos mais afetados entre os normocefálicos, foi pouco explorado em outros estudos e esse maior atraso pode refletir desde aspectos de déficit intelectual como pouco estímulo para aprendizagem no ambiente familiar e alerta para a necessidade de intervenções neste quesito.

Na caracterização clínica de neurodesenvolvimento das crianças potencialmente expostas no útero ao ZIKV, antecedentes maternos como a idade materna, escolaridade e renda apresentaram maior frequência de atrasos quanto menor eram os parâmetros dessas variáveis, corroborando com a literatura.²⁵⁻²⁷ Possivelmente, pelo tamanho da amostra, não obtivemos significância estatística nesses quesitos.

A prematuridade como fator de risco para o neurodesenvolvimento é bem conhecida.²⁸ Nossos achados de atrasos motor e cognitivo, não apresentaram significância, talvez pela amostragem ser a maioria de prematuros tardios.

Os desvios da normalidade dos estados nutricionais foram mais frequentes no Grupo C, com predomínio da desnutrição com maior predisposição para má nutrição dos mais gravemente sequelados pela SCZ, devida à disfagia.

As maiores frequências de atrasos nos vários domínios em vigência de alterações de neuroimagem, alterações neurológicas e microcefalia, estatisticamente significantes ($p < 0,001$) reforçam a importância da avaliação neurológica detalhada como norteadora da identificação de déficits de desenvolvimento.

Nossos achados principalmente em crianças que não apresentavam microcefalia ao nascer são preocupantes, acrescidos ao fato de que esses dados poderiam até ser mais impactantes diante do relato de estudos que sugerem que o Bayley III superestima o desenvolvimento, o que subestima a prevalência de atrasos.²⁹

As limitações seriam que a amostragem foi feita por conveniência, a não realização de exames laboratoriais em todas as crianças, não comparação com grupo controle, mas conseguimos identificar a prevalência de atrasos de neurodesenvolvimento pela aplicação de escala padronizada.

As potências do estudo seriam que a aplicação do Bayley foi feita por uma única pesquisadora que desconhecia o perfil de exposição das crianças avaliadas e que a faixa etária das crianças estava dentro da faixa etária do estudo de validação transcultural do Bayley III para o Brasil.¹⁸ Além de fomentar a realização sequencial de outras avaliações do desenvolvimento, para fins de monitoramento terapêutico e a identificação de atrasos a longo prazo.

A alta frequência de atrasos graves em todos os domínios em crianças com características fenotípicas de SCZ, sugere que as mesmas devam ser acompanhadas em centros especializados em reabilitação. Também a presença de atrasos em algum dos domínios avaliados pelo Bayley III em crianças sem microcefalia ao nascer foram consideravelmente altas, o que pode significar que esse achado utilizado como triagem da SCZ pode ser falho em identificar os agravos causados pela exposição gestacional ao ZIKV.

Essa triagem deficitária poderia favorecer o manejo inadequado dos casos que, sem uma abordagem multidisciplinar especializada, potencializaram os desfechos desfavoráveis, causando prejuízos individuais e coletivos.

Diante dessas evidências, o direcionamento para o seguimento a longo prazo das crianças expostas ao ZIKV no útero, mesmo as assintomáticas ao nascer, deveriam ser feitos para serviços especializados, com equipe multidisciplinar treinada em identificar e tratar desvios do neurodesenvolvimento.

Conclusão

Na avaliação do desenvolvimento neurocomportamental em crianças potencialmente expostas no útero ao ZIKV observamos atrasos em pelo menos um dos domínios em crianças sem microcefalia ao nascer e graves atrasos de desenvolvimento, principalmente, nas crianças com sinais clínicos e de imagem sugestivos de SCZ.

Financiamento

Horizon 2020 Research e Innovation Programme of the European Union (nº. 734548) e PRONEM, FAPEG/CNPq (07/2016, nº. 201710267000531).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

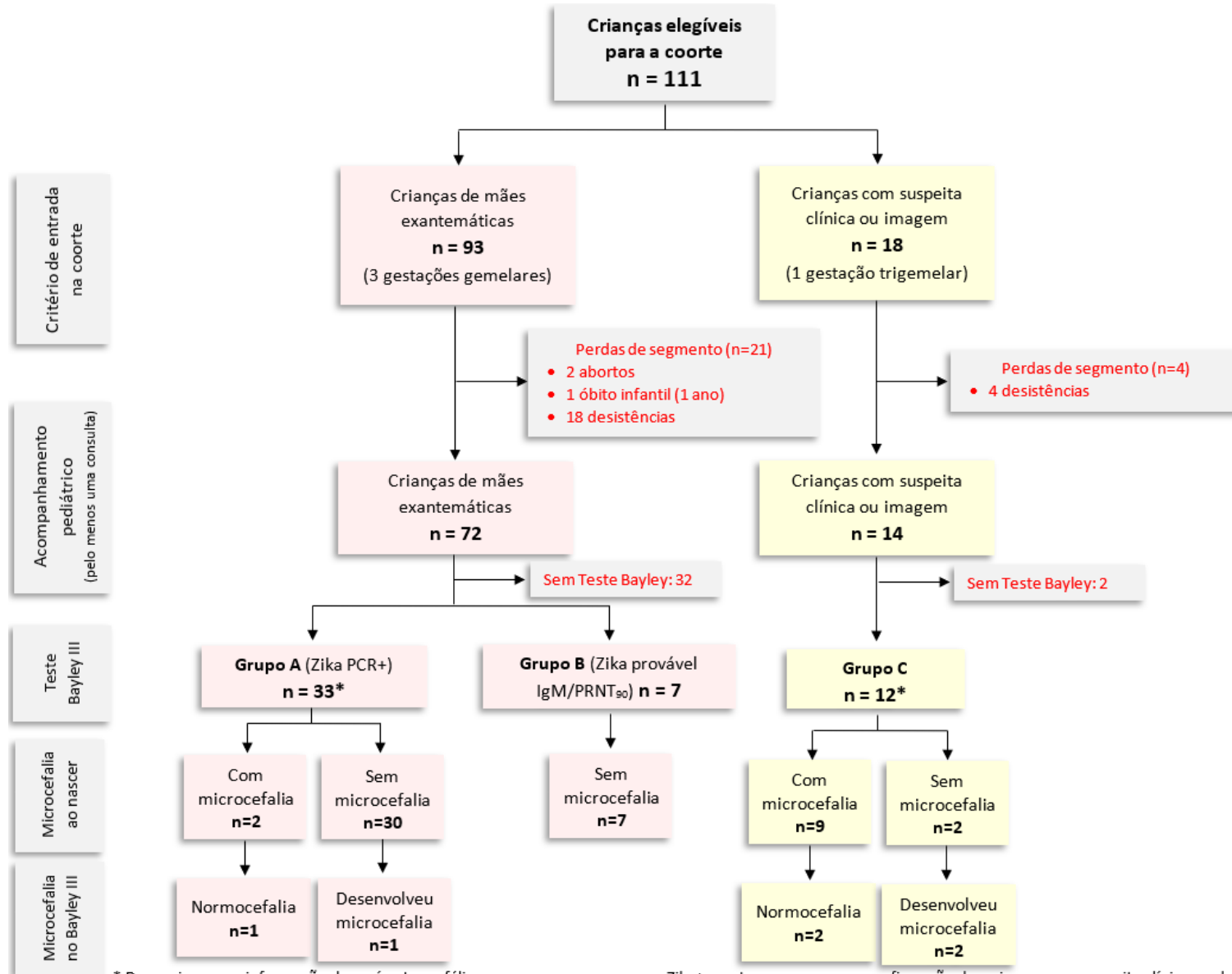
1. Hennessey M; Fischer M; Staples JE. Zika virus spreads to new areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):55-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6503e1.
2. Paixão ES, Barreto F, Teixeira MG, *et al.* History, epidemiology, and clinical manifestations of Zika: a systematic review. *Am J Public Health.* 2016;106(4):606-12. doi: 10.2105/AJPH.2016.303112.
3. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, *et al.* Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):653-60. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.

4. Musso D, Baud D. Zika virus: time to move from case reports to case control. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):620–1. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00096-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00096-7).
5. Miranda-Filho DB, Martelli CMT, Ximenes RAA, *et al.* Initial description of the presumed congenital zika syndrome. *Am J Public Health.* 2016;106(4):598-600. doi: 10.2105/AJPH.2016.303115.
6. Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, *et al.* Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0242367. doi: 10.1371/journal.pone.0242367.16/S1473-3099(16)00096-7
7. Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, *et al.* Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nat Med.* 2019;25(8):1213–7. doi:10.1038/s41591-019-0496-1.
8. Sobral da Silva PF, Eickmann SH, Ximenes RAA, *et al.* Neurodevelopment in children exposed to Zika virus: what are the consequences for children who do not present with microcephaly at birth? *Viruses.* 2021;13(8):1427. doi: 10.3390/v13081427.
9. Faiçal AV, de Oliveira JC, Oliveira JVV, *et al.* Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in útero exposure to Zika virus. *BMJ Paediatr Open.* 2019;5;3(1):e000486. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000486.
10. Abtibol-Bernardino MR, de Almeida Peixoto L de FA, de Oliveira GA, *et al.* Neurological findings in children without congenital microcephaly exposed to Zika virus in utero: a case series study. *Viruses.* 2020;12(11):1335. doi: 10.3390/v12111335.
11. Antoniou E, Orovou E, Andronikidi PE, *et al.* Congenital zika infection and the risk of neurodevelopmental, neurological, and urinary track disorders in early childhood. a systematic review. *Viruses.* 2021;13(8):1671. doi: 10.3390/v13081671.
12. Black MM, Walker SP, Fernald LCH, *et al.* Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet.* 2017;389(10064):77-90. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31389-7.
13. do Amaral YNDV, Malacarne J, Brandão PG, *et al.* Time to evaluate the clinical repercussions of Zika virus vertical transmission? A systematic review. *Front Psychiatry.* 2021;12:699115. doi: 10.3389/fpsy.2021.699115.

14. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. 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. 158 p. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf. Acesso em 25 ago. 2021.
15. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de vigilância em saúde. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 1126 p. Disponível em:
<https://www.biodiversidade.ciss.fiocruz.br/sites/www.biodiversidade.ciss.fiocruz.br/files/guia%20de%20vigil%C3%A2ncia%20em%20saude%202021%20%281%29.pdf>. Acesso em 3 dez. 2021.
16. Intergrowth-21st. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/>. Acesso em: 25 ago. 2020.
17. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development – 3. ed.. Technical manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. 2006.
18. Madaschi V, Mecca TP, Macedo EC, *et al.* Bayley-III scales of infant and toddler development: transcultural adaptation and psychometric properties. *Paideia*. 2016;26(64):189–97. doi: 10.1590/1982-43272664201606.
19. Peçanha PM, Gomes Junior SC, Pone SM, *et al.* Neurodevelopment of children exposed intra-uterus by Zika virus: a case series. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0229434. doi: 10.1371/journal.pone.0229434.
20. Wheeler AC, Toth D, Ridenour T, *et al.* Developmental outcomes among young children with Congenital Zika Syndrome in Brazil. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e204096. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.4096.
21. Carvalho A, Brites C, Mochida G, *et al.* Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. *Brain Dev*. 2019;41(7):587–94. doi: 10.1016/j.braindev.2019.03.005.

22. Cranston JS, Tiene SF, Nielsen-Saines K, *et al.* Association between antenatal exposure to Zika virus and anatomical and neurodevelopmental abnormalities in children. *Rede JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e209303. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9303.
23. Aizawa CYP, Caron DMR, de Souza CB, *et al.* Neurodevelopment in the third year of life in children with antenatal ZIKV-exposure. *Rev Saude Publica.* 2021;55:1–6. doi: 10.11606/s1518-8787.2021055002798.
24. Andrade LM, Baker Meio MD, Gomes SC Jr, *et al.* Language delay was associated with a smaller head circumference at birth in asymptomatic infants prenatally exposed to the Zika virus. *Acta Paediatr.* 2021;110(8):2375-81. doi: 10.1111/apa.15878.
25. Baudry C, Tarabulsy GM, Atkinson L, *et al.* Intervention with adolescent mother-child dyads and cognitive development in early childhood: a meta-analysis. *Prev Sci.* 2017;18(1):116-130. doi: 10.1007/s11121-016-0731-7.
26. Jeong J, Kim R, Subramanian S V. How consistent are associations between maternal and paternal education and child growth and development outcomes across 39 low-income and middle-income countries? *J Epidemiol Community Health.* 2018;72(5):434–41. doi:10.1136/jech-2017-210102.
27. Van Den Heuvel M, Hopkins J, Biscaro A, *et al.* A comparative analysis of early child health and development services and outcomes in countries with different redistributive policies. *BMC Public Health.* 2013;13:1049. doi: 10.1186/1471-2458-13-1049.
28. Dhamrait GK, Christian H, O'donnell M, *et al.* Gestational age and child development at school entry. *Sci Rep.* 2021;11(1):14522. doi: 10.1038/s41598-021-93701-y.
29. Anderson PJ, Burnett A. Assessing developmental delay in early childhood - concerns with the Bayley-III scales. *Clin Neuropsychol.* 2017;31(2):371-81. doi: 10.1080/13854046.2016.1216518.

Figura 1. Fluxograma da coorte de Zika, com descrição de microcefalia ao nascer e microcefalia no momento do Bayley por Grupos A, B e C



* Duas crianças se informação de perímetro cefálico ao nascer: uma no grupo Zika+ e outra no grupo sem confirmação das crianças com suspeita clínica ou de imagem.

Tabela 1. Características clínicas das crianças avaliadas com Teste Bayley III, nos Grupos A, B e C

Características sociodemográficas e clínicas das crianças avaliadas com Bayley III	Grupo A Zika (PCR+)	Grupo B Provável Zika	Grupo C Crianças com suspeita clínica ou imagem	Total
Idade cronológica (meses)	n=33	n=7	n=12	n=52
Mediana (IIQ25-75)	22 (19 - 26)	18 (8 - 23)	21 (19 - 22)	21 (18 - 23)
Mínimo-máximo	12 - 41	8 - 27	8 - 22	8 - 41
Peso/idade (escore Z)				
Mediana (IIQ25-75)	+0,49 (-0,27 - +1,10)	-0,25 (-1,55 - +1,68)	-3,37 (-4,03 - -2,01)	+0,09 (-2,10 - +0,85)
Mínimo-máximo	-2,37 - +2,00	-16,30 - +3,01	-6,21 - -1,16	-16,30 - +3,01
Peso/estatura (escore Z)				
Mediana (IIQ25-75)	+0,60 (+0,07 - +1,21)	+0,25 (-0,35 - +1,54)	-2,96 (-3,86 - -1,67)	+0,19 (-1,44 - +1,04)
Mínimo-máximo	-2,86 - +2,87	-0,83 - +4,77	-4,79 - -1,19	-4,79 - +4,77
Estatura/idade (escore Z)				
Mediana (IIQ25-75)	+0,50 (-0,92 - +1,10)	-1,70 (-1,99 - +0,72)	-1,72 (-3,40 - -0,90)	+0,01 (-1,70 - +0,80)
Mínimo-máximo	-2,91 - +3,76	-2,21 - +1,05	-7,94 - -0,27	-7,94 - +3,76
Perímetro cefálico/idade (escore Z)				
Mediana (IIQ25-75)	+0,35 (-0,59 - +0,97)	+0,31 (+,-,21 - +1,39)	-4,68 (-6,50 - -2,99)	+0,16 (-1,63 - +0,93)
Mínimo-máximo	-8,13 - +3,13	-1,20 - +1,52	-7,88 - +1,13	-8,13 - +3,13
Índice de massa corporal/idade (escore Z)				
Mediana (IIQ25-75)	+0,57 (+0,11 - +1,19)	+0,21 (-0,44 - +2,63)	-2,61 (-4,10 - -1,48)	+0,16 (-1,17 - +1,02)
Mínimo-máximo	-2,85 - +3,56	-0,48 - +4,96	-5,00 - +1,67	-5,00 - +4,96
Estado nutricional				
Adequado para a idade	28/33 (84,8)	6/7 (85,7)	3/12 (25,0)	37/52 (71,2)
Inadequado para a idade	5/33 (15,2)	1/7 (14,3)	9/12 (75,0)	15/52 (28,8)
Classificação do estado nutricional	n=5	n=1	n=9	n=15
Desnutrição	0/5	0/1	6/9 (66,7)	6/15 (40,0)
Baixo peso	1/5 (20,0)	0/1	3/9 (33,3)	4/15 (26,7)
Sobrepeso	3/5 (60,0)	0/1	0/9	3/15 (20,0)
Obesidade	1/5 (20,0)	1/1 (100,0)	0/9	2/15 (13,3)
Microcefalia ao nascer (Intergrowth)	2/32 (6,3)	0/7	9/11 (81,8)	11/50 (22,0)
Microcefalia (escore Z Bayley)	2/33 (6,1)	0/6	10/12 (83,3)	12/52 (23,1)

IIQ: intervalos interquartílicos.

Tabela 2. Comparação de aspectos do desenvolvimento infantil por domínio do Teste Bayley III de crianças cujas mães foram confirmadas ou suspeitas com Zika e de crianças com achados clínicos ou de imagem. Coorte Zika Vírus, Goiânia-GO, 2016-2019

Características	Domínio Cognitivo		Domínio Linguagem		Domínio Motor		Domínio Socioemocional		Comportamento global adaptativo	
	Com atraso	Sem atraso	Com atraso	Sem atraso	Com atraso	Sem atraso	Abaixo da média	Média acima	Abaixo da média	Média acima
Idade materna										
≤ 19 anos	4/9 (44,4)	5/9 (55,6)	6/9 (66,7)	3/9 (33,3)	5/9 (55,6)	4/9 (44,4)	4/9 (44,4)	5/9 (55,6)	7/9 (77,8)	2/9 (22,2)
> 20 anos	10/43 (23,3)	33/43 (76,7)	16/43 (37,2)	27/43 (62,8)	15/43 (34,9)	28/43 (65,1)	12/43 (27,9)	31/43 (72,1)	35/43 (81,4)	8/43 (18,6)
p-valor*	0,229		0,144		0,280		0,431		>0,999	
Escolaridade materna										
< 9 anos	2/8 (25,0)	6/8 (75,0)	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)	3/8 (37,5)	5/8 (62,5)	8/8 (100,0)	-
≥ 9 anos	12/44 (27,3)	32/44 (72,7)	18/44 (40,9)	26/44 (59,1)	16/44 (36,4)	28/44 (63,6)	13/44 (29,5)	31/44 (70,5)	34/44 (77,3)	10/44 (22,7)
p-valor*	>0,999		0,708		0,695		0,689		0,328	
Renda materna ^{&}										
≤ 2 salários-mínimos	7/19 (36,8)	12/19 (63,2)	9/19 (47,4)	10/19 (52,6)	8/19 (42,1)	11/19 (57,9)	8/19 (42,1)	11/19 (57,9)	17/19 (89,5)	2/19 (10,5)
> 2 salários-mínimos	6/27 (22,2)	21/27 (77,8)	11/27 (40,7)	16/27 (59,3)	10/27 (37,0)	17/27 (63,0)	7/27 (25,9)	20/27 (74,1)	20/27 (74,1)	7/27 (25,9)
p-valor**	0,278 [§]		0,655 [§]		0,729 [§]		0,249**		0,270	
Idade Gestacional										
Pré-termo	4/13 (30,8)	9/13 (69,2)	5/13 (38,5)	8/13 (61,5)	6/13 (46,2)	7/13 (53,8)	5/13 (38,5)	8/13 (61,5)	10/13 (76,9)	3/13 (23,1)
A termo	10/39 (25,6)	29/39 (74,4)	17/39 (43,6)	22/39 (56,4)	14/39 (35,9)	25/39 (64,1)	11/39 (28,2)	28/39 (71,8)	32/39 (82,1)	7/39 (17,9)
p-valor*	0,729		>0,999		0,529 [§]		0,506		0,697	
Alterações em exame de imagem (ultrassonografia transfontanelar)										
Sim	5/6 (83,3)	1/6 (16,7)	6/6 (100,0)	-	6/6 (100,0)	-	5/6 (83,3)	1/6 (16,7)	6/6 (100,0)	-
Não	2/25 (8,0)	23/25 (92,0)	6/25 (24,0)	19/25 (76,0)	5/25 (20,0)	20/25 (80,0)	4/25 (16,0)	21/25 (84,0)	19/25 (76,0)	6/25 (24,0)
p-valor*	0,001		0,001		0,001		0,004		0,309	
Microcefalia ao nascer										
Sim	8/11 (72,7)	3/11 (27,3)	8/11 (72,7)	3/11 (27,3)	9/11 (81,8)	2/11 (18,2)	8/11 (72,7)	3/11 (27,3)	10/11 (90,9)	1/11 (9,1)
Não	5/39 (12,8)	34/39 (87,2)	13/39 (33,3)	26/39 (66,7)	10/39 (25,6)	29/39 (74,4)	7/39 (17,9)	32/39 (82,1)	30/39 (76,9)	9/39 (23,1)
p-valor*	<0,001		0,036		0,001		0,001		0,424	

Características	Domínio Cognitivo		Domínio Linguagem		Domínio Motor		Domínio Socioemocional		Comportamento global adaptativo	
	Com atraso	Sem atraso	Com atraso	Sem atraso	Com atraso	Sem atraso	Abaixo da média	Média acima	Abaixo da média	Média acima
Microcefalia (escore Z - Bayley III)										
Sim	11/12 (91,7)	1/12 (8,3)	12/12 (100,0)	-	11/12 (91,7)	1/12 (8,3)	11/12 (91,7)	1/12 (8,3)	12/12 (100,0)	-
Não	3/40 (7,5)	37/40 (92,5)	10/40 (25,0)	30/40 (75,0)	9/40 (22,5)	31/40 (77,5)	5/40 (12,5)	35/40 (87,5)	30/40 (75,0)	10/40 (25,0)
p-valor*	<0,001		<0,001[§]		<0,001		<0,001		0,092	
Exame otológico										
Alterado	2/7 (28,6)	5/7 (71,4)	4/7 (57,1)	3/7 (42,9)	4/7 (57,1)	3/7 (42,9)	2/7 (28,6)	5/7 (71,4)	4/7 (57,1)	3/7 (42,9)
Normal	1/11 (9,1)	10/11 (90,9)	2/11 (18,2)	9/11 (81,8)	3/11 (27,3)	8/11 (72,7)	2/11 (18,2)	9/11 (81,8)	10/11 (90,9)	1/11 (9,1)
p-valor*	0,528		0,141		0,332		>0,999		0,245	
Exame neuroclínico										
Alterado	11/12 (91,7)	1/12 (8,3)	11/12 (91,7)	1/12 (8,3)	11/12 (91,7)	1/12 (8,3)	11/12 (91,7)	1/12 (8,3)	12/12 (100,0)	
Normal	2/35 (5,7)	33/35 (94,3)	10/35 (28,6)	25/35 (71,4)	8/35 (22,9)	27/35 (77,1)	4/35 (11,4)	31/35 (88,6)	26/35 (74,3)	9/35 (25,7)
p-valor*	<0,001		<0,001[§]		<0,001		<0,001		0,087	
Dismorfias										
Presentes	11/14 (78,6)	3/14 (21,4)	11/14 (78,6)	3/14 (21,4)	12/14 (85,7)	2/14 (14,3)	11/14 (78,6)	3/14 (21,4)	13/14 (92,9)	1/14 (7,1)
Ausentes	3/38 (7,9)	35/38 (92,1)	11/38 (28,9)	27/38 (71,1)	8/38 (21,1)	30/38 (78,9)	5/38 (13,2)	33/38 (86,8)	29/38 (76,3)	9/38 (23,7)
p-valor*	<0,001		0,001[§]		<0,001[§]		<0,001		0,254	
Exame oftalmológico										
Alterado	12/31 (38,7)	19/31 (61,3)	17/31 (54,8)	14/31 (45,2)	17/31 (54,8)	14/31 (45,2)	12/31 (38,7)	19/31 (61,3)	25/31 (80,6)	6/31 (19,4)
Normal	-	14/14 (100,0)	2/14 (14,3)	12/14 (85,7)	-	14/14 (100,0)	2/14 (14,3)	12/14 (85,7)	11/14 (78,6)	3/14 (21,4)
p-valor*	0,009		0,011[§]		<0,001[§]		0,165		>0,999	
Sintomas compatíveis com síndrome congênita de Zika										
Alterado	12/18 (66,7)	6/18 (33,3)	13/18 (72,2)	5/18 (27,8)	14/18 (77,8)	4/18 (22,2)	12/18 (66,7)	6/18 (33,3)	17/18 (94,4)	1/18 (5,6)
Normal	2/34 (5,9)	32/34 (94,1)	9/34 (26,5)	25/34 (73,5)	6/34 (17,6)	28/34 (82,4)	4/34 (11,8)	30/34 (88,2)	25/34 (73,5)	9/34 (26,5)
p-valor*	<0,001		<0,001[§]		<0,001[§]		<0,001[§]		0,136	

*Teste Exato de Fisher (p<0,05). [§]Teste Qui-quadrado (p<0,05). Valores em negrito apresentam diferenças estatisticamente significativas. &Salário-mínimo: R\$880,00 (2016), R\$937,00 (2017), R\$954,00 (2018) e R\$998,00 (2019). Fonte: autoria própria.

Tabela 3. Distribuição dos casos com atraso grave e atraso leve por domínios e subtestes de Bayley III, de acordo com os Grupos A, B e C

Pontuação composta nos domínios do Bayley III	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Total (n=52) n (%)
	Zika (PCR) (n=33) n (%)	Provável Zika (n=7) n (%)	Crianças com suspeita clínica ou imagem (n=12) n (%)	
Cognitivo	9 (27,3)	3 (42,9)	10 (83,3)	22 (42,3)
Atraso grave (<70 pontos)	4	2	10	16
Atraso leve (70 a 84 pontos)	5	1	-	6
Linguagem	3 (9,1)	1 (14,3)	10 (83,3)	5 (9,6)
Atraso grave (<70 pontos)	2	1	10	4
Atraso leve (70 a 84 pontos)	1	-	-	1
Motor	5 (15,2)	4 (57,1)	11 (91,7)	20 (38,5)
Atraso grave (<70 pontos)	2	1	9	12
Atraso leve (70 a 84 pontos)	3	3	2	8
Pontuação escalonada nos subtestes do Bayley III				
Comunicação receptiva	11 (33,3)	3 (42,9)	10 (83,3)	24 (46,2)
Atraso grave	9	3	10	22
Atraso leve	2	-	-	2
Comunicação expressiva	11 (33,3)	4 (57,1)	10 (83,3)	25 (48,1)
Atraso grave	8	4	10	22
Atraso leve	3	-	-	3
Motricidade fina	11 (33,3)	3 (42,9)	9 (75,0)	23 (44,2)
Atraso grave	6	3	9	18
Atraso leve	5	-	-	5
Motricidade grossa	11 (33,3)	5 (71,4)	3 (25,0)	19 (36,5)
Atraso grave	6	3	2	11
Atraso leve	5	2	1	8

5 CONCLUSÃO

Os eventos adversos da exposição gestacional ao ZIKV são variáveis, desde graves comprometimentos, como na SCZ, caracterizada por microcefalia, ventriculomegalia, atrofia cortical e de outras estruturas cerebrais, artrogripose, lesões oftalmológicas e otológicas, quanto a sutis desfechos sem alterações fenotípicas evidentes.

As alterações oftalmológicas, auditivas e neurológicas se apresentam em conjunto ou isoladas, impactando no aumento da frequência de atrasos de neurodesenvolvimento.

Na avaliação do desenvolvimento neurocomportamental com a aplicação do teste Bayley III, observa-se grandes atrasos de neurodesenvolvimento, principalmente nas crianças com sinais clínicos e de imagem sugestivos de SCZ.

A frequência de atrasos em todos os domínios avaliados pelo Bayley III em crianças sem microcefalia ao nascer foram consideravelmente altas, o que pode significar que esse achado utilizado como triagem única da SCZ pode ser falho em identificar os agravos causados pela exposição gestacional ao ZIKV.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exposição gestacional ao ZIKV diante de sua variabilidade de desfechos no período neonatal e na infância.

Podendo ocasionar graves achados como na SCZ, acarretando prejuízos individuais e coletivos

Prejuízos estes tanto na esfera biológica, como socioeconômica e emocional, impactando negativamente na vida das famílias e sobrecarregando os serviços de saúde.

Quanto aos neonatos que não apresentam alterações fenotípicas evidentes, podem apresentar alterações de neurodesenvolvimento, identificadas ao longo da infância. A avaliação completa dessas crianças é recomendada, com a realização em todos os casos suspeitos de teste de emissão otoacústica, BERA, fundoscopia, retinografia, exames específicos que avaliem acuidade visual, exames de neuroimagem, testes de avaliação de neurodesenvolvimento, exames laboratoriais de biologia molecular e sorologia para STORCHZ.

Essas crianças sintomáticas e assintomáticas ao nascer, devem ser assistidas em centros de referência especializados com acompanhamento frequente, e multiprofissional. Provavelmente, irão necessitar de recursos de alta tecnologia para manutenção da vida e de pessoas habilitadas para o manejo de casos tipicamente graves, como também dos profissionais com competência para identificar e instituir intervenções terapêuticas nos atrasos no neurodesenvolvimento. Essas intervenções apropriadas e ofertadas oportunamente no seguimento dessas crianças podem minimizar sequelas pela correção ou redução dos desvios da normalidade no neurodesenvolvimento.

REFERÊNCIAS

ABTIBOL-BERNARDINO, M. R. *et al.*, Neurological findings in children without congenital microcephaly exposed to Zika virus in utero: a case series study, **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1335, Nov. 2020. Disponível em: [10.3390/v12111335](https://doi.org/10.3390/v12111335). Acesso em: 8 ago. 2021.

AIZAWA, C. Y. P. *et al.*, Neurodevelopment in the third year of life in children with antenatal Zikv-exposure, **Rev Saúde Pública**, v. 55, p. 1–6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055002798>. Acesso em: 6 jun. 2021.

ALBUQUERQUE, K. A.; *et al.* Novas tendências em instrumentos para triagem do desenvolvimento infantil no Brasil: uma revisão sistemática. **J. Hum Growth Dev.** 2020, v. 30, n. 2, p. 188-196. Disponível em: [10.7322/jhgd.v30.10366](https://doi.org/10.7322/jhgd.v30.10366). Acesso em 12 abr. 2022.

AL-OBAIDI, M. M. J. *et al.*, Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system, **Acta Virol**, v. 62, n. 1, p. 16–27, 2018. Disponível em: [10.4149/av_2018_102](https://doi.org/10.4149/av_2018_102). Acesso em: 7 jul. 2021.

ALVARADO, M. G. *et al.*, Zika virus infection in pregnancy, microcephaly, and maternal and fetal health: what we think, what we know, and what we think we know, **Arch Pathol Lab Med**, v. 141, n. 1, p. 26-32, Jan. 2017. Disponível em: [10.5858/arpa.2016-0382-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0382-RA). Acesso em: 12 set. 2021.

AMARAL, Y. N. V. *et al.*, Time to evaluate the clinical repercussions of Zika virus vertical transmission? A systematic review, **Front Psychiatry**, v. 12, p. 1–15, Aug. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.699115>. Acesso em: 20 set. 2021.

ANDRADE, L. M. *et al.*, Language delay was associated with a smaller head circumference at birth in asymptomatic infants prenatally exposed to the Zika virus, **Acta Paediatrica**, v. 110, n. 8, p. 2375–2381, Aug. 2021. Disponível em: [10.1111/apa.15878](https://doi.org/10.1111/apa.15878). Acesso em: 12 set. 2021.

ARAGÃO M. F. V. *et al.*, Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study, **BMJ**, v. 353, p. i1901, Apr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1901>. Acesso em: 28 mar. 2021.

ARAUJO JÚNIOR, E. *et al.*, Prenatal imaging findings in fetal Zika virus infection, **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 29, n. 2, p. 95–105, Apr. 2017. Disponível em: [10.1097/GCO.0000000000000345](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000345). Acesso em: 15 set. 2021.

ARAÚJO, T. V. B. *et al.* Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May 2016: preliminary report of a case-control study, **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 12, p. 1356–1363, Sep. 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30318-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30318-8). Acesso em: 20 ago. 2021.

ATKINSON, B. *et al.*, Detection of Zika virus in semen, **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 5, p. 940, May. 2016. Disponível em: [10.3201/eid2205.160107](https://doi.org/10.3201/eid2205.160107). Acesso em: 15 mar. 2021.

BALMASEDA, A. *et al.*, Antibody-based assay discriminates Zika virus infection from other flaviviruses, **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 114, n. 31, p. 8384–8389, Aug. 2017. Disponível em: [10.1073/pnas.1704984114](https://doi.org/10.1073/pnas.1704984114). Acesso em: 22 abr. 2021.

BAROUCH, D. H. *et al.*, Prospects for a Zika virus vaccine. **Immunity**, v. 46, n. 2, p. 176–182, Feb. 2017. Disponível em: [10.1016/j.immuni.2017.02.005](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.005). Acesso em: 15 out. 2021.

BARZON, L. *et al.*, Infection dynamics in a traveller with persistent shedding of Zika virus RNA in semen for six months after returning from Haiti to Italy, January 2016. **Euro Surveill**, v. 21, n. 32, pii=30316, 2016. Disponível em: [10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30316](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30316). Acesso em: 23 ago. 2021.

BASILE, A. J. *et al.*, Multiplex microsphere immunoassays for the detection of IgM and IgG to arboviral diseases, **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p. e75670, Sep. 2013. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0075670](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075670). Acesso em: 30 jul. 2021.

BAYLEY N., **Bayley Scales of Infant and Toddler Development** – 3th ed. Technical manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 2006.

BAYLEY, N., **Bayley-escalas de desenvolvimento do bebê e da criança pequena**. 3. ed. Manual técnico. São Paulo: Editora Pearson Clinical, 2018.

BERTHET, N. *et al.*, Molecular characterization of three Zika flaviviruses obtained from sylvatic mosquitoes in the Central African Republic, **Vector Borne Zoonotic Dis**, v. 14, n. 12, p. 862–865, Dec. 2014. Disponível em: [10.1089/vbz.2014.1607](https://doi.org/10.1089/vbz.2014.1607). Acesso em: 15 set. 2021.

BERTOLLI, J. *et al.*, Functional outcomes among a cohort of children in Northeastern Brazil meeting criteria for follow-up of congenital Zika virus **Infection Am J Trop Med Hyg**, v. 102, n. 5, pp. 955–963, May. 2020. Disponível em: [10.4269/ajtmh.19-0961](https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0961). Acesso em: 30 jul. 2021.

BESNARD, M. *et al.*, Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013, and February 2014. **Euro Surveill**, v. 19, n. 13, p. 20751, Feb. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751>. Acesso em: 9 ago. 2021.

BORUCKI, M. K. *et al.* Multiscale analysis for patterns of Zika virus genotype emergence, spread, and consequence, **PLoS ONE**, v. 14, n. 12, p. e0225699, Dec. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225699>. Acesso em: 24 ago. 2021.

BOSCH, I. *et al.*, Rapid antigen tests for dengue virus serotypes and Zika virus in patient serum, **Sci Transl Med**, v. 27, n. 9, p. eaan1589, Sep. 2017. Disponível em: [10.1126/scitranslmed.aan1589](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan1589). Acesso em: 15 jan. 2021.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Boletim Epidemiológico**, v. 49, n. 2, p. 1–8, 2018.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Boletim Epidemiológico**, v. 51, n. 47, p. 1-8, 2020.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Boletim Epidemiológico**, v. 52, n. 8, p. 1-8.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, **Nota informativa**: procedimentos a serem adotados para a vigilância da Febre do vírus Zika no Brasil, p. 1-7, 2016. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/07/NotaInformativa-zika.pdf>. Acesso em: 30 set. 2020.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil até a Semana Epidemiológica 48, **Boletim Epidemiológico**, v. 46, n. 44, 2015. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/2015-svs-be-pncd-se48.pdf>. Acesso em: 20 set. 2021.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Óbito por arboviroses no Brasil, 2008 a 2019, **Boletim Epidemiológico**, v. 51, n. 33, p. 13-18, 2020. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/boletim-epidemiologico-SVS-33-2020.pdf>. Acesso em: 26 out. 2021.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. 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. 158 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf. Acesso em: 15 jun. 2021.

BRASIL, P. *et al.*, Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro, **N Engl J Med**, v. 375, p. 2321-2334, Dec. 2016. Disponível em: 10.1056/NEJMoa1602412. Acesso em: 28 set. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 55 pp. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil-ncia-e-resposta---vers-o-1----09dez2015-8h.pdf>>. Acesso em: 29 set. 2016.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. COORDENAÇÃO-GERAL DE DESENVOLVIMENTO DA

EPIDEMIOLOGIA EM SERVIÇOS. **Guia de vigilância em saúde**. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 1.126 p. Disponível em: <https://www.biodiversidade.ciiss.fiocruz.br/sites/www.biodiversidade.ciiss.fiocruz.br/files/guia%20de%20vigil%C3%A2ncia%20em%20saude%202021%20%281%29.pdf>. Acesso em 3 dez. 2021.

BRITO, C., Zika virus: a new chapter in the history of Medicine, **Acta Med Port**, v. 28, n. 6, p. 679–680, Nov-Dec. 2015. Disponível em: 10.20344/amp.7341. Acesso em: 9 ago. 2021.

BURGER-CALDERON, R. *et al.* Age-dependent manifestations and case definitions of paediatric Zika: a prospective cohort study, **Lancet Infect Dis**, v. 20, n. 3, p. 371–380, Mar. 2020. Disponível em: 10.1016/S1473-3099(19)30547-X. Acesso em: 20 jul. 2021.

BUSTAMANTE, A. F. *et al.*, Role of adherens junctions and apical-basal polarity of neural stem/progenitor cells in the pathogenesis of neurodevelopmental disorders: a novel perspective on congenital Zika syndrome, **Transl Res**, v. 210, p. 57–79, Aug. 2019. Disponível em: 10.1016/j.trsl.2019.02.014. Acesso em 9 ago. 2020.

CALVET, G. *et al.*, Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study, **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 6, p. 653–660, Jun. 2016. Disponível em: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5. Acesso em: 25 ago. 2020.

CARVALHO, A. *et al.* Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. **Brain Dev**, v. 41, n. 7, p. 587–594, Aug. 2019. Disponível em: 10.1016/j.braindev.2019.03.005. Acesso em: 19 jun. 2021.

CARVALHO, A. L. *et al.* Cerebral palsy in children with congenital Zika syndrome: a 2-year neurodevelopmental follow-up. **J Child Neurol**, v. 35, n. 3, p. 202–207, Mar. 2020. Disponível em: 10.1177/0883073819885724. Acesso em: 20 jun. 2021.

CARVALHO, M. D. C. G. *et al.* Early epilepsy in children with Zika-related microcephaly in a cohort in Recife, Brazil: characteristics, electroencephalographic findings, and treatment response. **Epilepsia**, v. 61, n. 3, p. 509–518, Mar. 2020. Disponível em: 10.1111/epi.16444. Acesso em: 20 jul. 2021.

CENTENO-TABLANTE, E. *et al.*, Update on the transmission of Zika virus through breast milk and breastfeeding: a systematic review of the evidence, **Viruses**, v. 13, n. 1, p. 1–14, Jan. 2021. Disponível em: 10.3390/v13010123. Acesso em 15 ago. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. **Zika virus: clinical evaluation & disease**, Jan. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/preparing-for-zika/clinicalevaluationdisease.html>. Acesso em 21 mar. 2021.

COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL BEHAVIORAL PEDIATRICS, BRIGHT FUTURES STEERING COMMITTEE, MEDICAL HOME INITIATIVES FOR CHILDREN WITH SPECIAL NEEDS PROJECT ADVISORY COMMITTEE. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening, **Pediatrics**, v. 118, n. 1, p. 405–420, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-1231>. Acesso em: 14 out. 2021.

COUTINHO, C. M. *et al.*, Early maternal Zika infection predicts severe neonatal neurological damage: results from the prospective Natural History of Zika Virus Infection in Gestation cohort study, **BJOG**, v. 128, n. 2, p. 317–326, Jan. 2021. Disponível em: [10.1111/1471-0528.16490](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16490). Acesso em: 15 ago. 2021.

COUTINHO, C. M. *et al.*, Persistence of anti-ZIKV-IgG over time is not a useful congenital infection marker in infants born to ZIKV-infected mothers: The NATZIG Cohort, **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 711, Apr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v13040711>, Acesso em: 2 ago. 2021.

CRANSTON, J. S. *et al.*, Association between antenatal exposure to Zika virus and anatomical and neurodevelopmental abnormalities in children, **JAMA Netw Open**, v. 3, n. 7, p. e209303, Jul. 2020. Disponível em: [10.1001/jamanetworkopen.2020.9303](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9303). Acesso em: 15 ago. 2021.

CUEVAS, E. L. *et al.*, Preliminary report of microcephaly potentially associated with Zika virus infection during pregnancy – Colombia, January–November 2016, **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 49, p.1409–1413, Dec. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6549e1>. Acesso em: 15 ago. 2021.

DA SILVA, P. S. *et al.*, Neurodevelopment in children exposed to Zika virus: what are the consequences for children who do not present with microcephaly at birth?, **Viruses**, v. 13, n. 8, p. 1427, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v13081427>. Acesso em: 20 set. 2021.

DIAMOND, A., Interrelated and interdependent, **Dev Sci**, v. 10, n. 1, p.152-158, Jan. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2007.00578.x>. Acesso em: 20 set. 2021.

DICK, G. W. A. *et al.*, Zika virus (I). Isolations and serological specificity. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 46, n. 5, p. 509–520. Sep. 1952. Disponível em: [10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4). Acesso em 25 ago. 2021.

D'ORTENZIO, E. *et al.*, Evidence of sexual transmission of Zika vírus, **N Engl J Med**, v. 374, n. 22, p. 2195- 2198, Jun. 2016. Disponível em: [10.1056/NEJMc1604449](https://doi.org/10.1056/NEJMc1604449). Acesso em: 20 set. 2021.

DRIGGERS, R. W. *et al.*, Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities, **N Engl J Med**, v. 374, n. 22, p. 2142–2151, Jun. 2016. Disponível em: [10.1056/NEJMoa1601824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601824). Acesso em: 20 set. 2021.

DUARTE, G. *et al.*, Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: Zika virus infection, **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 54, n. suppl 1, p. e2020609. May. 2021. Disponível em: [10.1590/0037-8682-609-2020](https://doi.org/10.1590/0037-8682-609-2020). Acesso em: 20 set. 2021.

DUFFY, M. R. *et al.*, Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia, **N Engl J Med**, v. 360, p. 2536–2543, Jun. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>. Acesso em: 25 set. 2021.

EINSPIELER, C. *et al.*, Association of infants exposed to prenatal Zika virus infection with their clinical, neurologic, and developmental status evaluated via the general movement assessment tool, **JAMA Netw Open**, v. 2, n. 1, p. e187235, Jan. 2019. Disponível em: [10.1001/jamanetworkopen.2018.7235](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7235). Acesso em: 20 set. 2021.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, **Rapid Risk Assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia, 14 February 2014**. Stockholm: ECDC; 2014. 12 pp. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2021.

FAIÇAL, A. V. *et al.*, Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus, **BMJ Paediatrics Open**, v. 3, n. 1, p. e000486, Jul. 2019. Disponível em: [10.1136/bmjpo-2019-000486](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000486). Acesso em: 20 set. 2021.

FALCAO, M. B. *et al.*, Management of infection by the Zika virus, **Ann Clin Microbiol Antimicrob**, v. 15, n. 1, p. 57, Sep. 2016. Disponível em: [10.1186/s12941-016-0172-y](https://doi.org/10.1186/s12941-016-0172-y). Acesso em: 20 set. 2021.

FAYE, O. *et al.*, Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th Century, **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 1, p. e2636, Jan. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002636>. Acesso em: 10 Ago. 2021.

FERNANDEZ, E. *et al.*, Vaccination strategies against Zika virus, **Curr Opin Virol**, v. 23, p. 59–67, Apr. 2017. Disponível em: [10.1016/j.coviro.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.03.006). Acesso em: 20 set. 2021.

FIGUEIRAS, A. C. M. I. V. *et al.*, **Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI**. Washington, D. C.: OPAS, 2005. 54 pp. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/1711.pdf>. Acesso em: 20 set. 2021.

FRANÇA, G. V. A. *et al.*, Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 live births with complete investigation, **Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 891-897, Aug. 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30902-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30902-3). Acesso em: 20 set. 2021.

FRANÇA, T. L. B. *et al.*, Growth and development of children with microcephaly associated with congenital Zika virus syndrome in Brazil, **Int J Environ Res**

- Public Health**, v. 15, n. 9, 1990. Sep. 2018. Disponível em: 10.3390/ijerph15091990. Acesso em: 20 ago. 2021.
- FRANCHINI, A. M. *et al.*, Environmental exposures are hidden modifiers of anti-viral immunity, **Curr Opin Toxicol**, v. 10, p. 54–59, 2018. Disponível em: 10.3390/ijerph15091990. Acesso em: 22 out. 2021.
- FRANKENBURG, W., *et al.* **DENVER II: teste de triagem do desenvolvimento: Manual de treinamento. Adaptação brasileira por Ana Llonch Sabatés.** São Paulo: Hogrefe, 2018.
- FREITAS, D. A. *et al.*, Congenital Zika syndrome: a systematic review, **PLoS ONE**, v. 15, n. 12, p. e0242367, Dec. 2020. Disponível em: 10.1371/journal.pone.0242367. Acesso em: 22 out. 2021.
- GARCÍA-BOYANO M. *et al.*, Long-term outcomes of infants with congenital Zika virus infection in Ecuador: a retrospective longitudinal study, **J Trop Pediatr**, v. 67, n. 3, p. fmaa066, Jul. 2021. Disponível em: 10.1093/tropej/fmaa066. Acesso em: 2 jul. 2021.
- GAZETA, R. E. *et al.*, Three-year clinical follow-up of children intrauterine exposed to Zika virus, **Viruses**, v. 13, n. 3, p. 1–15, Mar. 2021. Disponível em: 10.3390/v13030523. Acesso em: 2 jul. 2021.
- GERZSON, L. R. *et al.*, Neurodevelopment of nonmicrocephalic children, after 18 months of life, exposed prenatally to Zika virus. **J Child Neurol**, v. 35, n. 4, p. 278–282, Mar. 2020. Disponível em: 10.1177/0883073819892128. Acesso em: 12 set. 2021.
- GESSEL, A. *et al.*, **Developmental diagnosis: normal and abnormal child developmental.** 2nd ed. New York: Harpers & Row, 1947.
- GIOVANNONI, F. *et al.*, AHR is a Zika virus host factor and a candidate target for antiviral therapy. **Nat Neurosci**, n. 23, p. 939–951. Jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0664-0>. Acesso em: 12 out. 2021.
- GONIK, L. *et al.*, Auditory and language development assessment of newborns aged one to four years exposed to gestational zika virus infection: a case series, **Int J Environ Res Public Health**, v. 18, n. 12, p. 6562, Jun. 2021. Disponível em: 10.3390/ijerph18126562. Acesso em: 20 set. 2021.
- GÖTZ, M. *et al.*, The cell biology of neurogenesis. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 6, p. 777–788, Out. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrm1739>. Acesso em: 13 set. 2021.
- GRARD, G. *et al.*, Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: a new threat from *Aedes albopictus*? **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 2, p. e2681, Feb. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002681>. Acesso em: 20 set. 2021.

- GUEDES, D. R. *et al.*, Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil, **Emerg Microbes Infect**, v. 6, n. 8, p. e69, Aug. 2017. Disponível em: [10.1038/emi.2017.59](https://doi.org/10.1038/emi.2017.59). Acesso em: 20 set. 2021.
- HADDOW, A. D. *et al.*, Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage, **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. e1477, Feb. 2012. Disponível em: [10.1371/journal.pntd.0001477](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001477). Acesso em: 23 out. 2021.
- HALANI, S. *et al.*, Clinical manifestations and health outcomes associated with Zika virus infections in adults: a systematic review, **PLoS Negl Trop Dis**, v. 15, n. 7, p. e0009516, Jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009516>. Acesso em: 24 set. 2021.
- HALPERN, R., Triagem e vigilância dos transtornos do desenvolvimento e comportamento na infância. *In*: Halpern R. (org.). **Manual de pediatria do desenvolvimento e comportamento**. Barueri, SP: Manole; 2015. p. 112-113.
- HAMEL, R. *et al.*, Biology of Zika virus infection in human skin cells. **J Virol**, v. 89, n. 17, p. 8880-8896, Aug. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00354-15>. Acesso em: 22 out. 2021.
- HAYES, E. B., Zika virus outside Africa, **Emerg Infect Dis**, v. 15, n. 9, p. 1347–1350, Sep. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1509.090442>. Acesso em: 15 set. 2021.
- HEINZ, F. X. *et al.*, Flavivirus structure and membrane fusion, **Adv Virus Res**, v. 59, p. 63–97, 2003. Disponível em: [10.1016/s0065-3527\(03\)59003-0](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(03)59003-0) Acesso em: 14 ago. 2021.
- HENNESSEY, M. *et al.*, Zika virus spreads to new areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016, **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 3, p. 55-58, Jan. 2016. Disponível em: [10.15585/mmwr.mm6503e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e1). Acesso em: 20 set. 2021.
- HERRADA, C. A. *et al.*, Advances in diagnostic methods for Zika virus infection. **J Med Device**, v. 12, n. 4, p. 0408021-4080211, Dec. 2018. Disponível em: [10.1115/1.4041086](https://doi.org/10.1115/1.4041086). Acesso em: 16 set. 2021.
- JACKSON, A. P. *et al.*, Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain, **Am J Hum Genet**, v. 71, n. 1, p. 136–142, Jul. 2002. Disponível em: [10.1086/341283](https://doi.org/10.1086/341283). Acesso em: 20 set. 2021.
- JIMENEZ, A. *et al.*, Zika virus and the blood supply: what do we know? **Transfus Med Rev**, v. 31, n. 1, p. 1–10, Jan. 2017. Disponível em: [10.1016/j.tmr.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2016.08.001). Acesso em: 22 set. 2021.
- KAZMI, S. S. *et al.*, A review on Zika virus outbreak, epidemiology, transmission and infection dynamics. **J of Biol Res-Thessaloniki**, v. 27, n. 5, Mar. 2020 Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40709-020-00115-4>. Acesso em: 20 set. 2021.

KINDHAUSER, M. K. *et al.*, Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus, **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 9, p. 675–686, Sep. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171082>. Acesso em: 24 set. 2021.

L'HUILLIER, A. G. *et al.*, Evaluation of Altona Diagnostics Realstar Zika virus RTPCR test kit for Zika virus PCR testing, **J Clin Microbiol**, v. 55, n. 5, p. 1576–1584, May 2017. Disponível em: 10.1128/JCM.02153-16. Acesso em: 20 set. 2021.

LANCIOTTI, R. S. *et al.*, Genetic, and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007, **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 8, p. 1232–1239, Aug. 2008. Disponível em: 10.3201/eid1408.080287. Acesso em: 20 set. 2021.

LANDRY, M. L. *et al.*, Laboratory diagnosis of Zika virus infection. **Arch Pathol Lab Med**, v. 141, n. 1, p. 60-67, Jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0406-SA>. Acesso em: 20 set. 2021.

LI, H. *et al.*, Zika virus infects neural progenitors in the adult mouse brain and alters proliferation, **Cell Stem Cell**, v. 19, n. 5, p. 593–598. Disponível em: 10.1016/j.stem.2016.08.005. Acesso em: 20 set. 2021.

LIANG, B. *et al.*, Host and viral mechanisms of congenital Zika syndrome. **Virulence**, v. 10, n. 1, p. 768–775, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1656503>. Acesso em: 20 set. 2021.

LINDENBACH, B. D. *et al.*, Molecular biology of flaviviruses. **Adv Virus Res**, v. 59, p. 23–61, 2003. Disponível em: 10.1016/s0065-3527(03)59002-9. Acesso em: 22 jul. 2021.

LOBKOWICZ, L. *et al.*, Postnatal symptomatic Zika virus infections in children and adolescents: a systematic review, **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 10, p. e0008612, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008612>. Acesso em: 22 jul. 2021.

LÓPEZ-MEDINA, E. *et al.*, Risks of adverse childhood outcomes according to prenatal time of exposure to Zika virus: assessment in a cohort exposed to Zika during an outbreak in Colombia. **J Pediatric Infect Dis Soc**, v. 10, n. 3, p. 337–340, Apr. 2021. Disponível em: 10.1093/jpids/piaa042. Acesso em: 20 set. 2021.

LUM, F. M. *et al.*, Zika virus infects human fetal brain microglia and induces inflammation. **Clin Infect Dis**, v. 64, n. 7, p. 914–920, Apr. 2017. Disponível em: 10.1093/cid/ciw878. Acesso em: 2 set. 2021.

MADASCHI, V. *et al.*, Bayley-III Scales of Infant and Toddler Development: transcultural adaptation and psychometric properties, **Paidéia** (Ribeirão Preto), v. 26, n. 64, p. 189-197, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-43272664201606>. Acesso em: 20 set. 2021.

MAIA, C. Q. *et al.*, Epilepsy in children with congenital Zika syndrome: a systematic review and meta-analysis, **Epilepsia**, v. 62, n. 5, p. 1193-1207, May 2021. Disponível em: [10.1111/epi.16890](https://doi.org/10.1111/epi.16890). Acesso em: 26 ago. 2021.

MANN, T. Z. *et al.*, Breast milk transmission of flaviviruses in the context of Zika virus: A systematic review, **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 32, n. 4, p. 358–368, Jul. 2018. Disponível em: [10.1111/ppe.12478](https://doi.org/10.1111/ppe.12478). Acesso em: 20 set. 2021.

MARCHETTE, N. J. *et al.*, Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia, **Am J Trop Med Hyg**, v. 18, n. 3, p. 411–415, May 1969. Disponível em: [10.4269/ajtmh.1969.18.411](https://doi.org/10.4269/ajtmh.1969.18.411). Acesso em: 20 set. 2021.

MARCOTULLIO, S. *et al.*, Poster Abstracts, eFADA user on 05 October OFID 2019; 2020;6:Suppl 2,S481. Disponível em: https://academic.oup.com/ofid/article/6/Supplement_2/S481/5604904.

MARINHO, F. *et al.*, Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000–2015, **Epidemiol Serv Saúde**, v. 25, n. 4, p. 701–712, Dec. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000400004>. Acesso em: 20 set. 2021.

MARQUES, F. J. P. *et al.*, Children born with congenital Zika syndrome display atypical gross motor development and a higher risk for cerebral palsy. **J Child Neurol**, v. 34, n. 2, p. 81-85, Feb. 2019. Disponível em: [10.1177/0883073818811234](https://doi.org/10.1177/0883073818811234). Acesso em: 20 set. 2021.

MARTINS, M. M. *et al.*, Fetal, neonatal, and infant outcomes associated with maternal Zika virus infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, **PLoS ONE**, v. 16, n. 2, p. e0246643, Feb. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246643>. Acesso em: 20 set. 2021.

MCCARTHY, M., Zika virus was transmitted by sexual contact in Texas, health officials report, **BMJ**, v. 352, p. i720, Feb. 2016. Disponível em: [10.1136/bmj.i720](https://doi.org/10.1136/bmj.i720). Acesso em: 20 set. 2021.

MEHAND, M. S. *et al.*, World Health Organization methodology to prioritize emerging infectious diseases in need of research and development, **Emerg Infect Dis**, v. 24, n. 9, p. e171427, Sep. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2409.171427>. Acesso em: 15 set. 2021.

MIRANDA FILHO, D. B. *et al.*, Initial description of the presumed congenital Zika syndrome, **Am J Public Health**, v. 106, n. 4, p. 598-600, Apr. 2016. Disponível em: [10.2105/AJPH.2016.303115](https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303115). Acesso em: 20 set. 2021.

MIRANDA II, H. A., *et al.*, Expanded spectrum of congenital ocular findings in microcephaly with presumed Zika infection, **Ophthalmology**, v. 123, n. 8, p. 1788–1794, Aug. 2016. Disponível em: [10.1016/j.ophtha.2016.05.001](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.05.001). Acesso em: 20 set. 2021.

MLAKAR, J. *et al.*, Zika virus associated with microcephaly, **N Engl J Med**, v. 374, p. 951-958, 2016. Disponível em: [10.1056/NEJMoa1600651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600651). Acesso em: 20 set. 2021.

MONTEIRO, L. M. C. *et al.*, Neurogenic bladder findings in patients with congenital Zika syndrome: a novel condition, **PLoS ONE**, v. 13, n. 3, p. e0193514, Mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193514>. Acesso em: 26 jul. 2021.

MOORE, C. A. *et al.*, Caracterizando o padrão de anomalias na síndrome congênita do zika para médicos pediátricos, **JAMA Pediatr**, v. 171, n. 3, p. 288–295, Mar. 2017. Disponível em: [10.1001/jamapediatrics.2016.3982](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982). Acesso em: 23 jul. 2021.

MULKEY, S. B. *et al.*, Neurodevelopmental abnormalities in children with in utero Zika virus exposure without congenital Zika syndrome, **JAMA Pediatr**, v. 174, n. 3, p. 269-276, Mar 2020. Disponível em: [10.1001/jamapediatrics.2019.5204](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5204). *Erratum in:* **JAMA Pediatr**, v. 174, n. 3, p. 305, Mar. 2020. Acesso em: 20 set. 2021.

MUSSO, D. *et al.*, Potential sexual transmission of Zika virus, **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 2, p. 359–361, Mar. 2015. Disponível em: [10.3201/eid2102.141363](https://doi.org/10.3201/eid2102.141363). Acesso em: 20 set. 2021.

MUSSO, D. *et al.*, Infecção pelo vírus Zika — after the pandemic, **N Engl J Med**, v. 381, p. 1444–1457, 2019. Disponível em: [10.1056/NEJMra1808246](https://doi.org/10.1056/NEJMra1808246). Acesso em: 18 set. 2021.

MUSSO, D. *et al.*, Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014, **Euro Surveill**, v. 19, n. 14, p. 20761, Apr. 2014; Disponível em: [10.2807/1560-7917.es2014.19.14.20761](https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.14.20761). Acesso em: 20 set. 2021.

MUSSO, D. *et al.*, Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area, **Clin Microbiol Infect**, v. 20, n. 10, p. O595–O596, Oct. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12707>. Acesso em: 10 ago. 2021.

NARASIMHAN, H. *et al.*, Animal models of congenital zika syndrome provide mechanistic insight into viral pathogenesis during pregnancy. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 10, p. 1–20, Out. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008707>. Acesso em: 20 set. 2021.

NELSON, K., Evolution and development of human memory systems. *In:* Ellis, B. J. & Bjorklund, D. F. (org.), **Origins of the social mind: evolutionary psychology and child development**. New York: Guilford Press. pp. 319–345.

NIELSEN-SAINES, K. *et al.*, Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children, **Nat Med**, v. 25, n. 8, p. 1213–1217, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0496-1>. Acesso em: 20 set. 2021.

- NITHIYANANTHAM, S. F. *et al.*, Maternal infection with Zika virus and prevalence of congenital disorders in infants: systematic review and meta-analysis, **Can J Public Health**, v. 110, n. 5, p. 638–648, 2019. Disponível em: 10.17269/s41997-019-00215-2. Acesso em: 20 set. 2021.
- NOWAKOWSKI, T. J. *et al.*, Expression analysis highlights AXL as a candidate Zika Virus entry receptor in neural stem cells, **Cell Stem Cell**, v.18, p. 591–596, 2016. Disponível em: 10.1016/j.stem.2016.03.012. Acesso em: 20 set. 2021.
- ODUYEBO, T. *et al.*, Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure—United States, July 2016, **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 29, p. 739–744, 2016. Disponível em: 10.1016/j.stem.2016.03.012. Acesso em: 18 set. 2021.
- OLIVEIRA MELO, A. S. *et al.*, Congenital Zika virus infection beyond neonatal microcephaly, **JAMA Neurol**, v. 73, n. 12, p. 1407–1416, 2016. Disponível em: 10.1001/jamaneurol.2016.3720. Acesso em: 20 set. 2021.
- OLIVEIRA MELO, A. S. *et al.*, Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 47, n. 1, p. 6–7, 2016. Disponível em: 10.1002/uog.15831. Acesso em: 22 set. 2021.
- OLIVEIRA, W. K. *et al.*, Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis, **Lancet**, v. 390, n. 10097, p. 861–870, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31368-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31368-5). Acesso em: 20 set. 2021.
- PAIXÃO, E. S. *et al.*, History, epidemiology, and clinical manifestations of Zika: A systematic review, **Am J Public Health**, v. 106, n. 4, p. 606–612, Apr. 2016. Disponível em: 10.2105/AJPH.2016.303112. Acesso em: 10 ago. 2021.
- PAPALIA, D. E. *et al.*, **Desenvolvimento humano**. Porto Alegre: Artmed, 12^a ed. 2013.
- PEÇANHA, P. M. *et al.*, Neurodevelopment of children exposed intra-uterus by Zika virus: a case series, **PLoS ONE**, v. 15, n. 2, p. e0229434, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229434>. Acesso em: 20 set. 2021.
- PEREIRA, J. P. J. *et al.*, Association of prenatal ultrasonographic findings with adverse neonatal outcomes among pregnant women with Zika virus infection in Brazil, **JAMA Netw Open**, v. 1, n. 8, p. e186529, 2018. Disponível em: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6529. Acesso em: 20 set. 2021.
- PETERSEN, E. E., Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak—United States, 2016, **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 2, p. 30–33, Jan. 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6502e1.htm>. Acesso em: 20 set. 2021.
- PETERSEN, L. R. *et al.*, Zika virus, **N Engl J Med**, v. 374, n. 16, p. 1552–1563, 2016. Disponível em: 10.1056/NEJMra1602113. Acesso em: 10 set. 2021.

- PETRIBU, N. C. L. *et al.*, Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study, **BMJ**, v. 359, p. j4188, Out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4188>. Acesso em: 20 set. 2021.
- PITHADIA, A. B., *et al.*, Guillain-Barré syndrome (GBS), **Pharmacol Rep**, v. 62, n. 2, p. 220-232, 2010. Disponível em: [10.1016/s1734-1140\(10\)70261-9](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70261-9). Acesso em: 17 ago. 2021.
- POLAND, G. A. *et al.*, Development of vaccines against Zika virus, **Lancet Infect Dis**, v. 18, n. 7, p. e211-e219, Jan. 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30063-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30063-X). Acesso em: 20 set. 2021.
- POMAR, L. *et al.*, Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana, **BMJ**, v. 363, p. k4431, Oct. 2018. Disponível em: [10.1136 / bmj.k4431](https://doi.org/10.1136/bmj.k4431). Acesso em: 18 set. 2021.
- POWER, G. M. *et al.*, Examining the association of socioeconomic position with microcephaly and delayed childhood neurodevelopment among children with prenatal Zika virus exposure, **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1342, Nov. 2020. Disponível em: [10.3390/v12111342](https://doi.org/10.3390/v12111342). Acesso em: 20 set. 2021.
- QUICKE, K. M. *et al.*, Zika virus infects human placental macrophages. **Cell Host & Microbe**, v. 20, n. 1, p. 83–90, Jul. 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.015](https://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.015). Acesso em: 20 set. 2021.
- QUILIÃO, M. E. *et al.*, Neurological development, epilepsy, and the pharmacotherapy approach in children with congenital Zika syndrome: results from a two-year follow-up study, **Viruses**, v. 12, n. 10, p. 1083, Sep. 2020. Disponível em: [10.3390/v12101083](https://doi.org/10.3390/v12101083). Acesso em: 20 set. 2021.
- RASMUSSEN, S. A. *et al.*, Zika virus and birth defects — reviewing the evidence for causality, **N Engl J Med**, v. 374, n. 20, p. 1981–1987, May 2016. Disponível em: [10.1056/NEJMs1604338](https://doi.org/10.1056/NEJMs1604338). Acesso em: 20 set. 2021.
- ROBINSON, N. *et al.*, Congenital Zika syndrome: pitfalls in the placental barrier. **Rev Med Virol**, v. 28, p. e1985, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.1985>. Acesso em: 20 set. 2021.
- SAXENA, S. K. *et al.*, Zika virus outbreak: an overview of the experimental therapeutics and treatment, **Virusdisease**, v. 27, n. 2, p. 111–115, Jun. 2016. Disponível em: [10.1007/s13337-016-0307-y](https://doi.org/10.1007/s13337-016-0307-y). Acesso em: 20 set. 2021.
- SCHOENWOLF, G. *et al.*, **Larsen's Human Embryology**, 5th ed., Elsevier Inc., 2014. 576 pp.
- SCHULER-FACCINI, L. *et al.*, Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015, **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 3, p. 59–62, Jan. 2016; Disponível em: [10.15585/mmwr.mm6503e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2). Acesso em: 20 set. 2021.

SHAN, C. *et al.*, Evaluation of a novel reporter virus neutralization test for the serological diagnosis of Zika and dengue virus infection. **J Clin Microbiol**, v. 55, n. 10, Sep. 2017. Disponível em: [10.1128/JCM.00975-17](https://doi.org/10.1128/JCM.00975-17). Acesso em: 20 set. 2021.

SILVA, A. A. M. *et al.*, Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome, **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 1, p. 1953-1956, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00975-17>. Acesso em: 20 set. 2021.

SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE PUBLICATIONS COMMITTEE, Ultrasound screening for fetal microcephaly following Zika virus exposure, **Am J Obstet Gynecol**, n. 214, v. 6, B2–B4, Jun. 2016. Disponível em: [10.1016/j.ajog.2016.02.043](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.043). Acesso em: 20 set. 2021.

STILES, J. *et al.*, The basics of brain development, **Neuropsychol Rev**, v. 20, n. 4, p.327-348, Nov. 2010. Disponível em: [10.1007/s11065-010-9148-4](https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4). Acesso em: 23 set. 2021.

TAVERNA, E. *et al.*, The cell biology of neurogenesis: toward an understanding of the development and evolution of the neocortex, **Annu Rev Cell Dev Biol**, v. 30, p. 465-502, Jun. 2014. Disponível em: [10.1146/annurev-cellbio-101011-155801](https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101011-155801). Acesso em: 20 set. 2021.

TEIXEIRA, M. G. *et al.*, The epidemic of Zika virus–related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios, **Am J Public Health**, v. 106, p. 601–605, 2016. Disponível em: [10.2105/AJPH.2016.303113](https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303113). Acesso em: 30 set. 2021.

THACKRAY, L. B. *et al.*, Oral antibiotic treatment of mice exacerbates the disease severity of multiple flavivirus infections, **Cell Rep**, v. 22, n. 13, p. 3440–3453.e3446, Mar. 2018. Disponível em: [10.1016/j.celrep.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.001). Acesso em: 20 set. 2021.

THE PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO, **Epidemiological Alert**: Zika virus infection, May 2015. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-may-7-cha-zika-virus-epi-alert.pdf>. Acesso em: 20 set. 2021.

THE PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO, **Epidemiological Update**: neurological syndrome, congenital anomalies, and Zika virus infection, 2016. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-jan-17-cha-epi-update-zika-virus.pdf>. Acesso em: 20 set. 2021.

THE PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO, **Zika resources**: case definitions. 2016. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11117:zika-resources-case-definitions&Itemid=41532&lang=en. Acesso em: 20 nov. 2020.

THE PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION – PAHO. World Health Organization (WHO) recommends its Member States establish and maintain the capacity for Zika virus infection detection, clinical management, and an effective

public communication strategy to reduce the presence of the mosquito that transmits this disease, particularly in areas where the vector is present. *Epidemiological Alert Zika Virus Infection* 7 May 2015.

VALDES, V. *et al.*, Cognitive development of infants exposed to the Zika Virus in Puerto Rico, **JAMA Netw Open**, v. 2, n. 10, p. e1914061, Oct. 2019. Disponível em: [10.1001/jamanetworkopen.2019.14061](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.14061). Acesso em: 20 set. 2021.

VAN DER LINDEN, V. *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**, v. 65, n. 47, p. 1343–1348, Dec. 2016. Disponível em: [10.15585/mmwr.mm6547e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6547e2). Acesso em: 20 set. 2021.

VEERAVAL, L. *et al.*, Adherens junctions: guardians of cortical development. **Front Cell Dev Biol**, v. 8, n. 6, p. 1–17, Jan. 2020. Disponível em: [10.3389/fcell.2020.00006](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00006). Acesso em: 20 set. 2021.

VENÂNCIO, F. A. *et al.*, Congenital Zika syndrome in a Brazil-Paraguay-Bolivia border region: clinical features of cases diagnosed between 2015 and 2018, **PLoS ONE**, v. 14, n. 10, p. e0223408. 2019; Disponível em: [10.1371/journal.pone.0223408](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223408). Acesso em: 30 set. 2021.

VENTURA, C. V. *et al.*, Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection, **Arq Bras Oftalmol**, v. 79, n. 1, p. 1–3, 2016. Disponível em: [10.5935/0004-2749.20160002](https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160002). Acesso em: 20 set. 2021.

VENTURA, C. V. *et al.*, Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection, **JAMA Ophthalmol**, v. 134, n. 8, p. 912–918. Aug. 2016. Disponível em: [10.1001/jamaophthalmol.2016.1784](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.1784). Acesso em: 20 set. 2021.

WALDORF, K. M. A. *et al.*, Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain, **Nat Med**, v. 24, n. 3, p. 368–374, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4485>. Acesso em: 25 ago. 2021.

WEISS, L. G. *et al.*, **Bayley III clinical use and interpretation**. Academic Press, 2010. 256 pp.

WEN, Z. *et al.*, How does Zika virus cause microcephaly?, **Genes Dev**, v. 31, n. 9, p. 849–861, May 2017. Disponível em: [10.1101/gad.298216.117](https://doi.org/10.1101/gad.298216.117). Acesso em: 31 out. 2021.

WHEELER, A. C. *et al.*, Developmental outcomes among young children with congenital Zika syndrome in Brazil, **JAMA Netw Open**, v. 3, n. 5, p. e204096, May 2020. Disponível em: [10.1001/jamanetworkopen.2020.4096](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4096). Acesso em: 20 set. 2021.

WILSON, E. O., **Sociobiology: the new synthesis**. Cambridge, MA: Belknap Press of Harvard University Press, 1975.

WILSON, H. L. *et al.*, Neutralization assay for zika and dengue viruses by use of realtime-PCR-based end point assessment, **J Clin Microbiol**, v. 55, n. 10, p. 3104–3112, Sep. 2017. Disponível em: [10.1128/JCM.00673-17](https://doi.org/10.1128/JCM.00673-17). Acesso em: 20 set. 2021.

WOODS, C. G., Human microcephaly, **Curr Opin Neurobiol**, v. 14, n. 1, p. 112–117, Feb. 2004. Disponível em: [10.1016/j.conb.2004.01.003](https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.01.003). Acesso em: 20 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, **Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero**: rapid advice guideline. Aug. 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204475>. Acesso em: 20 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, **Zika virus disease**. Interim case definition, 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204381>. Acesso em 5 nov. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Zika epidemiology update July 2019, **WHO Disease Update Report**, n. July, p. 1–14, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/zika-epidemiology-update>. Acesso em: 8 ago. 2021.

XIMENES, R. A. A. *et al.*, Zika-related adverse outcomes in a cohort of pregnant women with rash in Pernambuco, **PLoS Negl Trop Dis**, v. 15, n. 3, p. e0009216, Mar. 2021. Disponível em: [10.1371/journal.pntd.0009216](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009216). Acesso em: 20 set. 2021.



YOCKEY, L. J. *et al.*, Type I interferons instigate fetal demise after Zika virus infection, **Sci Immunol**, v. 3, p. eaao1680, 2018. Disponível em: [10.1126/sciimmunol.aao1680](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao1680). Acesso em: 20 set. 2021.

ZANLUCA, C. *et al.*, First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil, **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-572, Jun. 2015, Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760150192>. Acesso em: 10 ago. 2021.

ZANLUCA, C. *et al.*, Maternal-fetal transmission of the zika virus: an intriguing interplay, **Tissue Barriers**, v. 6, n. 1, p. 1–11, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1402143>. Acesso em: 20 set. 2021.

ANEXOS

Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE GOIÂNIA / HMI		
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
Elaborado pela Instituição Coparticipante		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Aspectos epidemiológicos, clínicos, virológicos e imunológicos da infecção pelo Zika vírus em Goiás		
Pesquisador: Marília Dalva Turchi		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 64534017.7.3001.5080		
Instituição Proponente: SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 3.117.813		
Apresentação do Projeto:		
Trata-se de uma emenda ao projeto: Aspectos epidemiológicos, clínicos, virológicos e imunológicos da infecção pelo Zika vírus em Goiás que propõe estender o período de seguimento das crianças incluídas no estudo original até 42 meses de vida e fazer a inclusão, para avaliação e seguimento, de crianças cujas mães não foram notificadas com quadro sugestivo de Zika na gestação, mas apresentam critérios clínicos e/ou exames complementares compatíveis com infecção congênita por esse vírus.		
Objetivo da Pesquisa:		
A emenda tem por propósito a criação de um sub-projeto, classificado como 3 e denominado: "Coorte de crianças potencialmente expostas à infecção pelo Zika vírus durante a gestação" com o seguinte objetivo: Avaliar alterações clínicas, funcionais e neuro-comportamentais em uma coorte de crianças potencialmente infectadas pelo Zika vírus durante a gestação.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
Riscos: Eventual risco de cansaço da criança em decorrência de testes neuro-comportamentais. Esse risco será minimizado pela interrupção do exame, com retomada dos testes em outro momento.		
Benefício(s): Contribuir para o diagnóstico precoce de alterações clínicas e/ou neuro-comportamentais com possibilidade de intervenções específicas para reduzir danos.		
		
Endereço: Rua R7 s/n Av. Pasteur s/nº		
Bairro: Setor Oeste	CEP: 74.630-020	
UF: GO	Município: GOIÂNIA	
Telefone: (62)3040-2988	E-mail: cep.hmi@gh.org.br	

Página 01 de 04

Anexo B – Certificado de Treinamento do Bayley III



Anexo C – Artigo submetido ao periódico *The Lancet Regional Health*

THE LANCET Regional Health
Americas

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • POLICIES

emEditorial Manager

Role: Author ▼ Username: Ana Laura Zera

← **Submissions Being Processed for Author**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Results per page 10 ▼

Action +	Manuscript Number ▲	Title ▲	Authorship ▲	Initial Date Submitted ▼	Status Date ▲	Current Status ▲
Action Links	TLRHAMERICAS-D-22-00257	"Risk of adverse outcomes in offspring with RT-PCR confirmed prenatal Zika virus exposure: An individual participant data meta-analysis of 13 cohorts in the Zika Brazilian Cohorts Consortium"	Other Author	May 20, 2022	Jun 09, 2022	Under Review

APÊNDICES

Apêndice A - Formulário para registro da avaliação do desenvolvimento neurocomportamental

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
COORTE DE CRIANÇAS (SZC)
QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO INFANTIL**

1. Nome da criança	nm_cri
2. Número na pesquisa	nucri (X)-(X X X)-()
3. Nome da mãe	nm_mae
4. Número da mãe	nu_mae (X)-(X X X)-()
5. Data nascimento da criança ____/____/____	datanasc (X)/(X)/(X X X)
6. Idade cronológica na consulta: ____meses ____dias	idcro (X) meses (X) dias
Bayley III – Data do exame: ____/____/____	databayley (X)/(X)/(X X X)
Domínio cognitivo: desenvolvimento: _____ pontuação composta: _____ percentil: _____% pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	desenvbayleycogn (X X) pontosbayleycogn (X X) percbyleycogn (X X) pontosbayleycognb (X X) pontosbayleycogne (X X)
Resultado domínio cognitivo: () 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resbayleycogn ()
Comunicação receptiva: desenvolvimento: _____ pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	desenvbayleyrecep (X X) pontosbayleyrecep (X X) pontosbayleyrepep (X X)
Comunicação expressiva: desenvolvimento: _____ pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	desenvbayleyexp (X X) pontosbayleyexpb (X X) pontosbayleyexpe (X X)
Domínio linguagem: pontuação composta: _____ percentil: _____% pontuação escalonada: _____	pontosbayleyling (X X) percbyleyling (X X) pontosbayleylinge (X X)
Resultado domínio linguagem: () 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resbayleyling ()

Motricidade fina: desenvolvimento: _____ pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	desenvbayleyfina (X) (X) pontosbayleymfinab(X) (X) pontosbayleymfinae(X) (X)
Motricidade grossa: desenvolvimento: _____ pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	desenvbayleygrossa (X) (X) pontosbayleymgrossab(X) (X) pontosbayleymgrossae(X) (X)
Domínio motor: pontuação composta: _____ percentil: _____% pontuação escalonada: _____	pontosbayleymotor (X) (X) percbayleymotor (X) (X) pontosbayleymotore (X) (X)
Resultado domínio motor: () 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resbayleymotor()
Domínio socioemocional: desenvolvimento: _____ pontuação composta: _____ percentil: _____% pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	desenvbayleysocio(X) (X) pontosbayleysocio (X) (X) percbayleysocio (X) (X) pontosbayleysociob(X) (X) pontosbayleysocioe(X) (X)
Resultado socioemocional: () 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resbayleysocio()
*Comunicação: pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	pontosbayleycagcomb(X) (X) pontosbayleycagcome(X) (X)
Vida em comunidade: pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	pontosbayleycagvcb(X) (X) pontosbayleycagvce(X) (X)
Função pré-acadêmica: pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	pontosbayleycagpab(X) (X) pontosbayleycagpae(X) (X)
Vida doméstica: pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	pontosbayleycagvdb(X) (X) pontosbayleycagvde(X) (X)
*Saúde e segurança: pontuação bruta: _____ pontuação escalonada: _____	pontosbayleycagssb(X) (X) pontosbayleycagsse(X) (X)

*Lazer:	
pontuação bruta: _____	pontosbayleycaglzb(X X)
pontuação escalonada: _____	pontosbayleycaglze(X X)
*Autocuidado:	
pontuação bruta: _____	pontosbayleycagacb(X X)
pontuação escalonada: _____	pontosbayleycagace(X X)
*Autodireção:	
pontuação bruta: _____	pontosbayleycagadb(X X)
pontuação escalonada: _____	pontosbayleycagade(X X)
*Social:	
pontuação bruta: _____	pontosbayleycagsocb(X X)
pontuação escalonada: _____	pontosbayleycagsoce(X X)
*Motora:	
pontuação bruta: _____	pontosbayleycagmob(X X)
pontuação escalonada: _____	pontosbayleycagmoec(X X)
*Para as crianças < 1 ano, a pontuação do comportamento adaptativo é calculada usando apenas as áreas de habilidade indicadas por um asterisco.	
Comportamento adaptativo global:	
pontuação composta: _____	pontosbayleyadape(X X)
pontuação escalonada: _____	pontosbayleyadape(X X)
percentil: _____%	perebayleyadap(X X)
Resultado comportamento adaptativo:	
() 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resbayleyadap()
Denver II - Data do exame: ____/____/____ data denver (X) (X) (X) (X) (X)	
Pessoal/social	
() 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resdenversocial()
Motor/fino	
() 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resdenverfino()
Motor/grosseiro	
() 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resdenvermgrosso()
Linguagem	
() 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resdenverling()
Exame físico - Data do exame: ____/____/____ dataexafis (X) (X) (X) (X) (X)	
Estado nutricional	
() 1. Adequado para idade () 2. Inadequado para idade () 8. Não realizado	resestnutri()
Se inadequado para idade: _____	
resestinadeq	
Peso _____	
efpeso(X X X X)	
Percentil _____%	
efpesoperc(X)()	
Z-escore _____	
zescpeso()(X X)	

Peso/Idade Percentil _____ % Z-score _____	efpesoidperc()()() zespoid()()()
Peso/Estatura Percentil _____ % Z-score _____	efpesoestperc()()() zespsoest()()()
Estatura Percentil _____ % Z-score _____	efest()()()() efestperc()()() zescst()()()
Estatura/Idade Percentil _____ % Z-score _____	efestidperc()()() zescstid()()()
Perímetro cefálico Percentil _____ % Z-score _____	efpc()()()() efpcperc()()() zescpc()()()
Perímetro cefálico/Idade Percentil _____ % Z-score _____	efpcidperc()()() zescpcid()()()
IMC Percentil _____ % Z-score _____	efimc()()()() efimcperc()()() zescimc()()()
IMC/Idade Percentil _____ % Z-score _____	efimcidperc()()() zescimcid()()()
Circunferência braço _____ cm Percentil _____ % Z-score _____	efcircb()() efcircbperc()() zescircb()()
Circunferência braço/Idade Percentil _____ % Z-score _____	efcircbidperc()() zescircbid()()
Prega bicipital: _____ cm Percentil _____ % Z-score _____	efpregabi()() efpregabiperc()() zescpregabi()()
Prega bicipital/Idade Percentil _____ % Z-score _____	efpregabiidperc()() zescpregabiid()()
Prega tricpital: _____ cm Percentil _____ % Z-score _____	efpregatri()() efpregatriperc()() zescpregatri()()

Prega tricipital/Idade Percentil _____% Z-escore _____	efpregatriidperc (X) zescpregatriid () ()
Anormalidades: _____ _____ _____ _____ _____	