

UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

SAMANTHA NUNES SANTOS

PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS SEM
MICROCEFALIA NEONATAL, NASCIDAS DE MÃES
INFECTADAS PELO VÍRUS ZIKA NA GESTAÇÃO

Salvador
2019



**PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**

SAMANTHA NUNES SANTOS

**NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS SEM MICROCEFALIA
NEONATAL, NASCIDAS DE MÃES INFECTADAS PELO VÍRUS ZIKA
NA GESTAÇÃO**

**SALVADOR – BA
2019**

SAMANTHA NUNES SANTOS

**NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS SEM MICROCEFALIA
NEONATAL, NASCIDAS DE MÃES INFECTADAS PELO VÍRUS ZIKA
NA GESTAÇÃO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena

Coorientadora: Profa. Dra. Nayara Argollo

SALVADOR-BA
2019

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Santos, Samantha Nunes

Neurodesenvolvimento de crianças sem microcefalia neonatal, nascidas de mães infectadas pelo vírus Zika na gestação / Samantha Nunes Santos. -- Salvador, 2019. 117 f.

Orientador: Eduardo Pondé de Sena.

Coorientador: Nayara Argollo.

Tese (Doutorado - Programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) -- Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, 2019.

1. Desenvolvimento infantil. 2. Neurodesenvolvimento. 3. Vírus Zika. 4. Síndrome Congênita da Zika. 5. Cognição infantil. I. Sena, Eduardo Pondé de. II. Argollo, Nayara. III. Título.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE APROVAÇÃO
DEFESA PÚBLICA DE TESE

SAMANTHA NUNES SANTOS

**Neurodesenvolvimento de Crianças sem Microcefalia Neonatal Nascidas de Mães
Infectadas pelo Vírus Zika na Gestação
Salvador, Bahia, 16 de dezembro de 2019.**

COMISSÃO EXAMINADORA:

Marina Martorelli Pinho

PROFA DRA MARINA MARTORELLI PINHO Centro Universitário Celso Lisboa

Claudia Berlim de Mello

PROFA DRA CLAUDIA BERLIM DE MELLO Universidade Federal de São Paulo

Rita de Cássia Saldanha de Lucena

PROFA DRA RITA DE CÁSSIA SALDANHA DE LUCENA Universidade Federal da Bahia

Nayara Silva Argollo Vieira

PROFA DRA NAYARA SILVA ARGOLLO VIEIRA Universidade Federal da Bahia

Gúbio Soares Campos

PROF DR GÚBIO SOARES CAMPOS Universidade Federal da Bahia

A meu filho Bento, o presente mais especial.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Edna, por me gerar, cuidar de mim com todo amor e ser presente em minha vida;

A meu pai, Messias, por seu amor e presença em todos os momentos;

Aos meus pais juntos, por nos ensinarem que conhecimento e determinação são fundamentais na vida;

A meu filho Bento, por seu amor e por ser minha mais linda fonte de inspiração;

À minha irmã Luzia, por ser sempre presente e cuidar com todo carinho do meu filho, quando eu precisava me dedicar aos estudos;

A meu irmão Rodrigo, por sempre me oferecer palavras de incentivo e admiração;

Ao meu companheiro Daniel, por acreditar em mim e não me deixar esmorecer, nem desistir diante das dificuldades;

À professora e amiga Nayara Argollo, profissional brilhante e pessoa incrível, por compartilhar seus conhecimentos e sempre me incentivar a crescer;

Ao professor Eduardo Pondé, pela oportunidade, credibilidade, conhecimentos, competência e tranquilidade na condução do processo de orientação do trabalho;

Ao professor Gúbio Soares Campos pela disponibilidade, auxílio essencial na pesquisa, eficiência e, além de tudo, simpatia;

À Dr^a Regina Terse, pela confiança no projeto e aquiescência em relação ao local de realização da pesquisa;

À amiga Priscila Uripa, por estar sempre presente, aconteça o que acontecer;

À equipe de pesquisa do Cogni, Denise Miranda, Claudia Perez, Marivânia Mota, Ana Cecília Bastos, Zelma Soares e Juliana Augusta, por me auxiliar na estruturação da pesquisa e coleta de dados;

Agradecimento em dobro à amiga Denise Miranda, pelo seu carinho e presteza em me auxiliar e acolher, sempre que preciso;

Ao colega Arão Nogueira, pela orientação sobre aspectos estatísticos;

À professora Dyone Miranda, pela gentileza em realizar a revisão ortográfica da escrita;

À Dr^a Fernanda Dubourg, pelo interesse em auxiliar na última etapa do estudo;

Aos funcionários Célia e Carlos, do Programa de Pós-graduação, que se empenharam em ajudar, sempre que necessário, com informações e procedimentos da pós-graduação;

À banca examinadora por dedicar seu tempo a analisar o meu trabalho e contribuir com seu conhecimento através das suas importantes sugestões e correções;

Por fim, às mães e seus filhos (as) por dedicarem seu tempo e colaboração, possibilitando a realização da pesquisa.

Dois tracinhos verticais paralelos... e o olhar mais lindo convida ao verdadeiramente
essencial.

NUNES, Samantha. *Neurodesenvolvimento de crianças sem microcefalia neonatal, nascidas de mães infectadas pelo vírus Zika na gestação*. 2019. 117f. il. (Tese) Doutorado em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

RESUMO

Introdução: A rápida disseminação do vírus Zika no Brasil e posterior confirmação da Síndrome Congênita da Zika, recrutaram a atenção mundial aos graves riscos ao neurodesenvolvimento infantil, decorrentes da infecção materna pelo vírus Zika (ZIKV). **Objetivo:** O presente trabalho teve como principais objetivos, revisar sistematicamente a literatura sobre o conhecimento produzido até então sobre a cognição de crianças expostas à infecção materna pelo ZIKV, (artigo 1) e descrever o neurodesenvolvimento de crianças sem microcefalia, nascidas de mães infectadas pelo ZIKV durante a gestação (artigo 2). **Método:** O presente estudo empregou duas estratégias metodológicas. Após pesquisa sistemática nas principais bases de dados eletrônicas (Pubmed, Periódicos Capes, Web of Science, Scopus, Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde) sobre o tema e aplicação dos critérios de elegibilidade, 20 artigos, relacionados à avaliação cognitiva de crianças expostas ao ZIKV intraútero, publicados nos últimos cinco anos, até novembro de 2019, foram incluídos (artigo 1). A segunda etapa do estudo utilizou método observacional, descritivo, de série de casos, com amostra de conveniência. Nove crianças, com idades entre 20 e 46 meses, nascidas de mães infectadas pelo ZIKV na gestação, com confirmação sorológica, foram avaliadas pelas Escalas Bayley-III. Destas, uma criança apresentou sorologia positiva para ZIKV e as demais negativa. Dados sociodemográficos, informações sobre gestação, parto, desenvolvimento infantil e outras infecções congênitas, foram coletados por meio de questionários semiestruturados e das cadernetas de saúde da criança e da gestante. As crianças foram avaliadas por neurologista infantil e resultado da ressonância magnética de crânio (RMc) descrito, quando realizado. Duas crianças apresentaram alterações na RMc (artigo 2). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, protocolo 2.015.503. **Resultados:** A revisão sistemática da literatura permitiu identificar como principais resultados, atraso na cognição, motricidade, linguagem e domínio pessoal social, com pior desempenho nas crianças com microcefalia ou outras lesões cerebrais graves. A maioria das crianças normocefálicas expostas ao ZIKV, apresentou desempenho compatível com a idade, entretanto, um menor número de crianças normocefálicas obteve pontuação baixa em pelo menos um domínio cognitivo avaliado, caracterizando déficits específicos no desenvolvimento (artigo 1). Na segunda etapa do estudo, das crianças avaliadas, seis apresentaram alterações no desenvolvimento: atraso de linguagem nas seis crianças; quatro crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e duas, atraso nas habilidades motoras e de linguagem. Três crianças obtiveram resultados satisfatórios nas Escalas Bayley –III (artigo 2). Supõe-se que as alterações cognitivas e neurológicas observadas em cinco crianças podem estar relacionadas à exposição aos efeitos da infecção pelo ZIKV no ambiente intrauterino. **Conclusão:** Na série de casos estudada, atraso na linguagem foi observado em seis crianças e alterações na RMc em duas. TEA foi diagnosticado em quatro crianças, expostas à infecção por ZIKV de mães sem história familiar ou intercorrências perinatais. A presente revisão sistemática destaca o alto risco da exposição ao ZIKV intraútero para o desenvolvimento infantil e sugere a investigação do desenvolvimento cognitivo de todas as crianças expostas à infecção materna pelo ZIKV.

Descritores: Desenvolvimento Infantil. Neurodesenvolvimento. Vírus Zika. Síndrome Congênita da Zika. Escalas Bayley –III. Cognição.

NUNES, Samantha. *Neurodevelopment of children without neonatal microcephaly born to mothers infected with Zika virus during pregnancy*. 2019. 117f. yl. (Thesis) PhD in Interactive Processes of Organs and Systems - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia.

ABSTRACT

Introduction: The rapid spread of Zika virus in Brazil and subsequent confirmation of Congenital Zika Syndrome have garnered worldwide attention to the serious risks to childhood neurodevelopment arising from maternal Zika virus infection (ZIKV). **Objective:** The main objective of the present study was to systematically review the literature on knowledge so far produced about children exposed to maternal ZIKV infection (article 1) and to describe neurodevelopment of children without microcephaly born to mothers infected by ZIKV during pregnancy (article 2). **Method:** The present study employed two methodological strategies. After systematic research in the main electronic databases (Pubmed, Capes Journals, Web of Science, Scopus, Cochrane and Virtual Health Library) on the theme and application of eligibility criteria, 20 articles related to cognitive assessment of children exposed to intrauterine ZIKV, published in the last five years until November 2019, were included (article 1). The second stage of the study used an observational, descriptive, case series method with a convenience sample. Nine children, aged 20 to 46 months, born to mothers infected with ZIKV during pregnancy, with serological confirmation, were assessed by the Bayley-III Scales. Of these, one child presented positive serology for ZIKV and the others negative. Sociodemographic data, information on pregnancy, childbirth, child development, and other congenital infections were collected through semi-structured questionnaires and the health records of the child and pregnant woman. The children were evaluated by a child neurologist and the result of the brain magnetic resonance imaging (cMRI) when performed, it was described. Two children presented alterations in cMRI (article 2). This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Institute of Health Sciences of the Federal University of Bahia, protocol 2.015.503. **Results:** The systematic review of the literature allowed us to identify as main results, delayed cognition, motor skills, language and social domain, with worse performance in children with microcephaly or other severe brain injuries. Most normocephalic children exposed to ZIKV showed age-compatible performance; however, a smaller number of normocephalic children scored low on at least one assessed cognitive domain, characterizing specific developmental deficits (article 1). In the second stage of the study, of the evaluated children, six presented developmental alterations: language delay in the six children; four children with Autistic Spectrum Disorder (ASD) and two children with delayed motor and language skills. Three children obtained satisfactory results on the Bayley –III Scales (article 2). It is assumed that the cognitive and neurological changes observed in five children may be related to exposure to the effects of ZIKV infection on the intrauterine environment. **Conclusion:** In the case series studied, language delay was observed in six children and changes in cMRI in two. ASD was diagnosed in four children exposed to ZIKV infection from mothers with no family history or perinatal complications. The systematic review highlights the high risk of intrauterine ZIKV exposure for child development and suggests investigating the cognitive development of all children exposed to maternal ZIKV infection.

Keywords: Child Development. Neurodevelopment. Zika virus. Congenital Zika Syndrome. Bayley III Scales. Cognition.

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

TESE

Figura 1 - Casos suspeitos de microcefalia possivelmente relacionados ao ZIKV no Brasil entre 2015 e 2018 23

Quadro 1 - Pontos de Corte das Escalas Bayley - III 36

ARTIGO 1

Figura 1. Fluxograma indicando o número de registros que foram identificados, rastreados, elegíveis e incluídos na revisão 52

Gráfico 1 Crescimento anual do número de publicações sobre cognição e ZIKV de 2016 a 2019 53

Tabela 2 Artigos científicos que avaliaram a cognição de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação 54

ARTIGO 2

Tabela 1. Caracterização clínica da amostra e escores compostos nas Escalas Bayley III 74

Tabela 2. Dados socioeconômicos e investigação de estresse materno 74

Tabela 3. Escores brutos e idade de desenvolvimento equivalente nos subtestes das Escalas Bayley III 74

Tabela 4. Achados de ressonância magnética craniana de acordo com o diagnóstico neurológico 75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADNPM	Atraso no Desenvolvimento Neurpsicomotor
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BSID III	Escalas de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena, versão III
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
DENV	Dengue vírus
DI	Deficiência Intelectual
ELISA	Ensaio de imunoabsorção ligado a enzima
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ISSL	Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp
MS	Ministério da Saúde
PRNT	Teste de neutralização por redução em placa
OMS	Organização Mundial de Saúde
RCIU	Restrição do crescimento intrauterino
RMc	Ressonância magnética de crânio
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa
SNC	Sistema Nervoso Central
TORCHS	Toxoplasmose, Outras, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes e Sífilis
TPZ	Teste do Pezinho
SCZ	Síndrome Congênita da Zika
TEA	Transtorno do Espectro Autista
ZIKV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	PRINCIPAL	15
2.2	SECUNDÁRIOS	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1	DESENVOLVIMENTO INFANTIL	16
3.1.2	AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO	17
3.1.3	ASPECTOS INFLUENCIADORES DO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL	19
3.2	VÍRUS ZIKA: HISTÓRICO, CARACTERÍSTICAS E EPIDEMIOLOGIA	21
3.3	TRANSMISSÃO DO VÍRUS ZIKA EM HUMANOS	23
3.4	SINTOMATOLOGIA DA INFECÇÃO EM HUMANOS	25
3.5	SÍNDROME CONGÊNITA DA ZIKA	26
3.5.1	PATOGÊNESE	28
3.5.2	ALTERAÇÃO NO NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS AFETADAS PELO ZIKA VÍRUS INTRAÚTERO	29
3.6	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	32
4	MÉTODO	33
4.1	DESENHO DO ESTUDO	33
4.2	CASUÍSTICA	33
4.2.1	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	34
4.2.1.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
4.2.1.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
4.2.3	LOCAL	35
4.3	VARIÁVEIS, MATERIAIS E INSTRUMENTOS	35
4.4	PROCEDIMENTOS	37
4.5	ANÁLISE DE DADOS	38
4.6	ASPECTOS ÉTICOS	38
5	RESULTADOS	39
5.1	ARTIGO 1	39
5.2	ARTIGO 2	57
6	DISCUSSÃO	76
6.1	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	78
7	CONCLUSÃO	78
	REFERÊNCIAS	79
	APÊNDICE	90
	ANEXOS	105

1 INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) é arbovírus isolado em diversas espécies de mosquitos *Aedes*, que transmitem outras doenças, como Febre amarela, Dengue e Chikungunya.¹

Apesar de o mosquito vetor *Aedes* ser conhecido como principal via de transmissão do ZIKV, estudos mais recentes comprovaram transmissão vertical (transplacentária), sexual e sanguínea.^{2,3}

As manifestações clínicas mais comuns da infecção por ZIKV são febre baixa, dor de cabeça, exantema maculopapular, artralgias, mialgias e conjuntivite não purulenta. Estes sintomas podem durar até duas semanas.⁴

O diagnóstico é confirmado a partir de teste laboratorial, com a tecnologia de biologia molecular e baseia-se, principalmente, na presença de ácido ribonucleico (RNA) viral, a partir de espécimes clínicos.⁵

O ZIKV foi isolado pela primeira vez no Brasil em 2015, período em que foi descrita epidemia na cidade de Salvador-BA.⁶ Aproximadamente no mesmo período, foi observado aumento do número de casos de microcefalia no Brasil.⁷

Em novembro de 2015, foi publicada pelo Ministério da Saúde a relação entre a infecção por ZIKV e casos de microcefalia no Nordeste do Brasil.^{7,8} Esta associação recrutou a atenção mundial aos mecanismos da doença e de prevenção à exposição.²

A rápida disseminação do vírus e posterior confirmação da microcefalia associada ao ZIKV^{9,10} levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar a infecção por ZIKV como emergência de saúde pública de preocupação internacional.¹¹

Desde 2016, a vigilância permanece ativa, para identificar e monitorar gestantes possivelmente expostas. Em maio de 2016, a OMS publicou um guia¹² com medidas preventivas que enfatizavam a importância do aconselhamento de gestantes no período pré-natal. Tais medidas estavam relacionadas à redução do risco de contato com o mosquito vetor, ênfase na urgência do investimento do governo para controle da endemia e necessidade de disponibilizar exames de ultrassonografia entre 18-20 semanas de

gestação para acompanhar a gestação em busca de malformações fetais. Os casos suspeitos de infecção em gestantes deveriam ser acompanhados com realização de ultrassonografias até o nascimento.¹²

Ainda em 2016, outros estudos confirmaram a relação do ZIKV com graves disfunções no neurodesenvolvimento, envolvendo diversas malformações cerebrais, além da microcefalia e a Síndrome de Guillain-Barré.¹³

Os achados neurorradiológicos mais frequentemente descritos na época foram: microcefalia, redução do volume do parênquima cerebral, lisencefalia, ventriculomegalia secundária à atrofia da substância branca cerebral e calcificações, envolvendo principalmente a transição cortical-subcortical e os gânglios da base.¹⁴

Além das anomalias cerebrais e sequelas neurológicas de longo prazo, foram relatados aborto espontâneo, morte fetal,¹⁵ anormalidades maculares e do nervo óptico.¹⁶ A patogênese das malformações cerebrais fetais segue em estudo, inclusive em modelos animais.¹⁷⁻¹⁹

Todos estes achados ampliaram o alerta ao grave risco da infecção pelo ZIKV e sua classificação como uma das mais graves infecções congênicas. A confirmação da possibilidade de infecção assintomática em três, de cada quatro pacientes infectados, trouxe a investigação e conhecimento da ocorrência de casos de malformações cerebrais fetais, em filhos de gestantes aparentemente sem risco, o que aumentou o monitoramento de gestantes nos contextos de epidemia.¹

Apesar do aumento expressivo no número de pesquisas sobre o ZIKV desde 2016, diversas questões continuam sem resposta, a exemplo do conhecimento aprofundado sobre sua patogênese, diversidade genética, potenciais efeitos sinérgicos de coinfeção com outros vírus circulantes, efeitos em longo prazo para recém-nascidos, crianças e adultos infectados, nas formas sintomática e assintomática.²⁰

Além destas questões não esclarecidas, investigações sobre a repercussão da infecção no desenvolvimento de neonatos expostos intraútero, mesmo aqueles sem malformações evidentes, a exemplo da microcefalia, se fazem necessárias.

A avaliação e monitoramento do desenvolvimento neuropsicomotor do recém-nascido de risco, neste caso, devido à exposição congênica ao ZIKV, permite, a partir da detecção

precoce de alterações, a atuação preventiva e encaminhamento para tratamentos específicos.²¹

Por terem sido descobertas apenas recentemente, ainda há poucos estudos sobre as complicações da infecção intrauterina pelo ZIKV, tendo com enfoque o neurodesenvolvimento infantil, especialmente de crianças normocefálicas ao nascimento.

Neste sentido, o objetivo principal deste estudo é descrever o perfil de neurodesenvolvimento de crianças sem alterações pré ou perinatais, nascidas de mães infectadas pelo ZIKV durante a gestação.

2 OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL

Descrever o perfil de neurodesenvolvimento de crianças pré-escolares, sem microcefalia neonatal, cujas mães foram infectadas pelo vírus Zika durante a gestação.

2.2 SECUNDÁRIOS

(1) Levantamento bibliográfico, através de revisão sistemática da literatura sobre o conhecimento produzido nos últimos cinco anos, sobre a cognição de crianças expostas à infecção materna pelo ZIKV;

(2) Avaliar a Cognição, Linguagem (comunicação expressiva e receptiva) e Motricidade (ampla e refinada) de crianças sem microcefalia, nascidas de mães infectadas pelo vírus Zika durante a gestação.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DESENVOLVIMENTO INFANTIL

O desenvolvimento infantil se refere aos processos de aquisição, mudança e ampliação de habilidades, comportamentos e características ao longo do tempo. As mudanças quantitativas e qualitativas no desenvolvimento humano ocorrem de forma integrada e envolvem a cognição, linguagem, motricidade e os aspectos psicoafetivo, social e adaptativo.²²

O desenvolvimento inicia-se na concepção, a partir da organização, diferenciação e reorganização gradual das estruturas e funções cerebrais, de acordo com os componentes biológicos e experiências do indivíduo em desenvolvimento.²³

Corbin CB²⁴ relacionou quatro princípios do desenvolvimento, como Continuidade, que diz respeito ao início do desenvolvimento antes do nascimento até a morte; princípio da Totalidade, que se refere ao desenvolvimento simultâneo dos aspectos, motor, intelectual emocional, social, dentre outros; princípio da Progressividade, que abarca a evolução constante, e, finalmente, o princípio da Individualidade, conforme o qual o desenvolvimento é único e respeita as características e experiências individuais. Rice FP²⁵ complementou tais princípios, assinalando a importância da influência dos fatores genéticos, ambientais e sociais sobre o desenvolvimento humano, e acrescentou as características Cumulativa dos aprendizados, além de destacar os aspectos Estabilidade e Variabilidade, a partir dos quais considera determinados fatores da personalidade relativamente estáveis, enquanto outros, como, por exemplo, equilíbrio emocional e comportamento social, mutáveis. Para este autor, o desenvolvimento abrange fases cíclicas e repetitivas e reflete diferenças culturais.

De acordo com Manoel EJ²⁶ o desenvolvimento motor segue os princípios da Continuidade e Progressividade caracterizados por Corbin CB²⁴. O desenvolvimento sensório-motor permite a construção de alicerces a habilidades mais complexas. Segundo Piaget²⁷, em sua teoria do desenvolvimento, o estágio sensório-motor do desenvolvimento cognitivo ocorre entre zero e 24 meses, período em que a criança, aos poucos, percebe o seu meio e responde primariamente a partir de reflexos e movimentos involuntários, até

que o arcabouço cognitivo lhe permite inferir relações simples entre reações emocionais, movimentos e consequências externas, tendendo assim, a construir esquemas de ação para satisfação das suas necessidades básicas. Ao longo do tempo, o indivíduo adquire novas habilidades motoras em nível crescente de complexidade. A relação entre as características biológicas e o ambiente são determinantes para as aquisições e refinamento das habilidades motoras.²⁸

O segundo estágio da teoria do desenvolvimento piagetiana é o estágio Pré-operatório, que engloba o período entre dois e seis anos. Neste estágio, ocorre o desenvolvimento da capacidade de simbolização pelo uso da linguagem oral, gestual e do desenho. Com o passar do tempo, a criança ultrapassa a imitação, ampliando sua compreensão e repertório verbal. A aquisição da linguagem contribui para o desenvolvimento da comunicação e da cognição.²⁷

No período entre os sete e onze anos, a criança desenvolve os processos de pensamento lógico, argumentação e amplia sua percepção de si e do ambiente. A criança consegue traçar e chegar a conclusões lógicas. O estágio do Pensamento Formal acontece após os 12 anos, quando o adolescente começa a ter pensamento hipotético-dedutivo, assim, começa a levantar hipóteses, chegando a conclusões.²⁷ Neste ponto, ocorre o aperfeiçoamento dos estágios e organização das aquisições cognitivas.

Para acessar o desenvolvimento infantil, existem baterias amplas e específicas que servem como importantes instrumentos para verificação de áreas potenciais e déficits no funcionamento cognitivo.

3.1.2 AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO

O objetivo da avaliação do desenvolvimento é a compreensão do funcionamento cognitivo da criança, para, quando na identificação de atrasos, direcionamento aos tratamentos indicados. Quanto mais cedo realizada, no bebê ou criança pequena, permite aprimoramento das funções alteradas, na expectativa de alcance do melhor desenvolvimento possível. Além da utilização no contexto clínico, é comumente utilizada

em pesquisas, para descrever e analisar preditores e sequelas de doenças, efeitos colaterais de medicações, eficácia de terapias, acompanhamento de doenças degenerativas e repercussão de doenças sistêmicas no desenvolvimento, na infância e adolescência. Com base neste conhecimento, é possível traçar estratégias de prevenção e tratamento. As avaliações sucessivas agregam ainda mais valor ao seu uso, pois permitem acompanhar a evolução do desenvolvimento ao longo do tempo e a realização de ajustes no tratamento.²⁹

Existem diversos testes de avaliação do neurodesenvolvimento infantil, específicos, que avaliam funções únicas, ou amplos, que avaliavam o desenvolvimento global da criança. As Escalas de Avaliação do Desenvolvimento do bebê e da criança pequena, terceira edição (BSID-III) são reconhecidas entre as melhores escalas existentes internacionalmente, até o momento, sendo, geralmente, a primeira escolha na condução de estudos sobre o neurodesenvolvimento. Avaliam a Cognição, Linguagem (comunicação expressiva e receptiva), Motricidade (refinada e ampla), Desenvolvimento Social-emocional e o Componente Adaptativo.²¹ Têm sido amplamente utilizadas em pesquisas com recém-nascidos de risco.³⁰

O *Ages & Stages Questionnaire-3*, possui versão brasileira³¹, ASQ-BR e é composto de questionários divididos em intervalos etários, com o objetivo de avaliar crianças com idades entre 4 e 66 meses. Os domínios avaliados pelo ASQ-BR, são Comunicação, Coordenação motora ampla, Coordenação motora fina, Resolução de problemas e Pessoal/Social.

No Brasil, o Teste de Triagem do Desenvolvimento - Denver II é o teste de triagem de risco de desenvolvimento infantil mais utilizado no Brasil. Inclui avaliação de comportamento social e pessoal, linguagem e habilidades motoras, na faixa etária entre zero a seis anos de idade.³²

O uso de escalas padronizadas traz objetividade no acompanhamento do lactente e criança pequena, favorecendo com que pesquisadores consigam observar os diferentes aspectos do desenvolvimento de forma longitudinal.

Identificar precocemente os fatores de risco ao desenvolvimento infantil permite promover intervenção específica para minimizar as consequências das disfunções a longo prazo e muitas vezes prevenir sequelas futuras.

3.1.3 ASPECTOS INFLUENCIADORES DO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL

A herança genética dos pais biológicos estabelece, inicialmente, o potencial de desenvolvimento da criança. Entretanto, a forma como se dará o desenvolvimento deste potencial ocorrerá de acordo com a sua interação com o meio.³³ A gestação é o primeiro ambiente de interação do feto. Para o seu crescimento e desenvolvimento saudável, é necessário que a gestação ofereça condições satisfatórias para tanto. A idade materna favorável, oportunidades de acesso a nutrição adequada, condições e hábitos de saúde apropriados, com acompanhamento pré-natal até o nascimento, são indispensáveis. Um desfecho de desenvolvimento favorável, exige educação e conhecimento destas necessidades, condições socioeconômicas satisfatórias e investimento afetivo para o bem-estar da mãe e filho.^{34 - 37}

Quando ocorrem falhas neste arcabouço genético, tais alterações podem ocasionar doenças metabólicas, malformações e síndromes, comprometendo um ou mais sistemas. Além da condição genética, a exposição a fatores teratogênicos, como infecções (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirus, entre outras), uso de substâncias como medicamentos (talidomida, misoprostol, ácido retinóico, entre outros), uso de substâncias psicoativas (álcool, tabaco, cocaína, crack, etc), exposição a radiação (como radioterapia), substâncias químicas (mercúrio, chumbo, etc) e a presença de doenças maternas (diabetes, epilepsia, hipotireoidismo, dentre outras) podem interferir no desenvolvimento do feto, ocasionar defeitos congênitos e outras sequelas irreversíveis, podendo levar até à morte.³⁸⁻

41

Na tentativa de diagnosticar precocemente possíveis doenças genéticas como erros inatos do metabolismo ou doenças infecciosas é realizado o programa de triagem populacional, conhecido como Triagem Neonatal ou Teste do Pezinho (TPZ), que possibilita a intervenção precoce diante das alterações encontradas. Desde 2001, o TPZ é obrigatório no Brasil e vem facilitando o diagnóstico de doenças graves e muitas vezes crônicas.⁴²

Além dos aspectos genéticos e agentes teratogênicos que influenciam o desenvolvimento fetal durante o período gestacional, o nascimento é um momento que merece bastante atenção. A duração da gestação, o peso do recém-nascido e a ocorrência de sofrimento

anóxico perinatal, podem ser fatores de risco para distúrbios do desenvolvimento. Lesões cerebrais isquêmicas extensas, decorrentes de anóxia perinatal, podem acarretar quadros clínicos graves como paralisia cerebral. Na maior parte deles, o parto prematuro e o baixo peso, ocorrem devido a condições genéticas, infecciosas, principalmente por *Estreptococos* do grupo B, hipertensão arterial materna, diabetes gestacional, idade gestacional avançada, gestação gemelar e descolamento de placenta.⁴¹ Seja no sofrimento anóxico, prematuridade extrema e/ou baixo peso, a criança poderá ser acometida por diferentes níveis de comprometimento, desde dificuldade de aprendizagem, à deficiência intelectual e transtornos psiquiátricos.⁴⁴

Após o nascimento, pressupondo-se antecedentes gestacionais favoráveis, a criança estará exposta a novos estímulos do meio como, às relações familiares, educação e interação social. Condições socioeconômicas mais baixas e nível educacional dos pais precário, estão associados a atraso no desenvolvimento infantil.⁴⁵ Diante de todos estes aspectos, as potencialidades biológicas da criança serão hiper ou hipoestimuladas e assim se dará o desenvolvimento de suas características pessoais, que definirão como esta percebe e interage com o meio.

Portanto, diversos fatores podem influenciar o curso normal do desenvolvimento de uma criança. As condições biológicas ou ambientais podem aumentar ou reduzir a probabilidade de déficits no neurodesenvolvimento. E quanto maior a exposição a fatores de risco, maior será a possibilidade de comprometimento.²³

O alto risco de alterações cognitivas associadas a infecções congênitas já é conhecido. E desde 2016, a Síndrome Congênita da Zika (SCZ) passou a integrar a lista de infecções congênitas possíveis. A infecção por ZIKV vem se revelando infecção congênita de alta gravidade, por ocasionar defeitos fetais múltiplos, com consequências irreversíveis ao desenvolvimento.⁴⁶

Conhecer de maneira aprofundada o agente potencial causador destes graves riscos à saúde infantil é imprescindível para o desenvolvimento de medidas preventivas e elucidação do prognóstico das crianças afetadas.

3.2 VÍRUS ZIKA: HISTÓRICO, CARACTERÍSTICAS E EPIDEMIOLOGIA

O vírus Zika faz parte da família dos flavivírus (*Flaviviridae*), semelhante aos vírus da dengue (DENV), Chikungunya e Febre amarela. Foi isolado em espécies de mosquitos, como *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus* e *Aedes aegypti*, que também transmitem os demais flavivírus.¹

Foi inicialmente isolado de primata em 1947 e de mosquito em 1948 na África.² Contudo, os primeiros casos suspeitos foram descritos na Nigéria⁴⁷, em 1954, e a primeira infecção humana foi confirmada em 1962 em Uganda.⁴⁸

A disseminação global da epidemia do ZIKV se iniciou em 2007 na Micronésia, nas ilhas Yap, onde foram relatados 108 casos, dos quais 49 foram confirmados. A partir de estimativa, acredita-se que 5005 pessoas foram infectadas, com apenas 18% dos casos sintomáticos.⁵⁰

Posteriormente, foi relatada epidemia na Polinésia Francesa entre 2013 e 2014, onde estimou-se infecção de 66% da população. Neste estudo, foram identificados oito casos de microcefalia, em população de cerca de 270.000 pessoas. Na ocasião, foram descritas as primeiras ocorrências da síndrome de Guillain-Barré e da transmissão supostamente não vetorial da doença.^{50,51}

Em outras ilhas do Pacífico Sul, a epidemia ocorreu entre 2014 e 2015 e nas Américas entre 2015 e 2016, com disseminação epidêmica, evidenciando a associação com alterações neurológicas neonatais.²

Os primeiros casos de Zika relatados no Brasil, ocorreram no início de 2015, no município de Camaçari (a cerca de 50 km da cidade de Salvador), em pacientes atendidos no Hospital Santa Helena. No período em questão, tal dado foi presumido pelo departamento médico de emergência como doença viral aguda, caracterizada por exantema maculopapular em braços e pernas, mialgas, artralgias, conjuntivite e febre. No período de um ano, foram notificados mais de 90 mil casos no Brasil. A primeira descrição do vírus no Brasil foi realizada por Campos et al., em 2015.⁶

A análise filogenética do vírus, indicou ser o mesmo vírus responsável pela epidemia ocorrida na Polinésia Francesa.⁵⁰ Ao final de 2016, houve declínio da circulação do ZIKV no Brasil.

O ZIKV se disseminou por dez estados brasileiros, com maior incidência de infecções no nordeste e sudeste do país. No relatório epidemiológico de 2016, publicado pelo Ministério da Saúde (MS), foram notificados 216.207 casos suspeitos da doença no país. Reduzindo para 16.616 em 2017 e 7.544 em 2018. No final de 2018, ocorreram os primeiros surtos relatados na Índia.^{50, 52 - 54} Cabe destacar a possibilidade de importante subnotificação, por se tratar de infecção assintomática em até 80% dos casos^{55,56} e a busca por tratamento nos centros de saúde ocorrer mais frequentemente na presença de sintomatologia mais grave ou complicações.⁵⁶

Até 21/09/2019 foram registrados 10.441 casos prováveis de Zika no país, com taxa de incidência de cinco casos por 100.000 habitantes. A maior incidência foi observada na região Nordeste (8,4/100 mil hab.).⁵⁷ Aproximadamente no mesmo período de 2018, foram registrados 6.669 casos prováveis.⁵⁸ Em 2019, foram registrados 1.649 casos prováveis de Zika em gestantes, sendo 447 casos confirmados.⁵⁹

No que se refere aos casos de microcefalia, entre 08/11/2015 a 29/12/2018, o MS foi notificado sobre 17.041 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas. Destes, 3.332 (19,6%) foram confirmados, 643 (3,8%) foram classificados como prováveis para relação com infecção congênita durante a gestação e 486 (2,9%) como inconclusivos.⁶⁰ Figura 1.

De acordo com último boletim epidemiológico, publicado em março de 2019, a maioria dos casos de microcefalia notificados concentra-se na região Nordeste do país (58,5%), seguindo-se as regiões Sudeste (25,1%) e Centro-Oeste (7,5%). Os cinco estados com maior número de casos notificados, são Pernambuco (16,4%), Bahia (15,6%), São Paulo (9,8%), Rio de Janeiro (6,9%) e Paraíba (6,9%). Foram notificados 4.121 casos de microcefalia em 2015, 8.610 em 2016, 2.653 em 2017 e 1.657 em 2018.⁶⁰

Figura 1 – Casos suspeitos de microcefalia possivelmente relacionados ao ZIKV no Brasil entre 2015 e 2018

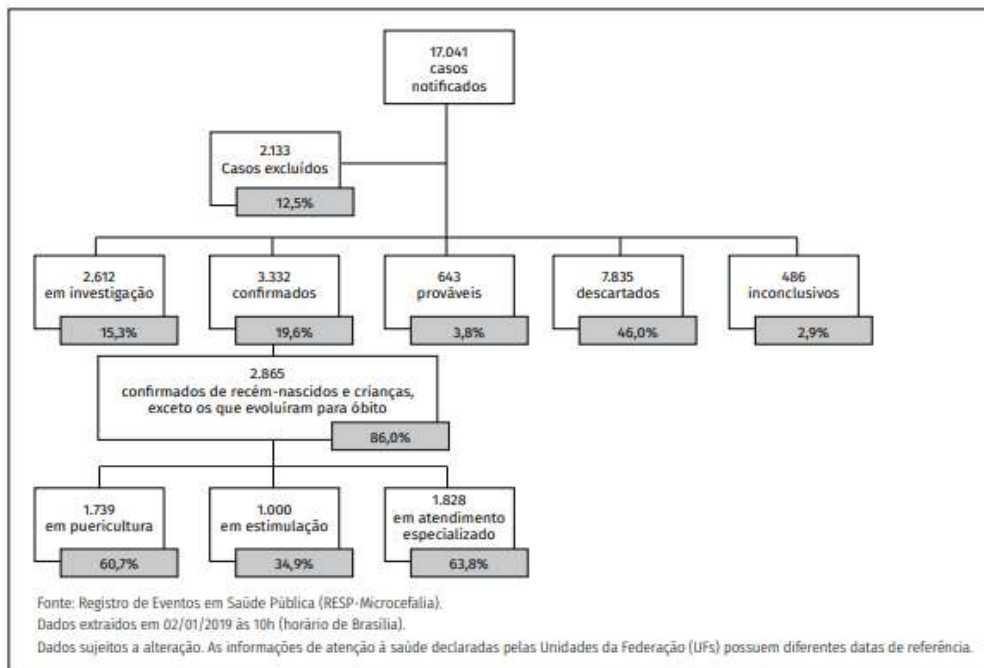


FIGURA 1 Distribuição do total de notificações de casos suspeitos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, segundo classificação final e atenção à saúde, da Semana Epidemiológica 45/2015 até a Semana Epidemiológica 52/2018, Brasil, 2015-2018

Brasil (Ministério da Saúde), 2019 ⁶⁰

3.3 TRANSMISSÃO DO VÍRUS ZIKA EM HUMANOS

A transmissão do ZIKV ocorre principalmente pela picada do mosquito vetor *Aedes*. A espécie *Aedes aegypti* é altamente prevalente em áreas tropicais e subtropicais, principalmente em áreas urbanas. Estes mosquitos apresentam grande capacidade vetorial.⁶¹

Outras espécies, como o *Aedes albopictus*, presente em áreas tropicais e também temperadas, *Aedes hensilli*, presente nas ilhas Yap e *Aedes polynesiensis* na Polinésia também foram descritas como prováveis vetores.⁶³

Estudos mais recentes indicam transmissão sexual, de homem para mulher e de mulher para homem.⁶² Revisão recente⁶³ demonstrou que as mucosas retal e vaginal são suscetíveis ao vírus e que o testículo funciona como reservatório. Modelos matemáticos estimam que a transmissão sexual ocorre em 3% dos casos.⁶² A transmissão sexual do

ZIKV tem sido descrita como única entre os flavivírus.⁶⁴

A transmissão via transfusão sanguínea também foi comprovada, inclusive entre doadores assintomáticos.^{50,52}

A transmissão transplacentária foi confirmada a partir do isolamento do ZIKV no líquido amniótico e tecidos fetais.^{51,65} A infecção vertical pode ocorrer inclusive em infecção assintomática.^{66,67}

O ZIKV foi isolado no leite materno, mas a transmissão através da ingestão do leite pelo lactente ainda não foi confirmada.⁶⁸

A transmissão através do contato direto com outros fluidos corporais foi relatada, mas ainda segue em estudo.⁶⁹

Pessoas infectadas sintomáticas ou assintomáticas, bem como primatas, são hospedeiro do vírus e fontes de disseminação do ZIKV.^{70,71}

Até o momento, acredita-se que o ZIKV induza imunidade duradoura por toda vida, protegendo contra reinfeções. Entretanto, esta característica ainda está em investigação.⁶⁹

A principal forma de prevenção da transmissão é a redução do risco de contato com o mosquito vetor. Para tanto, recomenda-se a utilização de roupas que cubram a maior parte do corpo, uso de repelentes seguros, mosquiteiros, instalação de telas nas portas e janelas e evitar relações sexuais desprotegidas com parceiros possivelmente expostos à infecção.^{12,72} Além da eliminação de focos do mosquito, pois ainda não existem vacinas aprovadas para profilaxia da infecção.⁷³

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda abstinência sexual ou uso de preservativo por até seis meses, em caso de parceiros com infecção suspeita ou confirmada e por dois meses em casos assintomáticos ou em caso de parceiro que tenha visitado ou resida em local endêmico, especialmente durante gestação.⁷² Estudo publicado recentemente, relatou a detecção ultra prolongada, por mais de 900 dias, em paciente de 43 anos, imunodeprimido do Reino Unido.⁷⁴

No Brasil, em 2016, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em parceria com o MS, divulgou a inclusão de triagem para ZIKV em doadores de sangue, bem como de células, tecidos e órgãos, para transplante. No mesmo ano, tornou obrigatória a testagem para ZIKV em doadores de sêmen e óvulos, nos centros de fertilização.⁷⁵⁻⁷⁷

3.4 SINTOMATOLOGIA DA INFECÇÃO EM HUMANOS

Os sintomas iniciais podem aparecer no segundo dia, após a infecção, e durarem até duas semanas.⁷⁶ Entre 50 a 80% dos casos são assintomáticos, 20 a 50% apresentam sintomas leves e em menos de 1% dos casos, ocorrem complicações.⁵⁶

As manifestações clínicas mais comuns são febre baixa, dor de cabeça, exantema maculopapular, prurido, artralgias, mialgias, edemas nas extremidades e conjuntivite não purulenta.^{4,8, 46}

Alterações neurológicas decorrentes da infecção são complicações mais graves e menos frequentes, contudo, também, podem ocorrer, como a Síndrome de Guillain-Barré e acometimento de crianças com malformações e outras alterações, durante a gestação, por transmissão vertical, ocasionando a síndrome congênita por ZIKV (SCZ).⁸⁰

Apesar de a maior gravidade dos sintomas acometer o feto em desenvolvimento, a gravidez não está associada a maior frequência ou gravidade de sintomas em gestantes.^{80,82}

Ademais, a presença e gravidade dos sintomas maternos não está associada a aumento do risco de malformações congênitas ou óbito fetal, pois gestantes assintomáticas podem resultar crianças afetadas pela SCZ.^{80,81} Pacheco et al.,⁸² relataram quatro casos de crianças com evidência de SCZ, cujas mães referiram ausência de sintomas relacionados à infecção por ZIKV.

A infecção por ZIKV pode ser considerada um novo agente neuropatológico, associada a um espectro amplo de complicações de diferentes níveis de gravidade como a SCZ, a

Síndrome de Guillain-Barré, encefalite, meningoencefalite e mielite, neuropatia sensorial, encefalite aguda disseminada, neuropatia ótica e epilepsia. Há ainda, relatos de complicações cardíacas, associadas a SCZ.⁸³

3.5 SÍNDROME CONGÊNITA DA ZIKA

SCZ é definida como infecção pelo ZIKV intraútero, associada a microcefalia grave, com tecido cerebral reduzido, com padrão específico de dano cerebral, incluindo calcificações cerebrais, alterações oculares, contraturas congênicas, como artrogripose, pé torto, hipertonia ou restrição do movimento corporal.⁸⁵

Microcefalia é definida como medida da circunferência occipito-frontal, mais de dois desvios-padrão abaixo da média para idade e sexo,⁷ atualmente definida como 31,9 cm para recém-nascidos do sexo masculino e 31,5 cm, do sexo feminino.⁵

Este critério diagnóstico vem sendo questionado, visto que há relatos de casos com alterações neurológicas importantes em crianças com a medida da circunferência da cabeça típica.^{84,85}

Em estudo⁸⁶ retrospectivo realizado na Polinésia Francesa, foram obtidos resultados indiretos, a partir da análise de exames de ressonância magnética do crânio (RMc) de fetos infectados pelo ZIKV por transmissão vertical. Os achados sugeriram que a matriz germinal é o principal alvo para o vírus Zika. Neste estudo, observou-se ainda que as lesões decorrentes do ZIKV são semelhantes às formas graves de citomegalovírus congênito e infecções por vírus da coriomeningite linfocítica.⁸⁶

Estudos em fetos e neonatos, usando líquido amniótico, sangue, líquido, urina e amostras de placentas de 291, estimaram uma taxa de transmissão vertical do ZIKV de 26,1%. Contudo, esta investigação é considerada difícil, devido à sensibilidade e especificidade do ELISA (Ensaio de imunoabsorção ligado a enzima), ainda discutíveis, por o RNA do ZIKV estar presente no sangue, urina e líquido amniótico, apenas transitariamente, havendo ainda a necessidade de amostras fetais, o que dificulta os estudos.⁸⁷

A infecção materna durante o primeiro trimestre está associada a maior risco de aborto espontâneo, perda fetal ou SCZ e, ao final da gestação, parece acarretar alterações fetais e neonatais menores.⁷⁹

Malformações congênitas decorrentes da infecção materna ocorrem entre 5 a 13% dos casos, com maior frequência de anomalias quando a infecção ocorre no início da gestação. Esta deve ser considerada apenas uma estimativa, devido à dificuldade para identificação de alterações menores durante a gestação e período neonatal.^{84,88}

O desenvolvimento cortical de 79% a 82% dos casos de SCZ apresenta alterações.^{88,89} Nos estudos de neuroimagem é possível observar a gravidade das malformações associadas à microcefalia. Ventriculomegalia foi observada em 63,1% a 92%, calcificações em 71 a 92% dos casos, disgenesia do corpo caloso entre 71 a 100%, anormalidades oftálmicas, como microftalmia, anoftalmia, hipoplasia de quiasma óptico,⁹⁰ coloboma, catarata, pigmento macular ponteadado e atrofia do nervo óptico, dentre outras, com percentual de ocorrência em aproximadamente 25% dos casos de SCZ.^{16,89} Distribuição anárquica, envolvendo a transição cortical e subcortical dos gânglios da base, artrogripose, hidropisia, lisencefalia,¹⁴ agirias, com calcificações difusas do parênquima, hipoplasia cerebelar e hidrocefalia, também foram relatadas.⁹⁰ Inflamação placentária, como placentomegalia e calcificações também foram descritas.⁹² Disfunções placentárias induzidas pela infecção por ZIKV podem originar alterações no crescimento fetal ou RCIU, principalmente em infecções ocorridas no primeiro trimestre, sendo observada em aproximadamente 14% dos casos.^{78,93}

Alterações neurológicas associadas à infecção congênita por ZIKV podem evoluir ao longo do primeiro ano de vida e se tornar mais evidentes com o tempo. Hidrocefalia e microcefalia pós-natais são exemplos de alterações que podem não ser observadas na ultrassonografia pré-natal ou ao nascimento.⁹⁴

Estudos sugerem a necessidade de investigação a longo prazo do desenvolvimento de crianças infectadas por ZIKV durante a gestação, pois, apesar de, a maioria estar viva, diferentes alterações têm sido encontradas, como reflexos primitivos exagerados, microcefalia e hidrocefalia tardias, epilepsia, hipertonia, sintomas extrapiramidais, complicações respiratórias, alterações da motilidade intestinal e atraso no neurodesenvolvimento.^{95,98}

A patogênese da síndrome congênita por ZIKV está em estudo. Até o momento sabe-se que o ZIKV infecta células progenitoras comprometendo sua viabilidade de crescimento e inibindo a proliferação e diferenciação celular e ocasionado apoptose neuronal.^{87,99,100}

De acordo com as recomendações do CDC dos Estados Unidos, atualmente, o teste para investigação de ZIKV é recomendado para todas as gestantes sintomáticas, para as gestantes assintomáticas possivelmente expostas e para gestantes cujos fetos apresentem alterações sugestivas de SCZ. O teste para ZIKV também pode ser recomendado para gestantes assintomáticas após viagem a áreas endêmicas, com recente possibilidade de exposição ao ZIKV.^{93,101}

3.5.1 PATOGÊNESE

O ZIKV atravessa a barreira placentária e infecta células endoteliais cerebrais que favorecem a replicação viral, por se manterem funcionais e garantirem a disseminação sistêmica do vírus.¹⁰²

O vírus foi encontrado em tecido cerebral de fetos com microcefalia. Achados de microscopia eletrônica confirmaram a replicação do flavivírus em tecido cerebral.¹⁰³ Estes dados reforçam o tropismo e toxicidade específica do ZIKV para o sistema nervoso central.

Por se tratar de infecção relativamente recente, os riscos a longo prazo ainda são incertos.

Estudo com roedores, demonstrou tropismo por células neurais e gliais.¹⁰⁴ O ZIKV afeta células progenitoras neurais, reduzindo a migração celular, comprometendo a neurogênese, gerando a morte celular e conseqüente microcefalia e outras alterações cerebrais. Há evidências que sugerem que o vírus pode continuar a se replicar em cérebros fetais durante os primeiros meses de vida extrauterina. Os danos são graves e permanentes.^{105,106}

A exposição de modelos primatas intraútero o ZIKV ocasionou perda de células tronco e progenitoras e interrupção de circuito neural no giro denteado. A exposição pós-natal ao

ZIKV foi associada com a interrupção do crescimento do hipocampo e conectividade disfuncional com outras regiões. Também foi demonstrado dano placentário, infartos e redução da oxigenação fetal.^{18,19}

Estudo em modelos animais, com neonatos infectados, demonstrou replicação viral em rins, fígado, testículos, sugerindo risco ao desenvolvimento de recém-nascidos.¹⁰⁷

3.5.2 ALTERAÇÃO NO NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS AFETADAS PELO VÍRUS ZIKA INTRAÚTERO

A relação entre infecções no período pré-natal e alterações no desenvolvimento é conhecida há muitas décadas,¹⁰⁸ o que sugere a necessidade de investigações longitudinais sobre a repercussão da infecção por ZIKV no desenvolvimento de neonatos de mães infectadas durante a gestação, mesmo aqueles sem malformações evidentes.

As graves anormalidades decorrentes da SCZ implicam em atraso significativo no desenvolvimento. Rice et al.,¹⁰⁹ relataram anormalidades no neurodesenvolvimento e/ou malformações congênitas em 16% das 1450 crianças infectadas pelo ZIKV durante a gestação, acompanhadas em coorte ao longo do primeiro ano de vida.

Desenvolvimento de microcefalia posterior ao nascimento foi observado em 11 de 13 crianças, filhas de mães expostas ao ZIKV durante a gestação, com perímetro cefálico normal ao nascimento. Em todas as crianças foi identificada redução do volume cerebral em neuroimagem.¹¹⁰

Alves et al 2018¹¹¹ avaliaram o desenvolvimento de 24 crianças com SCZ, com idade cronológica média de 19,9 meses, utilizando o *Developmental Screening Test-II* (DENVER-II) e identificaram grave comprometimento neuropsicomotor. Todas as crianças apresentaram atraso significativo no neurodesenvolvimento, com funcionamento da linguagem, motor e pessoal-social equivalente à faixa etária entre dois a três meses de idade.

Em estudo realizado em Recife, Brasil¹¹², 47 crianças com SCZ entre 13 e 22 meses foram

avaliadas em relação a padrões de sono e desenvolvimento. Os autores verificaram que aos 16 meses, nenhuma das crianças apresentou habilidades de desenvolvimento adequadas à idade. Comunicação e habilidade motora ampla foram as áreas mais desenvolvidas, com cerca de 75% das crianças alcançando resultados compatíveis com a faixa entre seis a oito meses. Habilidades motoras refinadas e resolução de problemas foram as áreas menos desenvolvidas. Alterações no sono foram identificadas em 18% das crianças.

Estudo conduzido em Salvador, Brasil demonstrou que a SCZ está associada a uma forma grave de paralisia cerebral, com comprometimento do neurodesenvolvimento global, mau prognóstico para marcha independente e frequente associação com epilepsia.¹¹¹

Cardoso, Santos e Corrêa et al.,¹¹⁴ avaliaram o desenvolvimento motor de 19 crianças sem microcefalia, de mães infectadas pelo ZIKV durante a gestação. Identificaram resultado normal em apenas uma criança. As demais, apresentaram sinais de alterações no desenvolvimento. Duas apresentaram hipotonia, e 16, hipertonia. Oito apresentaram discinesia, seis, assimetria e a metade, sinais de assimetria. Tais achados sugerem que a infecção por ZIKV pode acarretar alterações no desenvolvimento, mesmo em crianças sem microcefalia.

França, et al.¹¹⁵ aferiram o desenvolvimento e crescimento de oito crianças entre 18 a 22 meses, com SCZ confirmada. Verificaram desempenho motor e cognitivo muito abaixo dos escores de crianças típicas da mesma faixa etária.

Dez, entre 29 crianças normocefálicas ao nascimento, com exposição congênita ao ZIKV presumida, apresentaram atraso no desenvolvimento, principalmente da linguagem.¹¹⁶

Felix, et al.¹¹⁷ relataram alterações cerebrais associadas à exposição ao ZIKV intraútero, na ausência de confirmação de infecção congênita em duas crianças com perímetro cefálico normal e sem malformações congênitas. Ambas apresentaram anormalidades em imagem ressonância magnética do crânio (RMc). Nestes casos, não foi encontrado sinal biológico de infecção congênita, descartando-se a hipótese de a fisiopatologia das lesões cerebrais ser justificada pela toxicidade neuronal. Os autores levantaram ainda as hipóteses de destruição neuronal direta pelo vírus, de danos hepáticos devido ao ZIKV, hipervitaminose transitória resultando perturbações no metabolismo retinóide durante a

embriogênese ou destruição neuronal associada a resposta imunológica materna à infecção viral. Os autores sugerem a necessidade de exames de imagem cerebral no primeiro ano de vida das crianças expostas ao ZIKV.

Vianna et al.¹¹⁸ alertaram sobre o possível mecanismo que envolve vias neurológicas e imunológicas que poderia influenciar no desenvolvimento de Transtorno do Espectro do Autismo, associado ao ZIKV durante a gestação.

A avaliação do neurodesenvolvimento infantil de crianças exposta ao ZIKV durante a gestação é indicada, mesmo na ausência de anormalidades nos períodos pré e pós-natal. O potencial de déficits neurocognitivos a longo prazo permanece, conforme estudos recentes em modelos primatas. Foi verificado que o ZIKV afeta células neuroprogenitoras no hipocampo, que exerce papel fundamental na cognição, aprendizagem, memória e resposta emocional ao estresse. A exposição de modelos primatas intraútero, o ZIKV ocasionou perda de células-tronco e progenitoras e interrupção de circuito neural no giro denteado. A exposição pós-natal ao ZIKV foi associada com a parada do crescimento do hipocampo e conectividade disfuncional com outras regiões, acarretando alterações no comportamento socioemocional de animais mais velhos.^{18,19} Contudo, estudos longitudinais são necessários para melhor compreensão das implicações do acometimento do hipocampo associado ao ZIKV no feto e criança pequena e se estas alterações podem implicar em problemas cognitivos ou doenças mentais.^{18,19,84}

Desde 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda acompanhamento de crianças de risco em áreas endêmicas. Dentre as recomendações, sugere que bebês nascidos de mães com suspeita, provável ou confirmada infecção por ZIKV durante a gestação, mesmo sem microcefalia ou tamanho desproporcional da cabeça, em relação à face, devem ser acompanhados para investigação, monitoramento e detecção de sinais de anormalidades no neurodesenvolvimento, incluindo alterações na audição, alimentação, visão e no crescimento da cabeça. A recomendação é que as avaliações destas crianças ocorram no mínimo aos três, nove e 24 meses de idade.¹¹⁹

3.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O período de infecção é presumido a partir do tempo que o RNA do ZIKV é detectado no sangue, na saliva, urina ou sêmen. A detecção é feita a partir de teste laboratorial e baseia-se principalmente na presença de RNA viral a partir de espécimes clínicos.¹²⁰

Os testes para diagnóstico do ZIKV incluem métodos sorológicos ou moleculares. A sua identificação pode ser laboriosa, por permanecer no sangue, urina ou sêmen transitoriamente.¹²⁰

Em caso de sintomatologia suspeita, a utilização de método molecular, como a reação em cadeia de polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) pode confirmar o diagnóstico. Entretanto é recomendável que o exame seja realizado em até uma semana, após início dos sintomas.¹²⁰

A confirmação do diagnóstico sorológico ocorre na identificação de anticorpos específicos IgM por ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (ELISA) no soro ou líquido e pode ser realizada em fase mais tardia da infecção.¹¹⁹

A utilização do teste de neutralização por redução em placa (PRNT) pode auxiliar na diferenciação de anticorpos entre vírus semelhantes. Todavia, o alto custo deste teste muitas vezes inviabiliza seu uso.⁷²

Em recém-nascidos, a coleta deve ocorrer logo após o nascimento ou até o segundo dia de vida. Neste caso, recomenda-se os testes moleculares e sorológicos. Sugere-se que amostras de urina deste período também sejam coletadas. Resultado positivo específico de RT-PCR para ZIKV confirma a infecção congênita e negativo não descarta a infecção, que pode ser confirmada por IgM positivo, indicando provável SCZ.¹²¹

Portanto, as testagens moleculares e sorológicas são indispensáveis para o diagnóstico, em especial diante de gestantes assintomáticas.

4 MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo foi observacional, descritivo, de série de casos, com amostra de conveniência.

4.2 CASUÍSTICA

Vinte crianças foram identificadas como possíveis participantes do estudo. Posteriormente, verificou-se que uma criança apresentou prematuridade extrema, uma tinha diagnóstico de paralisia cerebral, com história familiar de deficiência intelectual grave (irmão), uma apresentou infecção congênita por Toxoplasmose, outro Citomegalovírus congênito e uma Hipotireoidismo congênito, sendo assim excluídas.

Cinco crianças foram avaliadas, enquanto aguardava-se o resultado de exame laboratorial para ZIKV materno, sendo excluídas por resultados negativos. Uma criança abandonou o estudo e nove concluíram o protocolo de avaliação.

Participaram deste estudo, nove crianças, entre um ano e oito meses a três anos e dez meses, sem microcefalia ao nascer, filhas de mães infectadas pelo ZIKV, com comprovação sorológica por meio dos exames laboratoriais ELISA ou teste rápido (marca ECO)¹²⁰, no período pós-parto, com associação a sintomas clínicos durante a gestação, incluindo exantema maculopapular. Uma mãe, assintomática, apresentou ELISA positivo, com infecção ativa no período gestacional.

Entre as nove crianças, uma apresentou confirmação biológica (Imunoglobulina G – IgG positiva) para infecção por ZIKV. As demais apresentaram IgG negativa para ZIKV e DENV.

Os responsáveis compareceram por demanda espontânea, através de divulgação da pesquisa em centros de saúde infantil ou encaminhadas por pediatras durante acompanhamento em puericultura no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros da Universidade Federal da Bahia - UFBA.

4.2.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

4.2.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram admitidas crianças nascidas entre 2015 e 2017, cujas mães apresentaram sintomatologia da Zika (principalmente exantema) em qualquer período gestacional, com confirmação da infecção por ZIKV, por meio de exame laboratorial. Acompanhamento pré-natal e perinatal sem intercorrências foram critérios para admissão no estudo, bem como, medida do perímetro cefálico ao nascer adequada, conforme padrões internacionais previstos para idade e sexo ¹²¹ e peso superior a 2.500 g.

Imunoglobulina G – IgG materna positiva para DENV foi aceita, quando a ocorrência da sintomatologia foi anterior à gestação, com período e sintomatologia da infecção bem definidos, com a ausência de *rash* cutâneo.

4.2.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Crianças com perímetro cefálico ao nascer igual ou inferior a 31,9 cm, para o sexo masculino e 31,5 cm, para o sexo feminino; peso inferior a 2.500 g; complicações obstétricas, anóxia perinatal, prematuridade (idade gestacional inferior a 37 semanas), alterações neurológicas congênitas; traumatismo craniano; síndromes genéticas; história familiar de Transtorno do Espectro Autista ou Esquizofrenia; doenças crônicas cardíacas,

pulmonares, digestórias ou metabólicas; uso materno de medicamentos controlados; uso materno de álcool, tabaco ou outras substâncias psicoativas; resultado positivo ou inconclusivo para outras infecções congênicas [Sífilis, Toxoplasmose, Coxsackie, Varicela Zoster, Vírus da Imunodeficiência Humana, Parvovírus B19, Vírus da Hepatite B, Coriomeningite linfocítica, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes] - TORCHS e malformações em qualquer sistema orgânico, foram excluídas.

4.2.3 LOCAL

O estudo foi realizado no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros da UFBA.

4.3 VARIÁVEIS, MATERIAIS E INSTRUMENTOS

As variáveis independentes foram sexo, idade, idade gestacional, perímetro cefálico ao nascimento e na avaliação, nível socioeconômico, peso de nascimento, índices de Apgar do primeiro e quinto minutos, idade materna ao nascimento, escolaridade materna, IgG materna positiva para ZIKV, sintomas da infecção por ZIKV durante a gestação, semana gestacional da infecção, diagnóstico da avaliação neuropediátrica e estresse materno.

Para acesso a tais variáveis foram utilizadas a Caderneta da Gestante (ANEXO A), para obtenção de dados referentes ao período pré-natal; Caderneta de Saúde da Criança (ANEXO B), para informações sobre nascimento e desenvolvimento da criança; Questionário adaptado a partir das diretrizes diagnósticas do Ministério da Saúde para investigação de outras infecções e diferenciação dos sintomas dos diferentes Flavivírus (ANEXO C), Questionário de Anamnese (APÊNDICE A), Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL),¹²⁵ que avalia sintomas físicos e psicológicos de estresse em adultos e questionário de classificação socioeconômica (ANEXO D)

A variável dependente foi o desempenho nas Escalas de Desenvolvimento do bebê e da criança pequena, versão três - BSID-III (ANEXO E). É um instrumento administrado individualmente, que avalia o funcionamento do desenvolvimento de bebês e crianças entre um a 42 meses de idade ou mais, quando há suspeita de atraso. O objetivo principal da escala é identificar crianças com atraso no desenvolvimento para direcionar o planejamento de intervenção.

A BSID-III é considerada internacionalmente como padrão-ouro para a avaliação de crianças pequenas, nos contextos clínico e de pesquisa, foi traduzida e adaptada transculturalmente para o Brasil em 2016.¹²⁷ Neste estudo foram avaliados os domínios cognitivo, linguagem e motor (ANEXO E).

Quadro 1 – Pontos de Corte das Escalas Bayley – III

Score Composto Bayley-III						
Extremamente Baixo	Limítrofe	Baixo	Médio	Médio Superior	Superior	Muito Superior
≤ 69	70 -79	80 – 89	90 - 109	110 – 119	120 - 129	≥ 130

Bayley, 2006¹²⁶

Resultados iguais ou inferiores a dois desvios-padrão da média (isto é, ≤ 70), são considerados como atraso no desenvolvimento.¹²⁴

Foi considerada ainda, a idade de desenvolvimento, representada pela média da idade em meses, em que uma pontuação bruta total é adequada. Encontra-se disponível para os subtestes cognitivo, comunicação expressiva, receptiva, motricidade ampla e refinada.¹²⁶

4.4 PROCEDIMENTOS

Os responsáveis foram esclarecidos sobre a pesquisa e preencheram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B), aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde (ANEXO F).

Compareceram ao Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros da UFBA, em horário agendado, onde foi aplicado o protocolo de pesquisa descrito anteriormente. A

avaliação ocorreu na presença do (s) responsável (eis). Os custos de transporte foram reembolsados pela pesquisadora.

Aos responsáveis foram aplicados o Questionário de Avaliação Socioeconômica, da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – ABEP (ANEXO D),¹²⁴ Questionário de Anamnese (APÊNDICE A) e às mães, o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL).¹²⁵

A coleta de dados durou até duas horas e meia. A BSID-III foi aplicada por neuropsicóloga. Durante a avaliação da criança a disposição, interesse e engajamento da criança foram respeitadas. Nos casos em que foi observado cansaço, recusas ou qualquer sinal que pudesse interferir com a qualidade da resposta da criança, houve agendamento de novo encontro.

Os responsáveis foram esclarecidos sobre os resultados da avaliação, e lhes foi entregue relatório impresso com os resultados da avaliação e orientações para estimulação do desenvolvimento infantil. Nos casos em que foram encontradas alterações, a (o) pediatra foi comunicada (o) e a criança encaminhada para avaliações necessárias e reabilitação por estimulação precoce.

Todas as crianças foram encaminhadas para avaliação neurológica, em parceria com o serviço de Neurologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES). Posteriormente, as genitoras informaram sobre a definição diagnóstica, a partir de relatório médico.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados foram organizados em tabelas, utilizando-se frequência absoluta, escores padronizados e categorias definidas pelos testes e instrumentos utilizados. Os resultados foram explorados e analisados qualitativamente.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética do Instituto de Ciências da Saúde - UFBA, sob o parecer número 2.015.503 e Certificado de Apresentação Para Apreciação Ética – CAAE, número 63093516.4.0000.5662 9 (ANEXO F).

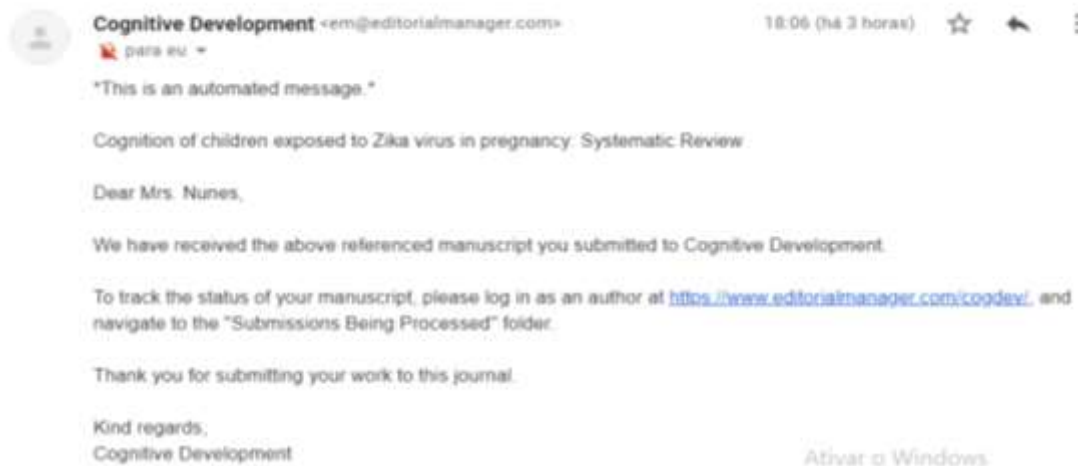
A coleta de dados da pesquisa respeitou a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, aprovada pelo Plenário da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.¹²⁸

A presente pesquisa primou pelos meios legais, éticos e seguros de investigação científica envolvendo seres humanos, conforme previsto na resolução supracitada e de acordo com a Declaração de Helsinque para experimentos envolvendo seres humanos.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1: Cognição de crianças expostas ao vírus Zika na gestação: Revisão sistemática

Cognitive Development



Cognição de crianças expostas ao vírus Zika na gestação: Revisão sistemática

Samantha Nunes* ^A, Denise Miranda ^B, Gúbio Soares Campos ^C, Silvia Inês Sardi ^C, Marina Martorelli Pinho ^D, Nayara Argollo ^E, Eduardo Pondé de Sena ^A

^A Programa de Pós Graduação Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

^B Grupo de Pesquisa em Cognição Infantil, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

^C Laboratório de Virologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

^D Pontífica Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

^E Departamento de Pediatria, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

**Correspondência ao autor:* Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Avenida Reitor Miguel Calmon, S/N, Vale do Canela, 40110-902 Salvador, BA, Brasil. saminunes@gmail.com (S. Nunes).

COGNIÇÃO DE CRIANÇAS EXPOSTAS AO VÍRUS ZIKA NA GESTAÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Este artigo teve como objetivo revisar sistematicamente a literatura sobre a cognição de crianças expostas à infecção pelo vírus Zika (ZIKV), durante a gestação. Após pesquisa nas principais bases de dados eletrônicas, Pubmed, Capes, Web of Science, Scopus, Cochane e BVS, os descritores “zika vírus”, “ZIKV infection”, “pregnancy”, “congenital”, “congenital syndrome”, “development”, “cognition”, “neurodevelopment”, “child”, “infants”, “neuropsychology”, “bayley”, “denver” foram utilizados para a busca sistemática de dados. Após aplicação dos critérios de elegibilidade para inclusão, 20 artigos relacionados à avaliação cognitiva de crianças exposta ao ZIKV intraútero, publicados nos últimos cinco anos foram selecionados. A revisão sistemática permitiu identificar como principais resultados, atraso na cognição, motricidade, linguagem e domínio pessoal social, com pior desempenho nas crianças com microcefalia ou outras lesões cerebrais graves. A maioria das crianças normocefálicas expostas ao ZIKV, apresentou desempenho compatível com a idade, entretanto, um menor número de crianças normocefálicas apresentou pontuação baixa em pelo menos um domínio cognitivo avaliado, caracterizando déficits específicos no desenvolvimento. Esta revisão destaca o alto risco da exposição ao ZIKV intraútero ao neurodesenvolvimento e sugere a investigação do desenvolvimento cognitivo de todas as crianças expostas ao ZIKV, para conhecimento do perfil cognitivo a longo prazo, permitindo o acesso precoce a programas multidisciplinares de reabilitação.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome Congênita da Zika, cognição, desenvolvimento infantil.

1 Introdução

Entre os anos de 2015 e 2016, o vírus Zika (ZIKV) se disseminou por dez estados brasileiros, com maior incidência de infecções no nordeste e sudeste do país. O Ministério da Saúde (MS) publicou relatório epidemiológico em 2016, notificando 216.207 casos suspeitos da doença no país. Em 2017, houve redução para 16.616 casos e 7.544 em 2018. Em 2019, até o momento, foram registrados 10.441 casos prováveis de Zika no país. Destes, foram notificados 1.649 casos prováveis de Zika em gestantes, sendo 447 casos confirmados.¹

No que se refere aos casos de microcefalia, entre novembro de 2015 a dezembro de 2018, o MS foi notificado sobre 17.041 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento de neonatos, possivelmente relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas.²

A infecção por ZIKV pode ser considerada um novo agente neuropatológico, associada a espectro amplo de complicações de diferentes níveis de gravidade como a Síndrome Congênita da Zika (SCZ).³ Portanto, a investigação sobre a repercussão da infecção por ZIKV no desenvolvimento de crianças, cujas mães foram infectadas durante a gestação, mesmo aqueles sem malformações evidentes é de extrema importância.

O presente artigo se trata de revisão sistemática sobre os artigos publicados até o momento, com resultados da avaliação do desenvolvimento destas crianças e tem o objetivo de delinear o perfil cognitivo de crianças expostas ao ZIKV intraútero até os primeiros dois anos de vida.

2 Método

2.1 Pesquisa na literatura

Em novembro de 2019, uma pesquisa sistemática da literatura foi realizada para identificar estudos que avaliaram a cognição de crianças expostas à infecção intrauterina por ZIKV. As principais bases de dados eletrônicas sobre o tema foram sistematicamente pesquisadas: Pubmed, Periódicos da Capes, Web of Science, Scopus, Cochrane e Biblioteca Virtual de Saúde. Os descritores “zika vírus”, “ZIKV infection”, “pregnancy”, “congenital”, “congenital syndrome”, “development”, “cognition”, “neurodevelopment”, “child”, “infants”, “neuropsychology”, “bayley”, “denver” foram utilizados para a busca sistemática, intercalados com os operadores booleanos “e/ou”. Não houve restrição de idioma, país ou ano de publicação. Outras fontes de informação –literatura cinzenta– incluíram contato com pesquisadores reconhecidos por publicações no tema, a fim de identificar dados não publicados. O guideline estabelecido pelo Prisma Statement⁴ foi utilizado nesta revisão sistemática.

2.2 Seleção dos estudos

Três autores pesquisaram a literatura de forma independente. Os critérios de elegibilidade dessa revisão foram: 1) artigos que realizaram avaliação cognitiva das crianças expostas à infecção intrauterina por ZIKV; 2) artigos que esclareceram as escalas ou testes cognitivos utilizados na avaliação. Por outro lado, artigos foram excluídos se (1) não descreveram detalhadamente os procedimentos e os instrumentos cognitivos utilizados; (2) artigos que consistiam apenas em revisões sistemáticas ou da literatura sobre o tema; (3) artigos que apresentaram taxas de abandono da amostra maior que 50%. Discordâncias sobre os critérios de inclusão dos artigos foram decididas por consenso entre os pesquisadores. Um fluxograma com as etapas de seleção dos artigos foi elaborado (Figura 1).

2.3 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade foi realizada a partir do Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), utilizado amplamente por organizações como a Organização Mundial de Saúde e Cochrane Collaboration.⁵ A análise dos artigos selecionados indicou estudos observacionais de alta qualidade, com metodologia bem delineada e resultados consistentes.

2.4 Extração dos dados

As informações a seguir foram extraídas de forma independente por cada autor, a saber: ano de publicação, primeiro autor, título do artigo, testes ou escalas cognitivas, tamanho amostral, perfis cognitivos encontrados (déficits cognitivos), metodologia do estudo. Artigos que apresentavam dados incompletos, contato com pesquisador correspondente foi realizado. Em caso de insucesso, após duas tentativas de contato, os artigos foram excluídos.

3. Resultados

Um total de 764 estudos foi encontrado, entretanto apenas 20 artigos preencheram os critérios de elegibilidade dessa revisão. A descrição detalhada da seleção dos artigos está descrita abaixo (Figura 1).

Os artigos referiam-se a publicações no idioma inglês e apenas uma em Português.¹¹ O período de publicação foi compreendido entre os anos de 2016 a 2019 (Figura 2). Os países de origem dos estudos foram o Brasil, com a maior parte das publicações, Polinésia Francesa e Porto Rico. Tabela 1.

3.1 Amostra

Os estudos incluídos nessa revisão incluíram 844 sujeitos com idade variando de 0⁶⁻⁸ a 29 meses⁷. Em todos os estudos a infecção materna e infantil foi confirmada, por testes moleculares e sorológicos. Em um estudo,²⁴ 27 crianças com características clínicas da Síndrome Congênita da Zika não apresentaram sorologias negativas para ZIKV.

3.2 Delineamentos das pesquisas elegíveis

As pesquisas elegíveis dessa revisão sistemática consistiram 20 artigos que variaram desde estudo de casos até pesquisas longitudinais. Botelho et al. (2016)¹⁰ avaliaram quatro casos, enquanto Soares-Marangoni et al. (2018)¹⁷ avaliaram dois casos com infecção intrauterina por ZIKV. Ambos^{10,17} incluíram casos com e sem microcefalia. Por outro lado, Alves et al. (2018)¹⁴ realizaram estudo de múltiplos casos, todos com microcefalia. As pesquisas longitudinais compuseram 11 (55%) dos estudos incluídos, são elas: Cabral et al. (2018), Einspieler et al. (2019), Nielsen-Saines et al. (2019), Wheeler et al. (2018), Cardoso et al. (2019), Marques et al. (2019), Carvalho et al. (2019a), Prata-Barbosa et al.

(2019), Zancanelli et al. (2018), Lopes-Moreira et al. (2018) e Carvalho et al. (2019b). As pesquisas de corte transversal constituíram cinco (25%) estudos incluídos, a saber: Valdes et al. (2019), Flor et al. (2017), Ferreira et al. (2018), Faiçal et al. (2019) e França et al. (2018). Por fim, Subissi et al (2018) ¹³ avaliaram o desenvolvimento infantil relacionado à infecção intrauterina por ZIKV através de um estudo caso-controle.

3.3 Instrumentos para a avaliação desenvolvimento neuropsicomotor

A avaliação dos desfechos nos 20 estudos incluídos nessa revisão também não foi homogênea. A Escala de Avaliação de Desenvolvimento do bebê e da criança pequena (Bayley-III) foi utilizada em nove (45%) dos estudos incluídos ^{6, 8,12,15, 19-24}. Além da Bayley- III, Cabral et al.(2018)¹⁵ utilizaram o Índice de Avaliação Mental (IAM). O Teste de Triagem do Desenvolvimento (Denver-II) foi utilizado em 3 estudos selecionados. ^{11,14,} ²² Valdes et al. (2019)²⁵ aplicaram a Mullen Scales os Early Learning (MSEL), enquanto Subissi et al. (2018)¹³ a versão francesa da Escala do Desenvolvimento Infantil (CDAS) e Wheeler et al. (2018) utilizou a versão brasileira questionário Ages and Stages em sua terceira edição (ASQ-3). O desfecho do desenvolvimento motor também foi realizado pela Escala Motora Infantil Alberta (AIMS) por 4 estudos incluídos. ^{9, 17, 22, 23}. Por fim, Einspieler et al.(2019) ²³ e Soares-Marangoni at al. (2019) ¹⁷ também utilizaram a Escala Geral de Avaliação do Movimento (GMA) e Botelho et al. (2016) o Teste Infantil de Performance Motora (TIMP).

3.4 Perfis neuropsicomotores

Os estudos que avaliaram série de casos ou relatos de casos encontraram déficit no desenvolvimento motor grosso, fino e-ou função manual ^{10, 14, 17}, além do

desenvolvimento cognitivo e da linguagem atípicos.¹⁴ Além disso, déficits específicos no desenvolvimento motor (habilidade motora fina e grossa, função manual) também foram encontradas em mais 4 estudos incluídos.^{6,9,16,23} Déficits no desenvolvimento neuropsicomotor de forma mais geral foram encontrados em 55% dos estudos incluídos (11 estudos), perfazendo prejuízos no desenvolvimento cognitivo, motor e linguagem.^{7,8,11,12, 14, 15,18, 19, 21, 22, 24} Por fim, Valdes et al. (2019)²⁵ encontraram diferença apenas no desenvolvimento da linguagem receptiva em bebês com exames pré-natais positivos e negativos para ZIKV e demais funções cognitivas preservadas.

4 Discussão

O principal objetivo deste estudo foi descrever os achados da avaliação cognitiva de crianças exposta ao ZIKV intraútero, publicados internacionalmente nos últimos cinco anos. Os resultados apontaram que as investigações incluídas nesta revisão sistemática, elegidas conforme critérios de inclusão, começaram a ser publicados a partir de 2016. O início das publicações coincide com o período de surto da infecção por ZIKV no Brasil e, principalmente, com a relação entre microcefalia e infecção congênita por ZIKV, que gerou alerta internacional da OMS verificando-se, desde então, aumento significativo das publicações nos anos seguintes.

Atraso global do desenvolvimento é um desfecho esperado e reconhecido como secundário a microcefalia, como encontrado em outras infecções congênitas ou síndromes, conforme referido pela maior parte dos estudos desta revisão.^{6-11,14,16-19,23-25} Outras lesões cerebrais graves, também estão relacionadas a desempenho global comprometido, cursando com deficiência intelectual grave, dificuldade de aprendizagem associada, e conseqüentemente, prognóstico reservado em relação à independência funcional e adaptação social.²⁶

As alterações neurológicas associadas ao ZIKV são recentemente conhecidas, sendo importante utilizar baterias que envolvam avaliação global do desenvolvimento, como realizado em dez estudos^{6, 8,12,15, 19-25}, visto que permitem conhecimento mais aprofundado, neste contexto de desenvolvimento.

Alguns estudos^{13,19,20} apontaram resultados compatíveis com pares saudáveis em crianças normocefálicas, expostas ao ZIKV, sugerindo desenvolvimento típico até a faixa etária avaliada. Todavia, estudos^{7,19,20,22,23} relataram crianças normocefálicas com baixo desempenho em áreas específicas, sugerindo que estas apresentam menor comprometimento cognitivo.

À época da escolarização regular, o aprendizado formal pode vir a ser um momento de evidenciar diferentes níveis de dificuldade, quando as crianças de fato serão mais exigidas do ponto de vista cognitivo e resolução de problemas.

Apenas um estudo¹⁴ relatou resultados associados ao domínio pessoal-social, que está relacionado a autonomia e interação social. Problemas comportamentais e quadros psiquiátricos, secundários a comprometimento neurológico, comumente são comorbidades encontradas em crianças com alterações no neurodesenvolvimento e repercutem no desenvolvimento cognitivo e aprendizado. Portanto, merecem maior atenção.

Avaliação precoce, quando ainda bebês, é necessária e permite antecipar perfis cognitivos possíveis para casos mais graves e inserção em programas de estimulação precoce. Por outro lado, crianças com baixo desempenho, ou alteração em áreas específicas, correm o risco de receber menor atenção de políticas públicas, voltadas à reabilitação.

Este estudo trouxe como ponto forte a seleção de todos os artigos sobre a cognição de crianças expostas à infecção materna por ZIKV com metodologia bem delineada, visto que a Síndrome Congênita da Zika foi descoberta recentemente, o que permite acessar os principais achados e sua discussão neste artigo. O número reduzido de estudos, bem como diferentes protocolos de avaliação e de tipos de estudo foram considerados como limitações do estudo.

Dentre as medidas de seguimento das crianças expostas ao ZIKV intraútero, uma sugestão é que pediatras sejam capacitados a realizar baterias de rastreio cognitivo e encaminhar casos suspeitos à avaliação abrangente.

O prognóstico dos casos com comprometimento cognitivo grave pode ser esperado, entretanto, a evolução dos casos com alterações leves ainda é desconhecida, o que sugere avaliação cognitiva de todas as crianças expostas ao ZIKV durante a gestação.

5 Conclusão

Esta revisão sistemática permitiu identificar como principais resultados, atraso na cognição, motricidade, linguagem e domínio pessoal social, com pior desempenho nas crianças com microcefalia ou outras lesões cerebrais graves. A maioria das crianças normocefálicas expostas ao ZIKV, apresentou desempenho compatível com a idade, entretanto, um menor número destas crianças obteve baixa pontuação em pelo menos um domínio cognitivo avaliado, caracterizando déficits específicos no desenvolvimento.

6 Aspectos éticos

Não se aplica.

7 Declaração de Conflito de Interesses

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

8 Financiamento

Os autores não receberam apoio financeiro para a pesquisa, autoria e / ou publicação deste artigo.

9 Contribuição dos autores

Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final. SN, DM e MMP trabalharam igualmente. EPS, NA, GSC e SIS colaboraram na discussão dos resultados.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico volume 50 N° 22, 2019: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 34 de 2019 <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/11/BE-arbovirose-22.pdf> . Acessado em 12.10.2019.

2. Brasil. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico Vol. 50 N° 08, 2019: Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-001.pdf>. Acessado em 12.10.2019.
3. Aragão MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva PS, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ. Clinical research* ed. 2016;353:i1901.
4. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 6(7): e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
5. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 5.1.0 Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.; 2006 [updated Sep 2011; cited 2017 Sep 10]. 257 p. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/handbook.pdf> [Links]
6. Zancanelli AM. Infecção gestacional por Zika Vírus: desenvolvimento motor nos primeiros anos de vida, contexto ambiental e perfil epidemiológico. Dissertação. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), [acesso 19 de julho de 2018]. Disponível em: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/7234>.
7. Prata-Barbosa A, Martins MM, Guastavino AB, Cunha AJ. Effects of Zika infection on growth. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95:S30-S41.
8. Nielsen-Saines, Karin et al. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nature Medicine*, v. 25, p. 1213-1217, Aug. 2019.
9. Marques, F. J., et al. Children Born with Congenital Zika Syndrome Display Atypical Gross Motor Development and a Higher Risk for Cerebral Palsy. *J. Child Neurology*. 2018
10. Botelho ACG, Neri LV, Silva MQF, Lima TT, Santos KG, Cunha RMA et al. Presumed congenital infection by Zika virus: findings on psychomotor development-a case report. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2016;16(Supl 1):39-44.
11. Flor CJDRV, Guerreiro CF, Anjos JLM. (2017). Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia associado ao Zika Vírus. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, 7(3), 313-318.

12. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brasil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation *The Lancet*. volume 388, Issue 10047, 27 August–2 September 2016, Pages 891-897
13. Subissi L, Dub T, Besnard M, Mariteragi-Helle T, Nhan T, Lutringer-Magnin D, Mallet HP. (2018). Zika Virus Infection during Pregnancy and Effects on Early Childhood Development, French Polynesia, 2013-2016. *Emerging infectious diseases*, 24(10), 1850–1858. doi:10.3201/eid2410.172079.
14. Alves LV, Paredes CE, Silva GC, Mello JG, Alves JG. Neurodevelopment of 24 children born in Brasil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. *BMJ Open*, 2018; 8: e 021304.
15. Cabral J, Façal A, Almeida B, Oliveira J, Embiruçu E, Ferreira N, et al. Neurodevelopmental delays arising from in utero exposure to Zika virus in Salvador, Brasil. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;73:48-9.
16. Wheeler, A. C., Ventura C. V., Ridenour, T., Toth, D., Nobrega, L. L., de Silva Souza Dantas, L. C.... Ventura, L. O. (2018). Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil. *Vijavaprasad Gopichandran, Ed. Plos One*, 13, e 0201495.
17. Soares-Marangoni DA, Tedesco NM, Nascimento AL, Almeida PR, Santos Pereira CN. General movements and motor outcomes in two infants exposed to Zika virus: brief report [published online February 16,2018] *Dev Neurorehabi*
18. Ferreira HNC, Schiariti V, Regalado ICR, Sousa KG, Pereira AS, Fachine CPNDS, et al. Functioning and Disability Profile of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Infection. *Int J. Environ Res. Public Health*. 2018; 15: 1107.
19. Lopes Moreira ME, Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Damasceno L, Pone M, et al. Neurodevelopment in Infants Exposed to Zika Virus In Utero. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2377-9.
20. Façal AV, Oliveira JC, Oliveira JVV, et al. Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. *BMJ Paediatrics Open* 2019;3:e000486. doi:10.1136/ bmjpo-2019-000486.
21. Carvalho A et al. Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. *Brain Dev* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.03.005>
22. Cardoso TF, Santos RS, Corrêa RM, et al. Congenital Zika infection: neurology can occur without microcephaly *Arch Dis Child* 2019;104:199–200.
23. Einspieler C, Utsch F, Brasil P, Aizawa CYP, Peyton C, Hasue RH, Genovesi FF, Damasceno L, Moreira ME, Adachi K, Marschik PB, Nielsen-Saines K. Association of Infants Exposed to Prenatal Zika Virus Infection With Their Clinical, Neurologic, and

Developmental Status Evaluated via the General Movement Assessment Tool. JAMA Network Open, January 2019.

24. Carvalho AL, Ventura P, Taguchi T, Brandi I, Brites C, Lucena R². Cerebral Palsy in Children With Congenital Zika Syndrome: A 2-Year Neurodevelopmental Follow-up. J Child Neurol. 2019, Nov, 13:883073819885724.

25. Valdes V, Zorrilla CD, Gabard-Durnam L, Muler-Mendez N, Rahman ZI, Rivera D², Nelson CA 3rd, Cognitive Development of Infants Exposed to the Zika Virus in Puerto Rico. JAMA Netw Open. 2019 Oct 2;2(10):e1914061.

26. Wheeler AC. Development of infants with congenital Zika syndrome: what do we know and what can we expect? Pediatrics. 2018;141(Suppl 2):S154–60. pmid:29437048.

Figura 1 - Fluxograma indicando o número de registros que foram identificados, rastreados, elegíveis e incluídos na revisão

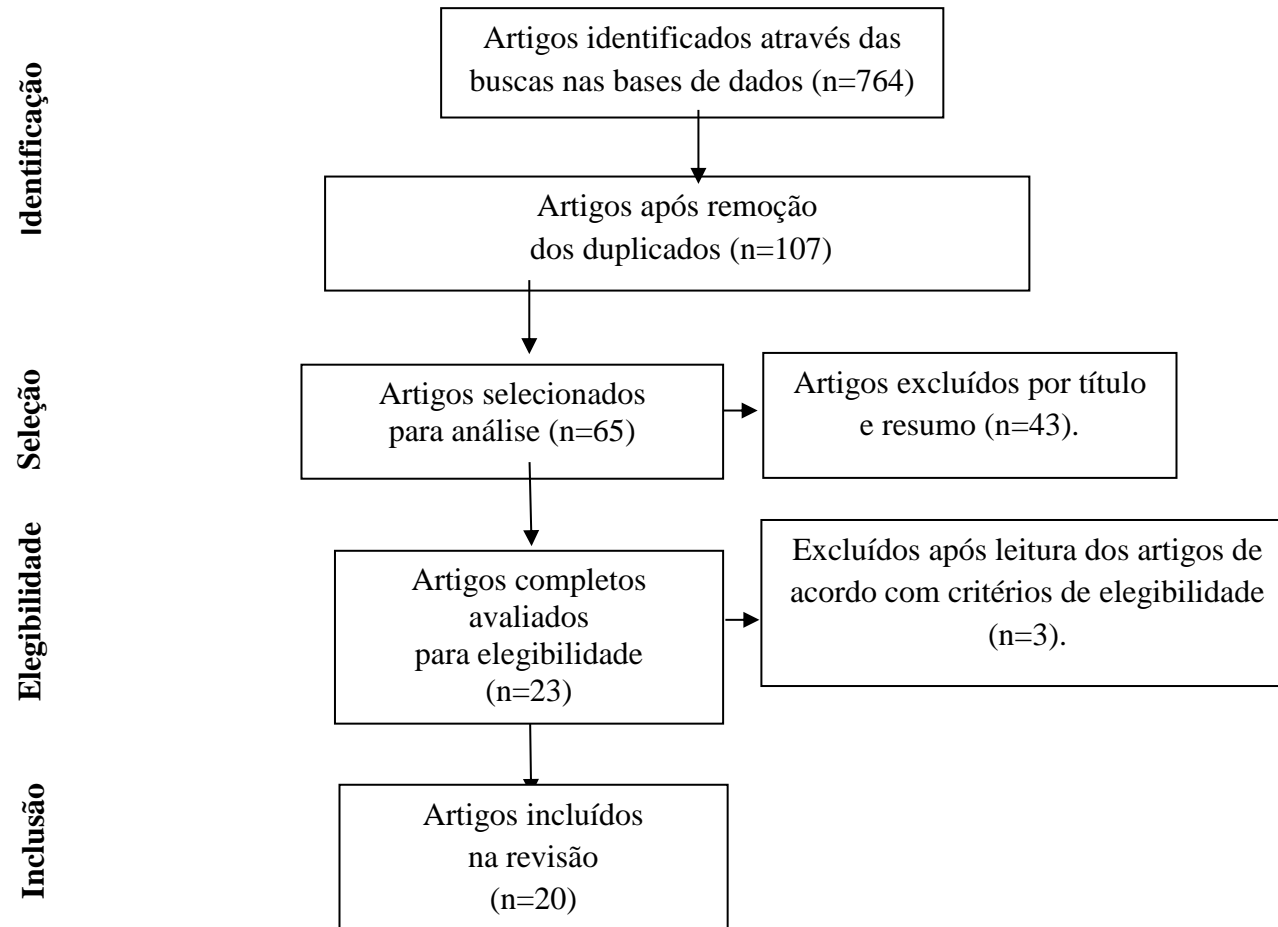


Figura 2. Crescimento anual do número de publicações sobre cognição e ZIKV de 2016 a 2019



Tabela 1. Artigos científicos que avaliaram cognição de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação.

Autores, Região, país	Sujeitos	Idade (meses)	Achados clínicos	Achados de neuroimagem	Bateria de Avaliação do Desenvolvimento	Resultados
1 Botelho et al., 2016, ¹⁰ Pernambuco, Brasil	4	4	Microcefalia, distúrbios neuropsicomotores e visão funcional, funções fonoarticulatórias tardias	Calcificações na junção cortico-subcortical, atrofia cortico-subcortical no lobo frontal, ventriculomegalia e hipoplasia cerebellar	TIMP, NFDS	Desenvolvimento motor atípico, tônus muscular e habilidades motoras espontâneas alteradas, visão funcional prejudicada que pode causar distúrbios no aprendizado e desempenho das atividades funcionais.
2 Flor et al., 2017, ¹¹ Bahia, Brasil	22	8, 9	Microcefalia, convulsões, alterações visuais, auditivas e articulares.	Lesões cerebrais graves	Denver II	Atraso de linguagem, pessoal social, motor fino e grosso.
3 França et al, 2018, ¹² Rio Grande do Norte, Brasil	8	Média 20,5	Retardo no crescimento e desenvolvimento	Redução de volume cerebral, alterações nos ventrículos e calcificações, alterações oftalmológicas na mácula e no nervo óptico.	Bayley III	Desempenho extremamente baixo nos domínios motor e cognitivo.
4 Subissi et al, 2018, ¹³ Polinésia Francesa	21	Uninfor med	Microcefalia, artrogripose	Ventriculomegalia disfunção do tronco cerebral	CDAS	Ausência de alteração no desenvolvimento de crianças sem defeitos congênitos.
5 Alves et al, 2018 ¹⁴ Pernambuco, Brasil	24	Média 19,9	Microcefalia, epilepsia, pneumonia, infecção do trato urinário, diarreia, derivação ventrículo-peritoneal	Lesões cerebrais graves	Denver II	Atraso de desenvolvimento na linguagem, motor grosso, motor fino, pessoal/social. Grave comprometimento neuropsicomotor.
6 Cabral et al, 2018 ¹⁵ Bahia, Brasil	18	Média 19	Normocefálicas	Não realizado	Bayley III, MDI	Atraso na linguagem, cognição e motricidade.
7 Wheeler et al, 2018, ¹⁶ Pernambuco, Brasil	47	13 – 22	Microcefalia, prematuridade, artrogripose, hipertonia	Lesões cerebrais graves	ASQ-3, BISQ	Até 16 meses todas com atraso no desenvolvimento. Comunicação e habilidade motora grossa com melhor desempenho. Resolução de problemas e habilidades motoras finas, piores resultados. Alterações do sono.
8 Soares- Marangoni et al, 2018, ¹⁷ Mato Grosso, Brasil	2	Uninfor med	Microcefalia	Lesão cerebral em um caso	AIMS, PGMA	Alterações motoras e grave prejuízo do neurodesenvolvimento.

9	Ferreira et al, 2018, ¹⁸ Paraíba e Rio Grande do Norte, Brasil	34	21	Microcefalia	Lesões cerebrais graves	GMFM-88	Incapacidade completa na maioria das categorias da função do corpo, mobilidade comprometida. Atraso intelectual e da linguagem.
10	Lopes Moreira, 2018, ¹⁹ Rio de Janeiro, Brasil	104	12-18	Microcefalia, normocefálicas	Achados anormais na neuroimagem (39 crianças)	Bayley III	59 crianças sem achados na Bayley III; 11 apresentaram um ou mais escores inferiores em linguagem e motor
11	Zancanelli, 2018 ⁶ Minas Gerais, Brasil	5	0 a 20	Normocefálicas e microcefalia postnatal	Não realizado	Bayley III, AHEMID-IS AHEMID-SR	Alterações motoras, cognitiva e linguagem.
12	Faiçal et al, 2019 ²⁰ Bahia, Brasil	29	Média 18,2	Normocefálicas	Não realizado	Bayley III	10 crianças apresentaram atraso no desenvolvimento, principalmente na linguagem.
13	Prata-Barbosa, 2019 ⁷ Rio de Janeiro, Brasil	29	0 – 29	Microcefalia, normocefálicas	Lesões cerebrais graves	EDCGA	Atraso global no desenvolvimento de crianças com microcefalia (5); atrasos específicos na linguagem, comportamento adaptativo, pessoal-social, motricidade fina em 7 crianças normocefálicas e desenvolvimento normal em 17 crianças normocefálicas.
14	Carvalho, et al, 2019, ²¹ Bahia, Brasil	82	Média 4,8	Microcefalia, paralisia cerebral epilepsia, persistência de reflexos primitivos, falta de reações posturais,	Lesões cerebrais graves	Bayley III	Performance cognitiva, linguagem e motora extremamente baixas. Mal prognóstico para marcha independente.
15	Marques et al, 2019 ⁹ Rio de Janeiro, Brasil	25	12 6-18	Microcefalia e paralisia cerebral	Lesões cerebrais graves	AIMS, Bayley III	Atraso grave no desenvolvimento motor grosso.
16	Cardoso et al, 2019, ²² Rio de Janeiro, Brasil	19	1 -7	Normocefálicas	Não realizado	AIMS, Denver II	18 com sinais de alteração no desenvolvimento, hipotonia, hipertonia, ataxia, assimetria, irritabilidade, discinesia, epilepsia, disfagia, coreia, tremores 1 criança normal.
17	Einspieler et al, 2019 ²³ Minas Gerais, Brasil	91	12	35 Microcefalia não testadas 56 Normocefálicas	Atrofia cerebral, calcificações, hidrocefalia	Bayley III, PGMA	10 normocefálicas apresentaram atraso no desenvolvimento; 46 normocefálicas com desenvolvimento normal até os 12 meses.
18	Nielsen-Saines et al., 2019, ⁸ Rio de Janeiro, Brasil	146	0-24	Microcefalia	Lesões cerebrais graves	Bayley III	35% apresentaram índices abaixo da média na Bayley III, com pior desempenho na linguagem.

19	Carvalho, et al., 2019, ²⁴ Bahia, Brasil	69	24	Microcefalia e paralisia cerebral	Lesões cerebrais graves	Bayley III	Crianças com paralisia cerebral secundária a Zika congênita apresentaram comprometimento grave na cognição, linguagem e motricidade.
20	Valdes, et al., 2019 ²⁵ Porto Rico	65	Média 8,98	Normocefálicas	Não realizado	MSEL	A infecção pré-natal pelo ZIKV materno está associada a menores escores de linguagem receptiva durante o primeiro ano de vida. Linguagem expressiva, motor fino e grosso, e desenvolvimento da recepção visual normal no primeiro ano.

Denver II - Denver Developmental Screening Test II, Bayley III - Scales of Infant and Toddler Development Third Edition; AIMS - Alberta Infant Motor Scale; ASQ-3 - Ages and Stages Questionnaire, 3rd edition; BISQ - Brief Infant Sleep Questionnaire; CDAS - Child Development Assessment Scale; MDI - Mental Development Index; TIMP - Test of Infant Motor Performance; NFDS - Neural Function Development Scale.; AHEMD - IS -Affordances in the Home Environment for Motor Development - Infant Scale; AHEMD - SR -Affordances in the Home Environment for Motor Development - Self Report; PGMA - Prechtl General Movement Assessment; EDCGA -Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e Amatruda; GMFM-88 - Gross Motor Function Measure; MSEL - Mullen Scales of Early Learning.

5.2 ARTIGO 2: TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO VÍRUS ZIKA NA GESTAÇÃO: UMA POSSIBILIDADE?

Journal of Autism and Developmental Disorders



TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO VÍRUS ZIKA NA GESTAÇÃO: UMA POSSIBILIDADE?

Samantha Nunes*^A, Denise Miranda^B, Gúbio Soares Campos^C, Silvia Inês Sardi^C, Rita Lucena^D, Nayara Argollo^E, Eduardo Pondé de Sena^A

A Programa de Pós-Graduação, Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

B Grupo de Pesquisa em Cognição Infantil, Universidade Federal da Bahia Salvador, Bahia, Brasil

C Laboratório de Virologia, Universidade Federal da Bahia, Barzil, Brasil

D Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Universidade Federal da Bahia Salvador, Bahia, Brasil

E Departamento de Pediatria, Universidade Federal da Bahia Salvador, Bahia, Brasil

RESUMO

Neste estudo, pretendeu-se avaliar o neurodesenvolvimento de crianças sem alterações pré ou perinatais, expostas ao ZIKV durante a gestação. Nove crianças, entre 20 a 46 meses, cujas mães apresentaram infecção por ZIKV durante a gestação, foram avaliadas utilizando-se a Escala Bayley-III. Destas, uma criança teve IgG positivo para ZIKV e as demais negativo. Dados socioeconômicos, informações sobre a gestação, nascimento, desenvolvimento infantil e infecções congênitas foram coletados através questionários semiestruturados e caderneta da criança e gestante. Todas as crianças foram encaminhadas para avaliação neuropediátrica e aquelas com alterações no desenvolvimento realizaram ressonância magnética. Das nove crianças, seis apresentaram alteração no desenvolvimento. Atraso na linguagem foi identificado em todas as seis crianças. Quatro crianças foram diagnosticadas como portadoras do Transtorno do Espectro Autista e duas apresentaram atraso na linguagem e motricidade. Três crianças obtiveram resultados satisfatórios na Bayley-III. Levantamos a hipótese de que alterações cognitivas e neurológicas observadas em cinco crianças podem estar relacionadas à exposição aos efeitos da infecção por ZIKV no ambiente materno. Acredita-se que a patogenicidade do ZIKV pode envolver a resposta imunológica materna ou alterações metabólicas durante a infecção e influenciar diretamente o sistema nervoso central do feto, ocasionando alterações mais discretas no neurodesenvolvimento, em comparação às observadas na SZC.

PALAVRAS-CHAVE: Desenvolvimento, Bayley-III, Zika congênita, Cognição.

1 Introdução

Os primeiros casos de Zika relatados no Brasil, ocorreram no início de 2015, no estado da Bahia.¹ A rápida disseminação do vírus levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar a infecção por Zika vírus – ZIKV como emergência de saúde pública, de preocupação internacional.²

A associação da infecção congênita com casos de microcefalia ³ recrutou a atenção mundial aos mecanismos da doença, sua patogênese e prevenção à exposição. Posteriormente, diversos estudos confirmaram outros defeitos congênitos associados à infecção congênita por ZIKV.

Todos estes achados ampliaram o alerta ao grave risco da infecção pelo ZIKV, evidenciando-a como uma das mais graves infecções congênitas. Desde 2016, a vigilância permanece ativa para identificar e monitorar gestantes possivelmente expostas. ⁴

Apesar do aumento expressivo de publicações sobre o ZIKV nos últimos anos, ainda há poucos estudos longitudinais, com enfoque no neurodesenvolvimento infantil, associado à exposição ao ZIKV intrauterina. Investigações sobre a repercussão da infecção no desenvolvimento de neonatos, mesmo aqueles sem malformações evidentes são necessárias.

A avaliação e monitoramento do desenvolvimento neuropsicomotor do recém-nascido de risco, neste caso, devido à infecção ou exposição congênita ao ZIKV, permite, a partir da detecção precoce de alterações, a atuação preventiva e encaminhamento para tratamentos específicos ⁵

Neste sentido, o objetivo principal deste estudo foi avaliar o neurodesenvolvimento de crianças sem alterações pré ou perinatais, expostas ao ZIKV durante a gestação.

2 Métodos

2.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, descritivo, de corte transversal, com amostra não probabilística.

2.2 Aspectos éticos

Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA, sob o parecer número 2.015.503 e Certificado de Apresentação Para Apreciação Ética – CAAE, número 63093516.4.0000.5662 9.

2.3 Critérios inclusão e exclusão

Crianças com perímetro cefálico ao nascer igual ou inferior a 31,9 para o sexo masculino e 31,5 para o sexo feminino; peso inferior a 2.500g; complicações obstétricas, anóxia perinatal, prematuridade (idade gestacional inferior a 37 semanas), alterações neurológicas congênitas; traumatismo craniano; surdez e/ou cegueira; síndromes genéticas; doenças crônicas cardíacas, pulmonares, digestórias ou metabólicas; uso materno de medicamentos controlados; álcool, tabaco ou outras substâncias psicoativas; resultado positivo ou inconclusivo para outras infecções congênitas e malformações em qualquer sistema orgânico foram excluídas.

Foram identificados 20 casos potenciais para participação do estudo. Destes, foi verificado que uma criança apresentou prematuridade extrema, uma possuía diagnóstico de paralisia cerebral, com história familiar de deficiência intelectual grave (irmão), uma apresentou infecção congênita por Toxoplasmose e outra infecção congênita por Citomegalovírus, sendo assim excluídas.

Sete crianças foram avaliadas, enquanto aguardado resultado de exame laboratorial para ZIKV, sendo posteriormente excluídas, por resultados negativos. Uma criança abandonou o estudo após início da avaliação. Oito crianças concluíram o protocolo de avaliação.

2.4 Participantes

Participaram do estudo nove crianças, sete do sexo masculino, com idades entre 20 meses e 13 dias e 46 meses e 10 dias, com idade média aproximada de 30 meses. Todas as genitoras apresentaram sorologia negativa para STORCH e IgG positivo para ZIKV posterior ao parto. Uma das genitoras (caso 8), assintomática, realizou sorologia durante a gestação, com IgM e IgG positivos. As demais genitoras apresentaram sintomatologia correspondente à infecção no período gestacional, incluindo *rash* cutâneo. Dados clínicos e socioeconômicos descritos nas tabelas 1 e 2, respectivamente.

Todas as crianças, exceto uma (caso 7), apresentaram IgG negativo para ZIKV, realizado após um ano de idade, devido à não disponibilidade de PCR pelo sistema público de saúde no período da gestação e nascimento.

2.5 Instrumentos e procedimentos

Os responsáveis foram esclarecidos sobre a pesquisa e preencheram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado por Comitê de ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde.

Compareceram em horário agendado, ao Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros da Universidade Federal da Bahia, onde foi aplicado o protocolo de pesquisa. As crianças foram avaliadas na presença do (s) responsável (eis). Receberam auxílio transporte, com custos de financiamento sob responsabilidade da pesquisadora.

Aos responsáveis foi aplicado o Questionário de Avaliação Socioeconômica – ABEP⁷; Anamnese sobre dados gestacionais, nascimento, desenvolvimento, saúde geral e estrutura familiar; Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL),⁸ que avalia sintomas físicos e psicológicos de estresse em adultos; Questionário adaptado a partir do Manual do Ministério da Saúde para investigação e diferenciação dos sintomas dos diferentes Flavivírus (Zika, Dengue, Febre Amarela, Chicungunya).

A confirmação de dados referentes aos períodos pré e perinatais e desenvolvimento infantil foi realizada através de exames laboratoriais e ultrassonográficos pré-natais, Cartão da Gestante, Caderneta da Criança de Nascimento do Bebê, relatório de alta hospitalar do parto e laudos de ressonância magnética quando realizados.

Estimou-se a duração entre duas a duas horas e meia para realização da entrevista e avaliação do desenvolvimento, respeitando-se a disposição, interesse e engajamento da criança.

O desenvolvimento cognitivo, linguagem e motricidade, foi avaliado a partir das Escalas de Desenvolvimento do bebê e da criança pequena (BSID-III), aplicadas por neuropsicóloga treinada.⁹

As escalas BSID-III são reconhecidas entre as melhores escalas para avaliação nos contextos de pesquisa e clínico. Possibilitam a identificação de possíveis atrasos no desenvolvimento, devido à sua base teórica sólida e propriedades psicométricas bem delineadas. Avaliam a Cognição, Linguagem (comunicação expressiva e receptiva),

Motricidade (refinada e ampla), Desenvolvimento Social-emocional e o Componente Adaptativo. Neste estudo foram utilizadas as escalas Cognitiva, Motora e Linguagem, considerando-se a pontuação composta. A BSID-III classifica o desenvolvimento em escores-padrão que variam entre 40 a 160 pontos em todas as suas subescalas. A média normativa é considerada 100, com desvio padrão de 15 pontos.¹⁰

A escala categoriza os escores compostos como muito superior, quando igual ou acima de 130 pontos, superior, quando o escore está entre 120 a 129 pontos, médio alto quando entre 110 a 119 pontos, média entre 90 a 109 pontos, média baixa entre 80 e 89 pontos, limítrofe entre 70 a 79 pontos e igual ou inferior a 69, como extremamente baixa. Resultados iguais ou inferiores a dois desvios-padrões da média (isto é, ≤ 70), são considerados como atraso no desenvolvimento.¹¹

Foi considerada ainda, a idade de desenvolvimento, representada pela média do escore bruto esperado para a idade em meses, que indica que pontuação bruta total é típica, de acordo com a idade.¹⁰

Os responsáveis foram esclarecidos sobre os resultados da avaliação, e lhes foi entregue relatório impresso com os resultados da avaliação e orientações para estimulação do desenvolvimento infantil. Naqueles casos, nos quais foram encontradas alterações, o pediatra foi comunicado e a criança encaminhada para avaliações necessárias e reabilitação por estimulação precoce.

3 Resultados

As genitoras realizaram acompanhamento pré-natal sem alterações ou intercorrências, identificadas nos exames pré e perinatais. Apenas uma criança apresentou alteração nos exames de triagem sensorial após o nascimento, especificada como perda auditiva na orelha direita, através do exame Bera. Tabela 1

Dos nove casos, um apresentou IgG positivo para ZIKV (caso 7). Em todos os casos, a infecção materna ocorreu no período de surto da infecção, sendo presumida a partir de história clínica, incluindo *rash* cutâneo no período gestacional (exceto o caso 8, cuja infecção foi assintomática) e confirmação por exame laboratorial posterior (IgG).

Dentre as oito crianças, cinco apresentaram atraso em pelo menos uma área do desenvolvimento. Destas, todas apresentaram atraso na linguagem. Duas crianças apresentaram atraso em todas as áreas avaliadas. A criança com infecção congênita confirmada apresentou microcefalia tardia e atraso mais significativo no desenvolvimento. Tabela 2

Na Tabela 3 é possível verificar os escores brutos apresentados nos subtestes da escala Bayley-III e a idade correspondente, nos casos em que foi identificado atraso no desenvolvimento.

A avaliação neurológica clínica indicou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor de duas crianças e diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (DSM-V),¹² com prejuízo intelectual em três crianças, uma delas também com microcefalia tardia e Epilepsia, caracterizada por crises de ausência. Uma criança apresentou diagnóstico de TEA, sem prejuízo intelectual. As demais apresentaram desenvolvimento neurotípico. Os casos 1 e 7 apresentaram alterações na ressonância magnética de crânio –RM. Tabela 4.

4 Discussão

Neste estudo, foram apresentados oito casos, todos com exames pré e perinatais sem alterações, com exposição presumida ao ZIKV intra útero. As ultrassonografias pré-natais não demonstraram alterações e todos nasceram com peso e perímetro cefálico adequados, sem defeitos congênitos ou qualquer sinal de SZC.

A transmissão vertical presumida ocorreu em apenas uma das crianças (caso 7), cujo desempenho na BSID-III foi o mais comprometido da amostra. A infecção ocorreu no terceiro trimestre, período em que alguns estudos sugerem menor comprometimento do neurodesenvolvimento e alterações cognitivas mais leve.¹³ Entretanto, foram identificadas alterações na RM e atraso global no desenvolvimento, sendo confirmado diagnóstico de Transtorno do Espectro autista, com prejuízo intelectual. Estes achados são compatíveis com estudo¹⁴ que evidenciou alterações cerebrais em dez crianças cuja infecção ocorreu entre a 30^a e 39^a semanas de gestação. Calcificações cerebrais, atrofia cerebral, aumento ventricular e hipoplasia das estruturas cerebrais, foram descritas em

crianças infectadas até a 34ª semana de gestação. Hemorragias cerebrais parenquimatosas foram relatadas em uma criança cuja mãe foi infectada na 39ª de gestação. ¹⁴

Anormalidades no sistema nervoso central - SNC em infecções congênicas tardias pelo ZIKV reforçam o tropismo viral do SNC ¹⁴ e chamam a atenção para o alto risco da infecção em qualquer fase da gestação.

Para o caso 7, a toxicidade neuronal pode ser considerada como hipótese, como demonstrado em estudos com macacos, cuja ação teratogênica da infecção por ZIKV é grave e leva a efeitos de longo prazo, que incluem perda de volume cerebral, de células progenitoras fetais, dano no epitélio endotelial, ¹⁵ além de alterações em funções cerebrais e no comportamento. ¹⁶

Nos demais casos, a infecção congênita não foi confirmada, o que sugere exposição à resposta imunológica materna em combate ao vírus no período gestacional, como possível fator de risco ao desenvolvimento infantil. No caso 1, a infecção materna ocorreu no início da gestação e apesar de criança não ter confirmação para SZC, a RM revelou alterações, tendo esta apresentado atraso na comunicação expressiva e receptiva. Em estudo realizado com 117 crianças, ¹⁴ infecções ocorridas durante o primeiro trimestre sugeriram achados de RM semelhantes.

Nos casos em que as crianças foram expostas e não infectadas e apresentaram alterações no desenvolvimento, a hipótese é de que a patogenicidade do ZIKV possa envolver a resposta imunológica, a partir da destruição neurológica ocasionada pela infecção viral ^{17,18} ou alterações metabólicas. ^{18,19} Nestes casos as alterações cerebrais não poderiam ser explicadas pela toxicidade neuronal direta.

Mesmo na ausência da infecção do feto, sabe-se que infecções durante o período gestacional afetam o ambiente fetal, devido à febre materna, desidratação, redução do suprimento sanguíneo fetal, alteração nutricional e outros sintomas. Pode ocorrer dano placentário motivado por infecções. Quase metade dos nascimentos pré-termo associam-se a evidências histológicas de inflamação placentária. ²⁰ Ademais, durante a gestação, a presença de complicações pode reduzir o aporte sanguíneo fetal, originando a derivação de sangue de regiões periféricas para o sistema nervoso central. ^{20,21}

Estudos sugerem a associação entre exposição a infecções maternas e alterações no

desenvolvimento cerebral e comportamental do feto, em decorrência de infecções e processos inflamatórios intrauterinos.^{21, 22, 26} O modelo explicativo sugere que citocinas pró-inflamatórias danificam os oligodendrócitos em períodos críticos do desenvolvimento cerebral do feto, ocasionando lesões cerebrais.

Parece haver uma relação direta entre os sistemas nervoso e imune, como uma rede neuroimune que influencia muitos transtornos mentais. O sistema nervoso pode regular o sistema imunológico por meio de vias neuronais e hormonais e o sistema imunológico pode influenciar o sistema nervoso, através da produção de citocinas. O sistema imunológico pode modular a função cerebral e também influenciar a neurogênese, em resposta a processos infecciosos e inflamatórios.²¹ De acordo com estudos experimentais, a inflamação do sistema nervoso central, ocasionada pela produção de citocinas pela mãe ou feto, pode ocasionar a modificação da atividade cerebral e regiões como o hipocampo.
21-24

O caso 4 apresentou atraso no desenvolvimento motor e da linguagem e obteve diagnóstico de Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomor – ADNPM. A mãe desta criança apresentou quadro clínico da Zika, com *rash* cutâneo significativo, na vigésima semana de gestação, apesar de resultado inconclusivo no IgG. Foi identificada perda auditiva na orelha direita. Estudo realizado em 2016 associou a infecção congênita pelo ZIKV a perda auditiva,²⁵ mas até o momento não há estudos que confirmam perda auditiva em crianças expostas e não afetadas.

O caso 6 apresentou atraso na linguagem e motricidade e baixo desempenho na escala cognitiva. A avaliação neuropediátrica evidenciou TEA, com prejuízo intelectual associado. Vianna et al, 2019²¹ sugerem associação entre o sistema imunológico e o TEA, considerando referências anteriores,²⁷⁻²⁹ relacionando o TEA, a infecções maternas e perfil inflamatório.

Atraso na linguagem foi identificado nas cinco crianças com atraso no desenvolvimento. Destas, três apresentaram quadro clínico sugestivo de Transtorno do Espectro Autista. Russo et al., 2018³¹ investigaram a conectividade neuronal e interação entre neurônios e astrócitos de indivíduos com TEA, utilizando células-tronco. Observaram que astrócitos derivados do TEA interferiram no desenvolvimento neuronal adequado e associaram a secreção de interleucina-6 por astrócitos de indivíduos com TEA, como possível responsável pelos defeitos neurais nestes indivíduos.³¹

O caso 8 apresentou cognição e motricidade preservadas, entretanto também preencheu critérios do DSM-V, a partir de avaliação neurológica, para TEA. A confirmação da possibilidade de infecção assintomática em três, de cada quatro pacientes infectados, trouxe a investigação e conhecimento da ocorrência de casos de malformações cerebrais em gestantes aparentemente sem risco, o que aumentou o monitoramento de gestantes nos contextos de epidemia ³⁴. Até o momento não está esclarecido como a resposta do sistema imunológico à infecção pelo ZIKV é regulada, deste modo sugere-se mais estudos neste sentido.

Estudos recentes com macacos, demonstraram a importante ação teratogênica da infecção por ZIKV no cérebro fetal, com efeitos duradouros como redução de volume cerebral e perda de células progenitoras neuronais e alterações no comportamento e funções cerebrais. Supõe-se que existe um espectro que vai desde a exposição sem infecção, com prejuízo cognitivo leve aos quadros mais graves de SCZ. ^{15,16} O comportamento e regulação emocional devem ser acompanhados, para descrição do risco de desenvolvimento de psicopatologias futuras.

Três crianças apresentaram desenvolvimento adequado. Contudo, não se pode afirmar que manterão desempenho típico em outras etapas do desenvolvimento ou se apresentam estrutura cerebral completamente íntegra, visto que não realizaram RM. Estudo de dois casos relatou alterações na RM em crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, sem infecção congênita e sem atraso no desenvolvimento, a partir de avaliação clínica. ¹⁷

Resultados semelhantes foram observados em crianças expostas ao ZIKV, sem microcefalia. Dez entre 56 crianças expostas, sem microcefalia, apresentaram atraso no desenvolvimento, avaliado pela BSID-III, principalmente nas escalas motoras, quando comparadas a crianças neurotípicas. O desenvolvimento de 46 crianças expostas foi considerado normal até o primeiro ano de vida. ³² Outros estudos relatam resultados parecidos. ^{33, 35-39}

Sintomas de estresse foram investigados nas genitoras, com o objetivo de conhecer o estado emocional e físico das mesmas e compreender de que forma este aspecto poderia interferir na estimulação do desenvolvimento dos seus filhos. Todas as mães eram as principais cuidadoras das crianças. Quatro apresentaram sintomas de estresse, predominantemente psicológico, com classificação do estresse na fase resistência. Duas trabalhavam e uma dedicava-se ao cuidado do filho e da casa. No estágio de resistência

há direcionamento da energia para retomar seu equilíbrio e adaptação, gerando uma sensação de desgaste. Pode ocorrer dificuldade de memória, mal-estar, cansaço, alterações estomacais, na pele, apetite, pressão, irritabilidade, desejo sexual diminuído e preocupação excessiva com o estressor. Se o organismo consegue se adaptar completamente e resistir ao fator estressante adequadamente, o processo se interrompe sem deixar sequelas.⁸ As mães relataram problemas de saúde pessoais, problemas financeiros, problemas conjugais como fatores estressores relacionados aos sintomas psicológicos elencados.

Não foi observada diferença clinicamente significativa entre idade materna, perímetro cefálico ao nascer (todos normocefálicos ao nascimento), trimestre em que ocorreu a infecção e o desempenho na BSID-III.

O número reduzido de participantes é uma limitação, que não permite generalizar os resultados. Ocorreu devido à dificuldade de acesso aos pacientes, por a infecção por ZIKV na gestação com a ausência de microcefalia ou outras alterações aparentes, não ser notificada até o momento para a população como possível alerta. Outro fator que contribuiu para o número restrito de participantes, foi o nível de exigência dos critérios de inclusão e exclusão, que precisaram ser rígidos para afastar a influência de outros possíveis fatores de risco ao neurodesenvolvimento.

Outra limitação foi a dificuldade com a confirmação do diagnóstico laboratorial no período da infecção, por desconhecimento da doença no período gestacional em alguns casos e ausência de protocolos de seguimento na época, não indicando assim a necessidade de realização do exame. Ademais, quando do conhecimento da necessidade de confirmação de possível infecção no período gestacional, as genitoras relataram dificuldade de acesso dos a exames laboratoriais (RT-PCR) na rede pública de saúde e alto custo dos exames na rede privada, que prolongaram o desconhecimento da confirmação da infecção por ZIKV. Fato importante é que, no Brasil, os testes moleculares só foram disponibilizados na rede pública a partir de outubro de 2016, posteriormente ao nascimento das crianças. Genitoras tinham recomendação de realização dos exames, mas ainda não haviam realizado, devido à dificuldade de acesso citada. Todavia, todos nasceram durante epidemia de ZIKV e todas as mães, exceto uma, assintomática, apresentaram sintomas consistentes com a infecção durante o período

gestacional. Contudo, a evidencia de infecção prévia pelo ZIKV foi confirmada em todas as mães.

Esta pesquisa segue em andamento para ampliação da amostra e avaliação longitudinal ampla das crianças avaliadas, para acompanhamento da evolução do desenvolvimento cognitivo, da linguagem, motricidade e aprendizagem ao longo da infância e final da adolescência. O estudo também incluirá investigação da estrutura cerebral por RM de todas as crianças com infecção materna presumida no período gestacional, independente de alterações cognitivas precocemente observadas, a partir do exame neuropsicológico.

5 Conclusão

Até o momento poucos estudos foram publicados sobre o desenvolvimento de crianças sem complicações pré ou perinatais, expostas ao ZIKV. Este estudo é relevante, por estar entre poucos a avaliar a cognição destas crianças, cujo desenvolvimento até o momento supunha-se neurotípico.

Neste artigo, levantamos a hipótese de que alterações cognitivas e neurológicas observadas em quatro crianças podem estar relacionadas à exposição aos efeitos da infecção por ZIKV no ambiente materno. Acredita-se que a patogenicidade do ZIKV pode envolver a resposta imunológica materna ou alterações metabólicas durante a infecção e influenciar diretamente o sistema nervoso central do feto, ocasionando alterações mais discretas no neurodesenvolvimento, em comparação às observadas na SZC.

Estudos comparando o neurodesenvolvimento típico e a neuropatogênese do ZIKV são extremamente relevantes para compreensão de quais danos estruturais, congênitos e motores são esperados a longo prazo, evidenciando o espectro provável de transtornos do neurodesenvolvimento relacionados ao ZIKV.

O prognóstico da evolução das crianças com a SZC vem sendo delineado com maiores possibilidades de acerto, pela maior facilidade de identificação do quadro, devido aos sintomas claros, e pela continuidade dos estudos longitudinais e de seguimento dos casos confirmados. No entanto, ainda não é possível responder sobre como será o desenvolvimento cognitivo e comportamental de crianças cujas mães foram afetadas pelo ZIKV e não preencheram critérios para SCZ. Também não se pode afirmar que na criança

exposta ao ZIKV com perímetro cefálico normal e sem alterações visíveis na ressonância magnética do crânio, alterações no desenvolvimento podem ser seguramente descartadas.

Deste modo, supõe-se que neurodesenvolvimento aparentemente típico não afasta a possibilidade de comprometimento futuro pelo ZIKV.

Portanto, a necessidade de inclusão de todas as crianças expostas ao ZIKV em protocolos de investigação longitudinal é fundamental para esclarecimento de como se comporta a evolução do neurodesenvolvimento destas crianças. O seguimento destas crianças é importante para oportunizar estimulação precoce no caso de atrasos identificados no desenvolvimento, permitindo-lhes assim o alcance do potencial máximo das habilidades a serem estimuladas.

Referências

1. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1885-6.
2. Musso D, Baud D, Gubler DJ. Zika virus: what do we know? *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(6):494-6.
3. De Carvalho NS, De Carvalho BF, Fugaca CA, Doris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. *Braz J Infect Dis.* 2016; 20(3):282-9.
4. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1981-7.
5. Silva NDSH, Lamy Filho F, Gama MEA, de Carvalho Lamy Z, do Lago Pinheiro A, do Nascimento Silva D. Instrumentos de avaliação do desenvolvimento infantil de recém-nascidos prematuros. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum.* 2011;21(1):85-98.
6. Villar J, Ismail LC, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH21st project. *The Lancet* 2014;384:857-68
7. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. (2013). *Critério Brasil 2015*. Disponível em <http://www.abep.org/download>, acessado em 12.07.17.
8. Lipp, M. E. N. (2000). Inventário de sintomas de stress para adultos. São Paulo: Casa do Psicólogo.
9. Madaschi V, Mecca TP, Macedo EC, Paula CS. Bayley-III scales of infant and toddler development: transcultural adaptation and psychometric properties. *Paidéia (Ribeirão*

Preto). 2016;26(64):189-97.

10. Weiss LG, Oakland T, Aylward GP. Bayley-III–Uso Clínico e Interpretação. São Paulo: Pearson Clinical; 2017. 208 p.

11. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development: PsychCorp, Pearson; 2006.

12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5a ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

13. Wheeler AC. Development of Infants With Congenital Zika Syndrome: What Do We Know and What Can We Expect? *Pediatrics*. 2018;141(Suppl 2):S154-S60.

14. Brasil P, Pereira JP, Jr., Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2321-34.

15. Adams Waldorf KM, Nelson BR, Stencel-Baerenwald JE, Studholme C, Kapur RP, Armistead B, et al. Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain. *Nat Med*. 2018;24(3):368-74.

16. Mavigner M, Raper J, Kovacs-Balint Z, Gumber S, O'Neal JT, Bhaumik SK, et al. Postnatal Zika virus infection is associated with persistent abnormalities in brain structure, function, and behavior in infant macaques. *Sci Transl Med*. 2018;10(435).

17. Felix A, Hallet E, Favre A, Kom-Tchameni R, Defo A, Flechelles O, et al. Cerebral injuries associated with Zika virus in utero exposure in children without birth defects in French Guiana: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9178.

18. Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika Virus-Associated Microcephaly and Eye Lesions in the Newborn. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(3):323-8.

19. Mawson AR. Pathogenesis of Zika Virus-Associated Embryopathy. *Biores Open Access*. 2016;5(1):171-6.

20. Chatterjee A, Chartrand SA, Harrison CJ, Felty-Duckworth A, Bewtra C. Severe intrauterine herpes simplex disease with placentitis in a newborn of a mother with recurrent genital infection at delivery. *J Perinatol*. 2001;21(8):559-64.

21. Vianna P, Gomes JDA, Boquett JA, Fraga LR, Schuch JB, Vianna FSL, et al. Zika Virus as a Possible Risk Factor for Autism Spectrum Disorder: Neuroimmunological Aspects. *Neuroimmunomodulation*. 2018;25(5-6):320-7.

22. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*. 2011;17(7):389-94.

23. Doherty GH. Developmental switch in the effects of TNFalpha on ventral midbrain dopaminergic neurons. *Neurosci Res*. 2007;57(2):296-305.

24. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003;302(5651):1760-5.
25. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, Santos CM, Almeida LC, Van Der Linden V, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(34):917-9.
26. Fortier ME, Luheshi GN, Boksa P. Effects of prenatal infection on prepulse inhibition in the rat depend on the nature of the infectious agent and the stage of pregnancy. *Behav Brain Res*. 2007;181(2):270-724.
27. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011;25(1):40-5.
28. Businaro R, Corsi M, Azzara G, Di Raimo T, Laviola G, Romano E, et al. Interleukin-18 modulation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation*. 2016;13:2.
29. Kalkbrenner AE, Daniels JL, Chen JC, Poole C, Emch M, Morrissey J. Perinatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8. *Epidemiology*. 2010;21(5):631-41.
30. Marques, A. H, Cizza, G., & Sternberg, E. (2007). Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 1, S27-32
31. Russo FB, Freitas BC, Pignatari GC, Fernandes IR, Sebat J, Muotri AR, et al. Modeling the Interplay Between Neurons and Astrocytes in Autism Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Biol Psychiatry*. 2018;83(7):569-78.
32. Einspieler C, Utsch F, Brasil P, Panvequio Aizawa CY, Peyton C, Hydee Hasue R, 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*. 2019;2(1):e187235.
33. Cabral J, Faiçal A, Almeida B, Oliveira J, Embiruçu E, Ferreira N, et al. Neurodevelopmental delays arising from in utero exposure to Zika virus in Salvador, Brazil. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;73:48-9.
34. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;353:i1901.
35. Cardoso TF, Jr., Santos RSD, Correa RM, Campos JV, Silva RB, Tobias CC, et al. Congenital Zika infection: neurology can occur without microcephaly. *Arch Dis Child*. 2019;104(2):199-200.

36. Lopes Moreira ME, Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Damasceno L, Pone M, et al. Neurodevelopment in Infants Exposed to Zika Virus In Utero. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2377-9.
37. Soares-Marangoni DA, Tedesco NM, Nascimento AL, Almeida PR, Santos Pereira CND. General movements and motor outcomes in two infants exposed to Zika virus: brief report. *Dev Neurorehabil*. 2019;22(1):71-4.
38. van der Linden V, Filho EL, Lins OG, van der Linden A, Aragao Mde F, Brainer-Lima AM, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;354:i3899.
39. Zancanelli AM. Infecção gestacional por Zika vírus: desenvolvimento motor nos primeiros anos de vida, contexto ambiental e perfil epidemiológico. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2018.
40. Goldenberg P, Figueiredo MC, Silva RS. [Adolescent pregnancy, prenatal care, and perinatal outcomes in Montes Claros, Minas Gerais, Brazil]. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(4):1077-86.
41. Haidar FH, Oliveira UF, Nascimento LFC. Escolaridade materna: correlação com os indicadores obstétricos. *Cad Saúde Pública*. 2001;17(4):1025-9.
42. Anazawa L, Guedes MS, Komatsu BK, Menezes-Filho NA. A Loteria da Vida: Examinando a Relação entre a Educação da Mãe e a Escolaridade do Jovem com Dados Longitudinais do Brasil. Insper-Centro de Políticas Públicas, Policy Paper. 2016;22.
43. Brasil. Ministério da Saúde, 25 oct 2016. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/26155-ministerio-da-saude-vai-distribuir-teste-rapido-de-zika>>, acessado em 09.11.2019.
44. Carvalho AL, Ventura P, Taguchi T, Brandi I, Brites C, Lucena R. Cerebral Palsy in Children With Congenital Zika Syndrome: A 2-Year Neurodevelopmental Follow-up. *J Child Neurol*. 2019, Nov, 13:883073819885724.
45. Lima MC, Mendonça LRd, Rezende AM, Carrera RM, Aníbal-Silva CE, Demers M, D'Aiuto L, Wood J, ET. The Transcriptional and Protein Profile From Human Infected Neuroprogenitor Cells Is Strongly Correlated to Zika Virus Microcephaly Cytokines Phenotype Evidencing a Persistent Inflammation in the CNS. *Front. Immunol*. 10:1928, 2019.

Tabela 1 – Caracterização clínica da amostra e escores compostos na Bayley - III

Caso	ZIKV IgG Materno	Semana infecção	Trimestre infecção	Sexo	ID	HC	APGAR 1'	APGAR 5'	BW	Cognition	Language	Motor	Neuropediatrician diagnoses
1	Positive	3	1	F	40	36	9	10	3,460	95	71*	91	ADNPM
2	Positive	30	3	F	39	38	5	9	3,705	130	118	127	DT
3	Positive	16	2	M	41	35	9	10	3,022	100	91	97	DT
4	Inconclusive	20	2	M	40	35	8	9	3,550	85	65*	67*	ADNPM
5	Positive	20	2	M	39,5	35	9	9	3,816	95	124	97	DT
6	Positive	30	3	M	40	33,5	5	8	3,338	70*	53*	76*	DI/TEA
7	Positive	30	3	M	42	38	8	9	3,600	55*	47*	46*	DI/TEA/Epilepsia
8	Positive	38	3	M	40,1	36	10	10	3,350	95	71*	94	TEA
9	Positive	18	2	M	42	34	8	9	3,400	85	65*	70*	TEA/DI

IG – Idade gestacional; PN – Peso ao nascer; PC – Perímetro cefálico; ADNPM – Atraso do Desenvolvimento Neuropsicomotor; DT – Desenvolvimento típico; DI – Deficiência Intelectual; TEA – Transtorno do Espectro Autista; * Atraso no desenvolvimento.

Tabela 2 – Dados socioeconômicos e investigação de estresse materno

Caso	Escolaridade materna	Idade materna concepção	Idade paterna concepção	Nível socioeconômico
1	Superior	28	31	B1
2	Superior	35	35	B2
3	Ensino médio	35	38	C2
4	Fundamental I	16	19	D-E
5	Superior	32	38	B1
6	Ensino médio	34	39	C1
7	Ensino médio	29	24	C2
8	Ensino médio	32	44	C2
9	Fundamental II	26	36	C2

Tabela 3 - Escores brutos e Idade de Desenvolvimento Equivalente nos subtestes da Bayley-III

Caso	Idade avaliação	PC avaliação	Cognição	Comunicação Receptiva	Comunicação Expressiva	Motor fino	Motor amplo	Atraso no desenvolvimento
1	20	47,5	53/ 18 +	13/10 *	18/15 *	33/17 +	51/18 +	Sim
2	30	53	80/ 42 +	36/35 +	42/40 +	51/40 +	63/35 +	Não
3	23	47,5	61/ 23 +	20/18 +	28/22 +	37/22 +	55/21 +	Não
4	22	48	53/ 18 +	13/10 *	18/15 *	33/17 *	42/12 *	Sim
5	23	48	60/22 +	29/26 +	38/34 +	37/22 +	55/21 +	Não
6	44	50	56/20 *	11/7 *	20/17 *	27/10 *	67/42 +	Sim
7	46	47	17/4 *	10/6 *	5/2 *	22/ 7 *	36/9 *	Sim
8	28	50,5	68/ 27 +	21/19 *	18/15 *	40/26 +	60/42 +	Sim
9	40	49,5	70/29 +	25/22*	21/17*	46/33 +	50/17*	Sim

Idade na avaliação em meses; PC - Perímetro Cefálico na avaliação; Escores brutos / idade correspondente em meses; (*) Atraso; (+) Pontuação na zona média para a idade, considerando 2 desvios padrão.

Tabela 4 – Resultado da Ressonância Magnética de crânio dos casos com diagnóstico neurológico.

	Trimestre Infecção	Ressonância Magnética	Microcefalia tardia	Diagnóstico Neuropediatra
1	1	Pequenas áreas sequelares de encefalomalácia circundadas por gliose e com espaços perivasculares adjacentes na região peri-atrial esquerda e na coroa radiada frontal à esquerda.	Não	ADNPM
4	2	Não realizado	Não	ADNPM
6	3	Normal	Não	DI/TEA
7	3	Sinais de hidrocefalia supratentorial e de redução volumétrica encefálica difusa, pequena na área córtico-subcortical de encefalomalácia/gliose na região parieto occipital à direita, relativa hipomielinização/atraso da mielinização da substância branca supratentorial.	Sim	DI/TEA/EPILEPSIA
8	3	Normal	Não	TEA
9	2	Não realizado	Não	DI/TEA

*Zona inferior da média.

6 DISCUSSÃO

No primeiro artigo apresentado, a revisão sistemática da literatura permitiu identificar como principais resultados, atraso na cognição, motricidade, linguagem e domínio pessoal social, com pior desempenho nas crianças com microcefalia ou outras lesões cerebrais graves. A maioria das crianças normocefálicas expostas ao ZIKV, apresentou desempenho compatível com a idade, entretanto, um menor número de crianças normocefálicas obteve pontuação baixa em pelo menos um domínio cognitivo avaliado, caracterizando déficits específicos no desenvolvimento.

No segundo artigo foram apresentados nove casos, todos com exames pré e perinatais sem alterações, com exposição presumida ao ZIKV intraútero. Em todos os casos, a infecção materna ocorreu no período de surto do ZIKV, sendo presumida a partir de história clínica, incluindo *rash* cutâneo no período gestacional e confirmação por exame laboratorial posterior (IgG).

No estudo descritivo, sobre a avaliação do desenvolvimento infantil relacionado à infecção congênita pelo ZIKV, uma criança (caso 7) teve confirmação biológica da transmissão vertical e apresentou maior atraso no desenvolvimento e alterações na RMc. Sua mãe apresentou sintomatologia da Zika no 30º trimestre da gestação. Anormalidades no SNC em infecções congênitas tardias pelo ZIKV reforçam o tropismo viral do SNC⁴⁴ e chamam a atenção para o alto risco da infecção em qualquer fase da gestação.

Nos casos em que as crianças apresentaram sorologias negativas para ZIKV e alterações no desenvolvimento (casos 1, 4, 6, 8 e 9) é possível elencar duas hipóteses. A primeira é que a patogenicidade do ZIKV possa envolver a resposta imunológica materna, levando à destruição neurológica ocasionada como reação à infecção viral semelhante ao relatado em outros estudos.^{117,118} A associação entre exposição a infecções maternas e alterações no desenvolvimento cerebral e comportamental do feto, em decorrência de infecções e processos inflamatórios intrauterinos é conhecida.^{118, 129, 130} Sabe-se, ainda, que infecções durante o período gestacional interferem no ambiente fetal devido a febre materna, desidratação, redução do aporte sanguíneo fetal, alteração nutricional e outros sintomas.^{118, 128, 130} Estudos experimentais demonstraram que a inflamação do SNC,

ocasionada pela produção de citocinas pela mãe ou feto, pode ocasionar a modificação da atividade cerebral em regiões como o hipocampo.^{118, 129-133} A segunda suposição, que necessita ser investigada, é de que estas crianças podem ter sido infectadas intraútero e apresentarem sorologias negativas para ZIKV. Estudo recente¹³⁴ também relatou sorologias negativas em crianças expostas ao ZIKV intraútero, com características clínicas e neuroradiológicas de SCZ. O fato de uma criança (caso 1), exposta à infecção pelo ZIKV materna, com IgG negativa para ZIKV ter alterações na RMc, como encontrado em outro estudo¹¹⁷ e outra criança, (caso 4) apresentar perda auditiva leve, na ausência de outros fatores de risco, reforça esta suspeita. São hipóteses que sugerem novas investigações.

A revisão sistemática e estudo de série de casos apontaram atraso na linguagem relacionado à infecção congênita por ZIKV. Quatro crianças apresentaram quadro clínico sugestivo de TEA. Vianna et al.¹¹⁸ levantaram a possibilidade de TEA futuramente estar relacionado à infecção congênita por ZIKV, como visto em outros quadros infecciosos, entretanto, este é o primeiro estudo a relatar casos de TEA, em crianças cuja infecção materna por ZIKV foi o único fator de risco gestacional.

Três crianças apresentaram desenvolvimento adequado, que deve ser monitorado, por até o momento, não ser possível confirmar se é esperado desenvolvimento saudável até o final da adolescência ou vida adulta. Visto que, de acordo com revisão sistemática, há poucos estudos com avaliação de crianças normocefálicas infectadas pelo ZIKV intraútero. Ademais, os estudos publicados avaliaram crianças com menos de três anos, tempo aproximado em que houve confirmação da relação entre ZIKV e alterações no neurodesenvolvimento.⁷

O presente estudo traz um alerta para profissionais de saúde, principalmente obstetras e ginecologistas, que acompanham a gestação, para investigar ZIKV em todas as gestantes residentes em regiões endêmicas. Além disso, aos pediatras, para acompanhar o desenvolvimento de crianças com possível infecção materna por ZIKV no período gestacional.

6.1 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

O número reduzido de participantes no estudo publicado no artigo 2 é a principal limitação. Este fato ocorreu devido à dificuldade de acesso aos pacientes, por não haver registro ou centro de monitoramento de crianças normocefálicas e devido ao nível de exigência dos critérios de exclusão, que precisaram ser rígidos por se tratar de pesquisa com infecção congênita ainda pouco conhecida. Outra limitação foi a confirmação do diagnóstico laboratorial, de difícil acesso na rede pública, até os dias atuais. No entanto, todos os participantes nasceram durante epidemia de ZIKV e suas mães apresentaram sintomas consistentes com a infecção durante o período gestacional, com confirmação sorológica da infecção por ZIKV.

Há a perspectiva de seguimento da pesquisa para ampliação da amostra e avaliação longitudinal ampla dos participantes, para acompanhamento da evolução do desenvolvimento cognitivo, da linguagem, motricidade e aprendizagem ao longo da infância e final da adolescência. Pretende-se incluir a investigação da estrutura cerebral por RMc de todas as crianças com infecção materna por ZIKV no período gestacional, independente de alterações cognitivas identificadas precocemente.

7 CONCLUSÃO

A revisão sistemática da literatura sobre o conhecimento produzido nos últimos cinco anos, sobre a cognição de crianças expostas à infecção materna pelo ZIKV permitiu destacar o alto risco da exposição ao ZIKV intraútero ao neurodesenvolvimento, com maior prejuízo nas crianças com microcefalia e outros defeitos congênitos, e menor nas crianças normocefálicas.

Na avaliação do neurodesenvolvimento, mais especificamente da Cognição, Linguagem (comunicação expressiva e receptiva) e Motricidade (ampla e refinada) de nove crianças sem microcefalia, nascidas de mães infectadas pelo vírus Zika durante a gestação, foi possível identificar atraso na linguagem em seis casos e alterações na RMc em dois casos.

Até o momento, poucos estudos foram publicados sobre o desenvolvimento de crianças sem alterações pré ou perinatais expostas ao ZIKV intraútero. Portanto, a necessidade de inclusão de todas as crianças expostas ao ZIKV em protocolos de investigação longitudinal é fundamental para esclarecimento de como se comporta a evolução do neurodesenvolvimento destas crianças, até pouco tempo consideradas fora de risco.

REFERÊNCIAS

1. Aragão MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva PS, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ. Clinical research* ed. 2016;353:i1901.
2. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2015;68:53-5.
3. Vasconcelos PFC. Zika virus disease: is it a new emerging problem in the Americas? *Rev Pan-Amaz Saude*. 2015;6(2):9-10.
4. Lednicky J, Rochars VMB, El Badry M, Loeb J, Telisma T, Chavannes S, Anilis G, Cella E, Ciccozzi M, Rashid M (2016). Zika Virus Outbreak in Haiti in 2014: Molecular and Clinical Data. *PLOS Negl Trop Dis* 10(4): e0004687.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde divulga dados atualizados de microcefalia. [publicação online] 2015 Acessado em 17.07.17. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2015/11/1707846-pensei-quefosse-efeito-de-algo-que-comi-diz-mae-de-bebe-com-microcefalia.shtml>,
6. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):1885-6.
7. Carvalho NS, Carvalho BF, Fugaça CA, Doris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(3):282-9.
8. Brasil. Ministério da Saúde: Ministério da Saúde vai distribuir teste rápido de Zika. [accessed on 20 August 2019]. Available online: <http://combateaedes.saude.gov.br/pt/noticias/645-saude-acompanha-avaliacaode-qualidade-de-teste-de-zik.2016>.
9. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HP, Iglezias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet*. 2016;388(10047):898-904.

10. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951-8.
11. Musso D, Baud D, Gubler DJ. Zika virus: what do we know? *Clin Microbiol Infect*. 2016.
12. Oladapo OT, Souza JP, De Mucio B, de Leon RG, Perea W, Gulmezoglu AM, et al. WHO interim guidance on pregnancy management in the context of Zika virus infection. *Lancet Glob Health*. 2016;4(8):e510-1.
13. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. *New England Journal of Medicine*. 2016.
14. Cavaleiro S, Lopez A, Serra S, Da Cunha A, da Costa MD, Moron A, et al. Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(6):1057-60.
15. Citil-Dogan A, Wayne S, Bauer S, Ogunyemi D, Kulkarni SK, Maulik D, Carpenter CF, Bahado-Singh RO. (2016). "The Zika virus and Pregnancy: Evidence, Management and Prevention" *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* (just-accepted): 1-41.
16. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VV, Araujo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2016;79(1):1-3.
17. Lucchese G, Kanduc D. Zika virus and autoimmunity: From microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond. *Autoimmun Rev*. 2016;15(8):801-8.
18. Adams Waldorf KM, Nelson BR, Stencel-Baerenwald JE, Studholme C, Kapur RP, Armistead B, et al. Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain. *Nat Med*. 2018;24(3):368-74.
19. Mavigner M, Raper J, Kovacs-Balint Z, et al. Postnatal Zika virus infection is associated with persistent abnormalities in brain structure, function, and behavior in infant macaques. *Sci Transl Med* 2018;Apr;10(435):eaao6975.
20. Plourde AR, Bloch EM. A Literature Review of Zika Virus. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(7):1185-92.
21. Silva NDSH, Lamy Filho F, Gama MEA, Lamy ZC, Pinheiro AL, Silva DN. Instrumentos de avaliação do desenvolvimento infantil de recém-nascidos prematuros. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum*. 2011;21(1):85-98.
22. Santos RS, Araújo APQC, Porto MAS (2008). Diagnóstico precoce de anormalidades no desenvolvimento em prematuros: instrumentos de avaliação. *Jornal de Pediatria*, 84(4), 289-299.
23. Mansur SS, Neto F. Desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes desnutridos. *Rev Bras Fisoter*. 2006;10(2):185-91.

24. Corbin, BC. A textbook of motor development. Dudaque: WM C. Brown Company Publishers, 1980.
25. Rice FP. Human Development: A life-span approach. 3rd Edition. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 1998.
26. Manoel EJ. Estudo do desenvolvimento motor: Tendências e perspectivas. In: Tani G, organizador. Comportamento motor: Aprendizagem e desenvolvimento. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
27. Piaget J. A psicologia. 2 ed. Lisboa: Livraria Bertrand; 1973.
28. Willrich A, Azevedo CCF, Fernandes JO. 2008. Desenvolvimento motor na infância: influência dos fatores de risco e programas de intervenção Rev Neurocienc.
29. Tessaro NS. Inclusão escolar: concepções de professores e alunos da educação regular e especial. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.
30. Schlapbach LJ, Ersch J, Adams M, Bernet V, Bucher HU, Latal B. Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. Acta paediatrica. Oslo, Norway: 1992. 2010;99(10):1504-9.
31. Filgueiras, A., Pires, P., Maissonette, S., & Landeira--Fernandez, J. (2013). Psychometric properties of the Brazilian-adapted version of the Ages and Stages Questionnaire in public child daycare centers. Early Human Development, 89(8), 561-576.
32. Brito Cileide Mascarenhas Lopes, Vieira Graciete Oliveira, Costa Maria da Conceição Oliveira, Oliveira Nelson Fernandes de. Desenvolvimento neuropsicomotor: o teste de Denver na triagem dos atrasos cognitivos e neuromotores de pré-escolares. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2011 July [cited 2020 Feb 10]; 27(7): 1403-1414.
33. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Introduction – classification of genetic disorders. In: Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th Ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 2-3.
34. Melo ASO, Assunção PL, Gondim SSR, Carvalho DFd, Amorim MMR, Benicio MHDA, et al. Estado nutricional materno, ganho de peso gestacional e peso ao nascer. Revista Brasileira de Epidemiologia. São Paulo, v. 10, n. 2, June. 2007;10:249-57.
35. Andrade PC, Linhares JJ, Martinelli S, Antonini M, Lippi UG, Baracat FF. Resultados perinatais em grávidas com mais de 35 anos: estudo controlado. RBGO. 2004;26(9):697-702.
36. Brazelton TB, Cramer BG. As primeiras relações. São Paulo: Martins Fontes; 2002.
37. Bowlby J. Uma base segura – aplicações clínicas da teoria do apego. Porto Alegre: ArtMed, 1989.

38. Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos – Bahia/ UFBA (SIAT), 2016. Agentes teratogênicos. Acessado em 18.04.17. Disponível em <http://www.siat.ufba.br/node/90>.
39. Rocha RS, Bezerra SC, de Oliveira Lima JW, da Silva Costa F. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. *Rev Gaúcha Enferm.* 2013;34(2):37-45.
40. Momino W, Sanseverino MTV, Schüler-Faccini L. A exposição pré-natal ao álcool como fator de risco para comportamentos disfuncionais: o papel do pediatra. *J Pediatr. Rio de Janeiro.* 2008;84(4). Porto Alegre, v. 84, n. 4, supl. p. S76-S79, Aug.
41. Horovitz DDG, Llerena Jr JC, Mattos RA (2005). “Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual”. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro,* v. 21, n. 4, p. 1055-1064, Aug.
42. Souza CF, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Cienc Saude Colet.* 2002;7:129-37.
43. Bittar RE, Zugaib M (2009). “Indicadores de risco para o parto prematuro”. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia,* v.31, n.4, p.203-209.
44. Carloni S, Buonocore G, Balduini W (2008). “Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury”. *Neurobiology of Disease.* v. 32, nº 3, p. 329-339.
45. Mancini MC, Paixão ML, Silva TT, de Castro Magalhães L, Barbosa VM. Comparação das habilidades motoras de crianças prematuras e crianças nascidas a termo. *Fisioter Pesqui.* 2000;7(1-2):25-31.
46. Brasil P, Pereira JP, Jr., Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321-34.
47. MacNamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954; 48: 139-145.
48. Simpson DI. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1964;58:335-338.
49. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Duffy MR (2008). Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging infectious diseases,* 14(8), 1232–1239. doi:10.3201/eid1408.080287.
50. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(6):1085-6.
51. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;375(1):1-4.

52. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika virus spreads to new areas—region of the Americas, May 2015–January 2016. *MMWR Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):55-8.
53. Yadav PD, Malhotra B, Sapkal G, Nyayanit DA, Deshpande G, Gupta N, et al. Zika virus outbreak in Rajasthan, India in 2018 was caused by a virus endemic to Asia. *Infection, Genetics and Evolution.* 2019;69:199-202.
54. Saxena SK, Kumar S, Sharma R, Maurya VK, Dandu HR, Bhatt ML. Zika virus disease in India-Update October 2018. *Travel medicine and infectious disease.* 2019;27:121.
55. 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.
56. Musso D, Ko AI, Baud D. Zika Virus Infection – After the Pandemic. *N Engl J Med.* 2019 Oct 10;381(15):1444-1457.
57. Brasil. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico volume 50, Nº 32, 2019: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 41 de 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/31/Boletim-epidemiologico-SVS-32.pdf>, Acessado em 11.11.2019.
58. Brasil. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico volume 50, Nº 22, 2019: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 34 de 2019 <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/11/BE-arbovirose-22.pdf> . Acessado em 12.10.2019.
59. Brasil. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico volume 50, Nº 28, 2019: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika): Semanas Epidemiológicas 1 a 36. Disponível em <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/04/BE-multitematico-n28.pdf>. Acessado em 08.10.19.
60. Brasil. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico volume 50 Nº 08, 2019: Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 52 de 2018 <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-001.pdf>.
61. Fernandes RS, Campos SS, Ferreira-de-Brito A, Miranda RM, Silva KAB, Castro MG, et al. (2016) *Culex quinquefasciatus* from Rio de Janeiro Is Not Competent to Transmit the Local Zika Virus. *PLoS Negl Trop Dis* 10(9): e0004993. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004993>.
62. Gao D; Lou Y; He Daihai. Porco TC Kuang Y. Published: 17 June 2016. Prevention and Control of Zika as a Mosquito-Borne and Sexually Transmitted Disease: A

Mathematical Modeling Analysis. *Scientific Reports* volume 6, Article number: 28070 (2016).

63. Counotte MJ, Kim CR, Wang J, Bernstein K, Deal CD, Broutet NJN, et al. (2018) Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: A living systematic review. *PLoS Med* 15(7): e1002611. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002611>.

64. Lazear HM, Diamond MS. Zika virus: new clinical syndromes and its emergence in the Western Hemisphere. *J Virol*. 2016;90(10): 4864-4875. 20.

65. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):6-7.

66. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation *The Lancet*. Volume 388, Issue 10047, 27 August–2 September 2016, Pages 891-897

67. Li C, Xu D, Ye Q, Hong S, Jiang Y, Liu X, Zhang N, Shi L, Qin CF, Xu Z (2016). "Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice". *Cell Stem Cell*. 2016 May 9. pii: S1934-5909(16)30084-4.

68. Ellington SR, Devine O, Bertolli J, et al. Estimating the number of pregnant women infected with Zika virus and expected infants with microcephaly following the Zika virus outbreak in Puerto Rico, 2016. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):940-945.

69. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet*. 2017; 390 (10107): 2099-109. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31450-2. Epub 2017 Jun.

70. Lu G, Su Y, Wang N (2016). "Several issues on the epidemiology of Zika virus disease." *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi* 37(4): 450.

71. Picone O, Vauloup-Fellous C, D'Ortenzio E, Huissoud C, Carles G, Benachi A, et al. Zika virus infection during pregnancy. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction (Paris)*. 2016;45(5):415-23.

72. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidances for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure- United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016;65;122-127.

73. Centro de Controle de Doenças (CDC) Zika and Pregnancy. Congenital Zika Syndrome & Other Birth Defects. [accessed on 20 August 2019]. Available online: <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html>.

74. Petridou C, Bonsall D, Ahmed A, Roberts M, Bell C, Cesare M, Aarons E. (2019). Prolonged Zika Virus RNA Detection in Semen of Immunosuppressed Patient. *Emerging Infectious Diseases*, 25(8), 1598-1600. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2508.181543>.

75. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil, 23. 03. 2016, Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/quem-se-submete-a-fertilizacao-in-vitro-tera-de-fazer-teste-do-zika/219201?inheritRedirect=false. Acessado em 04.06.2018.
76. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil, 23.03.16 Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-e-ministerio-da-saude-divulgam-nota-tecnica-para-selecao-de-doadores-de-celulas-tecidos-e-orgaos-para-transplante-frente-a-infeccao-por-virus-z&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2>. Acessado em 04.06.2018.
77. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil, 12.09.16. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-e-ministerio-da-saude-divulgam-nota-tecnica-para-selecao-de-doadores-de-celulas-tecidos-e-orgaos-para-transplante-frente-a-infeccao-por-virus-z&redirect>. Acessado em 04.06.2018.
78. Jouannic JM, Friszer S, Leparc-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet*. 2016;387(10023): 1051-1052.
79. Hoen B, Schaub B, Funk AL, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *N Engl J Med*. 2018;378(11):985-994.
80. Paixao ES, Leong WY, Rodrigues LC, Wilder-Smith A. Asymptomatic prenatal Zika virus infection and congenital Zika syndrome. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(4):ofy073.
81. Halai UA, Nielsen-Saines K, Moreira ML, et al. Maternal Zika virus disease severity, virus load, prior dengue antibodies, and their relationship to birth outcomes. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):877-883.
82. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, et al. Zika virus disease in Colombia—preliminary report. *N Engl J Med* 2016. doi:10.1056/NEJMoA1604037. pmid:27305043.
83. Medina MT, Medina-Montoya M. New spectrum of the neurologic consequences of Zika. *Journal of the Neurological Sciences*. Volume 383, 15 December 2017, Pages 214-215.
84. Walker CL, Little ME, Roby JA, Armistead B, Gale M, Jr., Rajagopal L, et al. Zika virus and the nonmicrocephalic fetus: why we should still worry. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):45-56.
85. Shiu C, Starker R, Kwal J, et al. Zika virus testing and outcomes during pregnancy, Florida, USA, 2016. *Emerg Infect Dis* 2018;24: 1–8.
86. Guillemette-Artur P, Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Jouannic JM, Garel C. Prenatal brain MRI of fetuses with Zika virus infection. *Pediatric radiology*. 2016;46(7):1032-9.
87. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, et al. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection* 2016;44:695–705.

88. Sanz-Cortes M, Rivera AM, Yopez M, et al. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with Zika virus. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218: 440.e1–3.
89. Schaub B, Gueneret M, Jolivet E, et al. Ultrasound imaging for identification of cerebral damage in congenital Zika virus syndrome: a case series. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(1):45-55.
90. Culjat M, Darling SE, Nerurkar VR, Ching N, Kumar M, Min SK, et al. Clinical and Imaging Findings in an Infant With Zika Embryopathy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(6):805-11.
91. Freitas PB, Dias JRO, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(5):529-35.
92. Shapiro-Mendoza CK, Rice ME, Galang RR, et al. Pregnancy outcomes after maternal Zika virus infection during pregnancy—U.S. territories, January 1, 2016–April 25, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(23):615-621.
93. Pomar L, Musso D, Malinger G, Vouga M, Panchaud A, Baud D. Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenat Diagn*. 2019.
94. Juca E, Pessoa A, Ribeiro E, et al. Hydrocephalus associated to congenital Zika syndrome: does shunting improve clinical features? *Childs Nerv Syst* 2018;34:101–6.
95. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):288-95.
96. Kapogiannis BG, Chakhtoura N, Hazra R, et al. Bridging knowledge gaps to understand how Zika virus exposure and infection affect child development. *JAMA Pediatr* 2017;171:478–85.
97. Silva AAM, Ganz JS, Sousa PD, et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1953–6.
98. Chimelli L, Moura PS, Avvad-Portari E, Farias MV, Araujo ZA, Prado CD, et al. (2018). Persistence of Zika virus after birth: clinical, virological, neuroimaging, and neuropathological documentation in a 5-month infant with congenital Zika syndrome. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 77, 193–198. doi: 10.1093/jnen/nlx116.
99. Klase ZA, Khakhina S, Schneider AB, et al. Zika fetal neuropathogenesis: etiology of a viral syndrome. *PLOS Negl Trop Dis* 2016;10:1–32.
100. Ribeiro BNF, Muniz BC, Gasparetto EL, Marchiori E. Congenital involvement of the central nervous system by the Zika virus in a child without microcephaly – spectrum of congenital syndrome by the Zika vírus. *Journal of*

Neuroradiology. Volume 45, n° 2 pages 152-153 (mars 2018).

101. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, et al. Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure—United States (Including US Territories), July 2017. *Mmwr-Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017;66(29):781-793.

102. Mladinich MC, Schwedes J, Mackow ER. Zika virus persistently infects and is basolaterally released from primary human brain microvascular endothelial cells. *MBio* (2017) 8:e00952-17.10.1128/mBio.00952-17 .

103. Campos GC, Sardi SI, Sarno M, Brites C. Zika virus infection, a new public health challenge. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(3):227-8.

104. Garcez PP, Loiola EC, Costa RM, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 2016; 352 (6287): 816-18. [[Links](#)]

105. Saad T, Pennae Costa AA, de Góes FV, et al. Neurological manifestations of congenital Zika virus infection. *Childs Nerv Syst* 2018;34. 7.

106. Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, et al. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. *Emerg Infect Dis* 2017;23:405–14.

107. Li C, Armstrong N, Zhao H, Hou W, Liu J, Chen C, Wan J, Zhong C, Liu C, Zhu H, et al. Zika virus fatally infects wild type neonatal mice and replicates in central nervous system. *Viruses* 2018, 10, 49.

108. Reilly M, Rappaport L. Congenital Zika virus infection: a developmental/behavioral perspective. *J Dev Behav Pediatr*. 2017;38(1):65–66.

109. Rice ME, Galang RR, Roth NM, Ellington SR, Moore CA, Valencia-Prado M, et al. Vital Signs: Zika-associated birth defects and neurodevelopmental abnormalities possibly associated with congenital Zika virus infection—US territories and freely associated states, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(31):858.

110. Van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich J, van der Linden Júnior H, Rolim Filho EL, et al. Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth—Brazil. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6547e2.htm>. Acesso em 7 de abril de 2019. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016;65(47):1343-8.

111. Alves LV, Paredes CE, Silva GC, Mello JG, Alves JG. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. *BMJ Open*, 2018; 8: e 021304.

112. Wheeler AC, Ventura CV, Ridenour T, Toth D, Nobrega LL, Dantas LCSS, Ventura LO, et al. (2018). Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil. Vijavaprasad Gopichandran, Ed. *Plos One*, 13, e 0201495.

113. Carvalho A, et al. Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. *Brain Dev* (2019).
114. Cardoso TF, Santos RS, Corrêa RM, et al. Congenital Zika infection: neurology can occur without microcephaly. *Arch Dis Child* 2019;104:199–200.
115. França TLB, Medeiros WR, Souza NL, Longo E, Pereira SA, França TBO, Sousa KG, 2018. Growth and development of children with microcephaly associated with congenital Zika virus syndrome in Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 15: E1990.
116. Façal AV, Oliveira JC, Oliveira JVV, et al. Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. *BMJ Paediatrics Open* 2019;3:e000486. doi:10.1136/bmjpo-2019-000486.
117. Felix A, Hallet E, Favre A, Kom-Tchameni R, Defo A, Fléchelles O, Elenga, N. (2017). Cerebral injuries associated with Zika virus in utero exposure in children without birth defects in French Guiana: Case report. *Medicine*, 96(51), e9178.
118. Vianna P, Gomes JDA, Boquett JA, Fraga LR, Schuch JB, Vianna FSL, Schuler-Faccini L. Zika Virus as a Possible Risk Factor for Autism Spectrum Disorder: Neuroimmunological Aspects. *Neuroimmunomodulation*. 2019;25(5-6):320-327.
119. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, Fischer M, Staples JE, Kuhnert-Tallman W, Walke H, Oduyebo T, Polen K, Peacock G, et al. Update: Interim Guidance for the diagnosis, Evaluation and management of infants with possible congenital zika virus infection- United States, October 2017. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2017, 66, 1089–1099.
120. Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016;65.
121. Russell PK (2016). The Zika Pandemic - a perfect storm? *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10:e0004589.
122. Eco Diagnóstica [<http://ecodiagnostica.com.br>]. Folder Arbovirose ECO Teste [acesso em 14 set 2018]. Disponível em: <http://ecodiagnostica.com.br/wp-content/uploads/2018/05/Folder-Arbovirose.pdf>
123. Villar J, Ismail LC, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st project. *The Lancet* 2014;384:857–68.
124. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. (2013). Critério Brasil 2015. Recuperado de <http://www.abep.org/download>
125. Lipp MEN. Inventário de sintomas de stress para adultos. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2000.
126. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development: PsychCorp: Pearson; 2006.

127. Madaschi V, Mecca TP, Macedo EC, Paula CS. Bayley-III scales of infant and toddler development: transcultural adaptation and psychometric properties. *Paidéia* (Ribeirão Preto). 2016;26(64):189-97.
128. Brasil. Ministério da Saúde . Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União*. 2013.
129. Fortier ME, Luheshi GN, Boksa P. Effects of prenatal infection on prepulse inhibition in the rat depend on the nature of the infectious agent and the stage of pregnancy. *Behav Brain Res*. 2007;181(2):270-724.
130. Chatterjee A, Chartrand SA, Harrison CJ, Felty-Duckworth A, Bewtra C. Severe intrauterine herpes simplex disease with placentitis in a newborn of a mother with recurrent genital infection at delivery. *J Perinatol*. 2001 Dec; 21(8):559–64.
131. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*. 2011 Jul; 17(7): 389–94.
132. Doherty GH. Developmental switch in the effects of TNF α on ventral midbrain dopaminergic neurons. *Neurosci Res*. 2007 Feb; 57(2): 296–305. 56.
133. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003 Dec; 302(5651): 1760–5.
134. Carvalho AL, Ventura P, Taguchi T, Brandi I, Brites C, Lucena R². Cerebral Palsy in Children With Congenital Zika Syndrome: A 2-Year Neurodevelopmental Follow-up. *J Child Neurol*. 2019, Nov, 13:883073819885724.

APÊNDICES



APÊNDICE A

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFBA

NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS SEM MICROCEFALIA NEONATAL,
NASCIDAS DE MÃES INFECTADAS PELO VÍRUS ZIKA NA GESTAÇÃO

QUESTIONÁRIO DE ANAMNESE

Registro: _____

Data: _____ Informante (s): _____

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Nome: _____ Sexo: (M) (F)

Data de Nascimento: _____ Idade: _____ Escolaridade: _____

Mãe: _____ Idade: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____ Celular: _____

Pai: _____ Idade: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____ Celular: _____

Endereço: _____

Telefone residencial: _____ Celular de outro familiar: _____

Cuidador: _____ Parentesco: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____ Celular: _____

Reside com (nome/grau de parentesco): _____

Endereço de outro familiar: _____

Nome: _____ Telefone residencial: _____

Creche/Escola: _____ () Particular () Municipal () Estadual

Turno: _____ Telefone: _____

GESTAÇÃO E NASCIMENTO

GESTAÇÃO

Número de gestações prévias: _____ Aborto espontâneo (quantos): _____ provocado:(quantos): _____
natimortos (quantos e idade gestacional): _____

Gestação gemelar? Sim Não; se Sim, quantos fetos: _____

Idade gestacional: _____ Número de consultas pré-natais: _____

Presença de doenças ou complicações durante a gravidez (marque X se Sim e especifique):

- Hipertensão arterial gestacional ou prévia
- Diabetes gestacional ou prévia
- Diabetes tipo I
- Sangramento
- Perda de líquido amniótico
- Ameaça de aborto
- Parto prematuro
- Pré-eclâmpsia
- Eclampsia

- Doença de fator anti-fosfolipídico
- Infecções do trato urinário
- Infecção ascendente
- Polidramnia
- Oligodramnia
- Ruptura precoce das bolsas
- Descolamento prematuro da placenta
- Convívio com gato, coelho ou pombos
- Acidentes
- Abuso físico

Se sim, descreva (se necessário, a quantidade da substância, número de doses, número de infecções do trato urinário, valores máximos atingidos de pressão arterial, e de nível glicêmico, se fez HB glicada e o resultado:

Uso de medicamentos durante a gravidez: Sim Não. Se sim, especifique e informe frequência do uso:

Uso de outras substâncias durante a gravidez:

- cigarro Quantos? _____ por dia semana
- álcool Quantas doses? _____ por dia semana mês
- drogas Descreva o tipo de droga, a frequência de uso, e ou no caso de interrupção, o mês da gravidez em que isso se deu:

O pai fazia uso de algum medicamento/drogas/fumo/álcool na época em que o casal pensava em ter a criança? Se sim especifique: _____

PARTO

Tipo de Parto: vaginal/normal cesárea com uso de fórceps

O nascimento da criança foi "normal" (perguntar especificamente, se fez uso de oxigênio na sala de parto)? Sim Não. No caso de ter tido alguma intercorrência, por favor, explique: _____

HISTÓRICO PERINATAL

Peso ao nascer _____ Tamanho _____ PC ao nascimento: _____

Escores de APGAR: _____

Após o nascimento, a criança foi para o alojamento conjunto? Sim Não. Se não, foi para berçário UTI

Se sim, qual o motivo (descrever): _____ Quanto tempo de internação? _____

Diagnósticos da internação (colher informações de relatório de alta da maternidade): _____

ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO

Com que idade a criança:

Sustentou o pescoço: _____ Sentou sem apoio: _____ Engatinhou: _____ Andou: _____

Correu: _____ Comeu sozinha: _____

Falou palavras: _____ Frases: _____ Diálogos: _____

Controlou esfíncter urinário de dia: _____ Controlou esfíncter urinário de noite: _____

Controlou de esfíncter anal: _____

HISTÓRICO FAMILIAR

Consanguinidade Sim (parentesco: _____)

Assinalar com P se a doença é da família paterna ou M, se da família materna:

- Epilepsia (P) (M), parentesco: _____
- Convulsão febril (P) (M), parentesco: _____
- Retardo mental, (P) (M), parentesco: _____
- Surdez congênita, (P) (M), parentesco: _____
- Cegueira congênita, (P) (M), parentesco: _____
- Regressão do desenvolvimento, (P) (M), parentesco: _____
- Movimentos involuntários, (P) (M), parentesco: _____
- Paralisia cerebral, (P) (M), parentesco: _____
- Paralisias, (P) (M), parentesco: _____
- Desequilíbrio, (P) (M), parentesco: _____
- Natimorto, (P) (M), parentesco: _____
- Síndromes genéticas, (P) (M), parentesco: _____
- Malformações (de qualquer sistema), (P) (M), parentesco: _____
- Doenças metabólicas, (P) (M), parentesco: _____
- Psicose ou esquizofrenia, (P) (M), parentesco: _____
- Depressão, (P) (M), parentesco: _____
- Suicídio, (P) (M), parentesco: _____
- Mania, mania/depressão, (P) (M), parentesco: _____
- Demência precoce, (P) (M), parentesco: _____
- TOC, (P) (M), parentesco: _____
- TDAH, (P) (M), parentesco: _____
- TDO, (P) (M), parentesco: _____
- TBH, (P) (M), parentesco: _____
- Dislexia, (P) (M), parentesco: _____
- Disfasia, (P) (M), parentesco: _____
- Discalculia, (P) (M), parentesco: _____
- Dificuldades de aprendizagem, (P) (M), parentesco: _____
- Autismo, (P) (M), parentesco: _____
- outras (especificar), (P) (M), parentesco: _____

HISTÓRICO MÉDICO

Realizou triagem neonatal? Sim Não. Houve alguma alteração na triagem visual? Sim Não, Auditiva? Sim Não, Teste do Pezinho? Sim Não, se sim, qual ? _____

No caso da criança ter sofrido uma lesão na cabeça: Ela chegou a perder a consciência?

Sim Não Por quanto tempo? _____ Quando ocorreu? _____

Ele/ela entrou em coma? Sim Não Quando ocorreu? _____

Quanto tempo durou o coma? _____

Se ficou internada, por quanto tempo: _____

A criança já apresentou algum dos problemas de saúde abaixo? Se sim marque.

- Meningite
- Encefalite
- Traumatismo craniano com necessidade de internação
- Intoxicação
- Tumor cerebral
- Abscesso cerebral
- Acidente vascular cerebral
- Regressão do desenvolvimento
- Crise convulsiva Febril? () sim () não

Você percebe a criança como sendo: hiperativa? desatenta? lenta? desinteressada pelo meio? não responde quando chamada?

Descreva quaisquer condições de deficiência ou considerações especiais de saúde e seus respectivos tratamentos

Data do último teste de audição: _____ Resultado: _____

Data do último teste de visão _____ A criança usa: óculos lentes de contato? Tem estrabismo? Glaucoma? Atrofia óptica? catarata? Doenças de Mácula? Visão subnormal?

Já fez exame audiométrico Sim Não Resultado _____

usa aparelho auditivo? Surdez Neurosensorial?

Por favor, liste os medicamentos (incluindo dosagem e número de vezes ao dia e o motivo do uso) que estão sendo tomados pela criança atualmente, incluindo medicamentos não prescritos : _____

HABITOS DE SAÚDE

ALIMENTAÇÃO: Pouco Normal Em excesso

Aleitamento materno exclusivo até que idade: _____

Alimentação mista (aleitamento + complementação): _____

Idade da introdução de fórmula: _____

Idade de introdução outros alimentos: _____ Quais? _____

Alimentação atual: _____

Possui alguma restrição, alergia, e/ou intolerância alimentar? Se sim, qual?

SONO: Normal Agitado Interrompido Fala dormindo Pesadelos
 Range os dentes Dorme de boca aberta Baba no travesseiro outro: _____

A atual saúde geral da criança é: ruim razoável (especifique o que não está bem): _____
 boa excelente

Descreva a rotina atual da criança: _____

Observações qualitativas (interação da criança com a genitora/ estimulação disponibilizada à criança):

APÊNDICE B



(Via do Participante)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (a) menor _____, sob sua responsabilidade, está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **“AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES SEM MICROCEFALIA, FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO”**, projeto de doutorado do Programa Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas/ICS-UFBA sob a responsabilidade da Psicóloga Samantha Nunes Santos (CRP 03/04146). Nesta pesquisa pretendemos **“conhecer o desenvolvimento cognitivo (atenção, memória, linguagem, orientação espacial e motricidade) e adaptativo (comunicação e autonomia) de lactentes de mães infectadas pelo Zika vírus no período da gestação.”**

Esta pesquisa é importante, pois saberemos como ocorre o desenvolvimento destes lactentes, uma vez que ainda não há estudos publicados sobre este tema e também para podermos sugerir a melhor forma de tratamento, se forem encontrados problemas no desenvolvimento. Identificar estas dificuldades e tratá-las cedo ajuda a evitar que estas aumentem e a melhorar o aprendizado da criança.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: serão avaliados lactentes filhos de mães que foram infectadas pelo Zika vírus durante a gestação e lactentes filhos de mães que não apresentaram qualquer tipo de alteração ou infecção durante a gestação. Os resultados das avaliações dos dois grupos (grupo de estudo- filhos de mães que tiveram Zika e grupo comparativo- filhos sem problemas de saúde na gestação), que são atendidos no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros/UFBA, serão comparados.

As atividades realizadas com a criança ocorrem na presença do responsável. Estas são responder perguntas, desenhar, apontar, construir (parecidos com jogos, brinquedos e brincadeiras adequados à idade da criança) e não apresentam caráter invasivo ou doloroso. Acredita-se que estas oferecem risco emocional e físico mínimos à criança. O risco físico poderá ser o cansaço ou indisposição da criança a responder às atividades. Caso a criança sinta cansaço, as atividades serão interrompidas e será agendado um novo encontro. O risco emocional poderá ser a criança não se interessar ou não gostar da atividade, a qual será interrompida e substituída por outra atividade de interesse da criança. A pesquisadora e colaboradores estarão atentos a estes fatores e tentarão evitar que estes ocorram ou amenizarão qualquer tipo de desconforto ou incômodo que possam surgir, sempre preservando o bem-estar da criança e cuidador.

Caso seja identificada alguma alteração no desenvolvimento dos lactentes dos dois grupos, os responsáveis serão informados e orientados sobre o tratamento indicado. Os familiares receberão explicação sobre os resultados da avaliação.

Os lactentes participantes da pesquisa terão disponíveis os atendimentos oferecidos (avaliação neuropsicológica, orientação familiar, orientação escolar) pelo serviço de Neuropsicologia do C-HUPES, sempre que necessário.

A sua identidade e a do seu filho (a) serão mantidas em sigilo. Mesmo que não aceitem participar desta pesquisa ou desistam após o início, vocês continuarão sendo atendidos normalmente neste serviço. A participação dele (a) é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a)

A participação do lactente depois da autorização dos seus responsáveis, ocorrerá em um ou dois encontros, de uma hora cada, a serem realizadas no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros da Universidade Federal da Bahia, em horário previamente agendado. Esta tem caráter voluntário, podendo ser suspensa por vocês em qualquer momento do estudo. Caso aceitem participar contarão com auxílio para transporte nos dias de avaliação. Para participar deste estudo o (a) Menor sob sua responsabilidade não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira.

Seu filho (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Você e seu filho poderão retirar o consentimento ou interromper a participação na pesquisa a qualquer momento.

O nome do Menor sob sua responsabilidade ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O Menor sob sua responsabilidade não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar esta pesquisa. Os dados obtidos pela pesquisadora serão apresentados em congressos e em publicações científicas, sempre resguardando o sigilo acerca da identidade dos participantes.

A Resolução CNS N° 466 de 2012 (item IV. 3) define que os participantes de pesquisas que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, têm direito à indenização. Desta forma, informamos que você e seu filho (a) têm direito à indenização em caso de danos decorrentes deste estudo.

Afirmo que compreendi as informações deste termo e que tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Recebi uma cópia deste termo. Assim declaro aceitar que meu (minha) filho (a) participe desta Pesquisa.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no e a outra será fornecida ao senhor. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos neste serviço e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a identidade do Menor sob sua responsabilidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ responsável pelo Menor _____, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa **“AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES SEM MICROCEFALIA, FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de consentimento de participação do Menor sob minha responsabilidade, se assim o desejar. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, _____ de _____ de 20__ .

Nome completo (participante)

Data

Nome completo (pesquisador responsável)

Data

Nome completo (testemunha)

Data

Em caso de desistência do Menor sob minha responsabilidade em permanecer na pesquisa, autorizo que os seus dados já coletados referentes a resultados de exames, questionários respondidos e similares ainda sejam utilizados na pesquisa, com os mesmos propósitos já apresentados neste TCLE.

Nome completo (participante)

Data

Salvador, ____ de _____ de 20__

Assinatura pesquisadora principal (Samantha Nunes/CRP-03-04146)	
--	--

Em caso de dúvidas, procurar pesquisadora principal, contato: 3283-8303 Comitê de Ética em Pesquisa ICS, Telefone: 3283-8951
--

(Via do Pesquisador)

O (a) menor _____, sob sua responsabilidade, está sendo convidado (a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **“AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES SEM MICROCEFALIA, FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO”**, projeto de doutorado do Programa Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas/ICS-UFBA sob a responsabilidade da Psicóloga Samantha Nunes Santos (CRP 03/04146). Nesta pesquisa pretendemos **“conhecer o desenvolvimento cognitivo (atenção, memória, linguagem, orientação espacial e motricidade) e adaptativo (comunicação e autonomia) de lactentes de mães infectadas pelo Zika vírus no período da gestação.”**

Esta pesquisa é importante, pois saberemos como ocorre o desenvolvimento destes lactentes, uma vez que ainda não há estudos publicados sobre este tema e também para podermos sugerir a melhor forma de tratamento, se forem encontrados problemas no desenvolvimento. Identificar estas dificuldades e tratá-las cedo ajuda a evitar que estas aumentem e a melhorar o aprendizado da criança.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: serão avaliados lactentes filhos de mães que foram infectadas pelo Zika vírus durante a gestação e lactentes filhos de mães que não apresentaram qualquer tipo de alteração ou infecção durante a gestação. Os resultados das avaliações dos dois grupos (grupo de estudo- filhos de mães que tiveram Zika e grupo comparativo- filhos sem problemas de saúde na gestação), que são atendidos no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros/UFBA, serão comparados.

As atividades realizadas com a criança ocorrem na presença do responsável. Estas são responder perguntas, desenhar, apontar, construir (parecidos com jogos, brinquedos e brincadeiras adequados à idade da criança) e não apresentam caráter invasivo ou doloroso. Acredita-se que estas oferecem risco emocional e físico mínimos à criança. O risco físico poderá ser o cansaço ou indisposição da criança a responder às atividades. Caso a criança sinta cansaço, as atividades serão interrompidas e será agendado um novo encontro. O risco emocional poderá ser a criança não se interessar ou não gostar da atividade, a qual será interrompida e substituída por outra atividade de interesse da criança. A pesquisadora e colaboradores estarão atentos a estes fatores e tentarão evitar que estes ocorram ou amenizarão qualquer tipo de desconforto ou incômodo que possam surgir, sempre preservando o bem-estar da criança e cuidador.

Caso seja identificada alguma alteração no desenvolvimento dos lactentes dos dois grupos, os responsáveis serão informados e orientados sobre o tratamento indicado. Os familiares receberão explicação sobre os resultados da avaliação.

Os lactentes participantes da pesquisa terão disponíveis os atendimentos oferecidos (avaliação neuropsicológica, orientação familiar, orientação escolar) pelo serviço de Neuropsicologia do C-HUPES, sempre que necessário.

A sua identidade e a do seu filho (a) serão mantidas em sigilo. Mesmo que não aceitem participar desta pesquisa ou desistam após o início, vocês continuarão sendo atendidos normalmente neste serviço. A participação dele (a) é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a)

A participação do lactente depois da autorização dos seus responsáveis, ocorrerá em um ou dois encontros, de uma hora cada, a serem realizadas no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros da Universidade Federal da Bahia, em horário previamente agendado. Esta tem caráter voluntário, podendo ser suspensa por vocês em qualquer momento do estudo. Caso aceitem participar contarão com auxílio para transporte nos dias de avaliação. Para participar deste estudo o (a) Menor sob sua responsabilidade não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira.

Seu filho (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Você e seu filho poderão retirar o consentimento ou interromper a participação na pesquisa a qualquer momento.

O nome do Menor sob sua responsabilidade ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O Menor sob sua responsabilidade não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar esta pesquisa. Os dados obtidos pela pesquisadora serão apresentados em congressos e em publicações científicas, sempre resguardando o sigilo acerca da identidade dos participantes.

A Resolução CNS N° 466 de 2012 (item IV. 3) define que os participantes de pesquisas que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, têm direito à indenização. Desta forma, informamos que você e seu filho (a) têm direito à indenização em caso de danos decorrentes deste estudo.

Afirmo que compreendi as informações deste termo e que tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Recebi uma cópia deste termo. Assim declaro aceitar que meu (minha) filho (a) participe desta Pesquisa.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no e a outra será fornecida ao senhor. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos neste serviço e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a identidade do Menor sob sua responsabilidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ responsável pelo Menor _____, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa **“AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES SEM MICROCEFALIA, FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de consentimento de participação do Menor sob minha responsabilidade, se assim o desejar. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, _____ de _____ de 20__ .

Nome completo (participante)

Data

Nome completo (pesquisador responsável)

Data

Nome completo (testemunha)

Data

Em caso de desistência do Menor sob minha responsabilidade em permanecer na pesquisa, autorizo que os seus dados já coletados referentes a resultados de exames, questionários respondidos e similares ainda sejam utilizados na pesquisa, com os mesmos propósitos já apresentados neste TCLE.

Nome completo (participante)

Data

Salvador, ____ de _____ de 20__

Assinatura pesquisadora principal (Samantha Nunes/CRP-03-04146)	
Em caso de dúvidas, procurar pesquisadora principal, contato: 3283-8303 Comitê de Ética em Pesquisa ICS, Telefone: 3283-8951	

(Via do Participante)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **“AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES SEM MICROCEFALIA, FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO”**, projeto de doutorado do Programa Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas/ICS-UFBA sob a responsabilidade da Psicóloga Samantha Nunes Santos (CRP 03/04146). Nesta pesquisa o objetivo principal é **“conhecer o desenvolvimento cognitivo (atenção, memória, linguagem, orientação espacial e motricidade) e adaptativo (comunicação e autonomia) de lactentes de mães infectadas pelo Zika vírus no período da gestação.”**

Esta pesquisa é importante, pois saberemos como ocorre o desenvolvimento destes lactentes, uma vez que ainda não há estudos publicados sobre este tema e também para podermos sugerir a melhor forma de tratamento, se forem encontrados problemas no desenvolvimento. Identificar estas dificuldades e tratá-las cedo ajuda a evitar que estas aumentem e a melhorar o aprendizado da criança.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: serão avaliados lactentes filhos de mães que foram infectadas pelo Zika vírus durante a gestação e lactentes filhos de mães que não apresentaram qualquer tipo de alteração ou infecção durante a gestação. Os resultados das avaliações dos dois grupos (grupo de estudo- filhos de mães que tiveram Zika e grupo comparativo- filhos sem problemas de saúde na gestação), que são atendidos no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros/UFBA, serão comparados.

Para saber informações sobre a gestação e conhecer melhor perfil familiar, socioeconômico e o ambiente em que a criança reside, aos responsáveis pelas crianças serão aplicados: o Questionário de Avaliação Socioeconômica – ABEP (com perguntas sobre itens da casa e escolaridade dos cuidadores); a Anamnese sobre: dados gestacionais e estrutura familiar; o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL), que avalia sintomas físicos e psicológicos de estresse em adultos; a Escala de Avaliação do Ambiente Familiar (HOME), que avalia a qualidade do ambiente doméstico, em relação a experiências de estimulação no ambiente familiar e o Cartão da Gestante, para obtenção de dados referentes ao período pré-natal.

Estes são entrevistas e questionários para autoperenchimento. Acredita-se que estes oferecem risco emocional e físico mínimos ao responsável. O risco físico poderá ser o cansaço ou indisposição para responder às questões. Caso isto ocorra, será agendado um novo encontro. O risco emocional poderá ser incômodo ou desconforto relacionado a alguma pergunta. O responsável responderá apenas o que desejar. A pesquisadora e colaboradores (psicólogos) estarão atentos a estes fatores e tentarão evitar que ocorra qualquer tipo de desconforto, bem como amenizarão qualquer tipo incômodo que possa surgir, prestando suporte psicológico ao entrevistado, visando preservar o bem-estar do mesmo.

A sua identidade e a do seu filho (a) serão mantidas em sigilo. Mesmo que não aceitem participar desta pesquisa ou desistam após o início, vocês continuarão sendo atendidos normalmente neste serviço. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a)

A sua participação ocorrerá em um ou dois encontros, de uma hora cada, a serem realizadas no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros da Universidade Federal da Bahia, em horário previamente agendado. Esta tem caráter voluntário, podendo ser suspensa por vocês em qualquer momento do estudo. Caso aceitem participar contarão com auxílio para transporte nos dias de avaliação. Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira.

Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Você poderá retirar o consentimento ou interromper a participação na pesquisa a qualquer momento.

O seu nome e o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar esta pesquisa. Os dados obtidos pela pesquisadora serão apresentados em congressos e em publicações científicas, sempre resguardando o sigilo acerca da identidade dos participantes.

A Resolução CNS N° 466 de 2012 (item IV. 3) define que os participantes de pesquisas que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, têm direito à indenização. Desta forma, informamos que você tem direito à indenização em caso de danos decorrentes deste estudo.

Afirmo que compreendi as informações deste termo e que tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Recebi uma cópia deste termo. Assim declaro aceitar participar desta Pesquisa.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no e a outra será fornecida ao senhor. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos neste serviço e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a identidade dos participantes com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa **“AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES SEM MICROCEFALIA, FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, _____ de _____ de 20 .

Nome completo (participante)

Data

Nome completo (pesquisador responsável)

Data

Nome completo (testemunha)

Data

Em caso de minha desistência em permanecer na pesquisa, autorizo que os meus dados já coletados referentes a resultados de exames, questionários respondidos e similares ainda sejam utilizados na pesquisa, com os mesmos propósitos já apresentados neste TCLE.

Nome completo (participante)

Data

Assinatura pesquisadora principal (Samantha Nunes/CRP-03-04146)	
Em caso de dúvidas, procurar pesquisadora principal, contato: 3283-8303 Comitê de Ética em Pesquisa ICS, Telefone: 3283-8951	

(Via do Pesquisador)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES SEM MICROCEFALIA, FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO”**, projeto de doutorado do Programa Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas/ICS-UFBA sob a responsabilidade da Psicóloga Samantha Nunes Santos (CRP 03/04146). Nesta pesquisa o objetivo principal é **“conhecer o desenvolvimento cognitivo (atenção, memória, linguagem, orientação espacial e motricidade) e adaptativo (comunicação e autonomia) de lactentes de mães infectadas pelo Zika vírus no período da gestação.”**

Esta pesquisa é importante, pois saberemos como ocorre o desenvolvimento destes lactentes, uma vez que ainda não há estudos publicados sobre este tema e também para podermos sugerir a melhor forma de tratamento, se forem encontrados problemas no desenvolvimento. Identificar estas dificuldades e tratá-las cedo ajuda a evitar que estas aumentem e a melhorar o aprendizado da criança.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: serão avaliados lactentes filhos de mães que foram infectadas pelo Zika vírus durante a gestação e lactentes filhos de mães que não apresentaram qualquer tipo de alteração ou infecção durante a gestação. Os resultados das avaliações dos dois grupos (grupo de estudo- filhos de mães que tiveram Zika e grupo comparativo- filhos sem problemas de saúde na gestação), que são atendidos no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros/UFBA, serão comparados.

Para saber informações sobre a gestação e conhecer melhor perfil familiar, socioeconômico e o ambiente em que a criança reside, aos responsáveis pelas crianças serão aplicados: o Questionário de Avaliação Socioeconômica – ABEP (com perguntas sobre itens da casa e escolaridade dos cuidadores); a Anamnese sobre: dados gestacionais e estrutura familiar; o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL), que avalia sintomas físicos e psicológicos de estresse em adultos; a Escala de Avaliação do Ambiente Familiar (HOME), que avalia a qualidade do ambiente doméstico, em relação a experiências de estimulação no ambiente familiar e o Cartão da Gestante, para obtenção de dados referentes ao período pré-natal.

Estes são entrevistas e questionários para autopreenchimento. Acredita-se que estes oferecem risco emocional e físico mínimos ao responsável. O risco físico poderá ser o cansaço ou indisposição para responder às questões. Caso isto ocorra, será agendado um novo encontro. O risco emocional poderá ser incômodo ou desconforto relacionado a alguma pergunta. O responsável responderá apenas o que desejar. A pesquisadora e colaboradores (psicólogos) estarão atentos a estes fatores e tentarão evitar que ocorra qualquer tipo de desconforto, bem como amenizarão qualquer tipo incômodo que possa surgir, prestando suporte psicológico ao entrevistado, visando preservar o bem-estar do mesmo.

A sua identidade e a do seu filho (a) serão mantidas em sigilo. Mesmo que não aceitem participar desta pesquisa ou desistam após o início, vocês continuarão sendo atendidos normalmente neste serviço. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a)

A sua participação ocorrerá em um ou dois encontros, de uma hora cada, a serem realizadas no Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros da Universidade Federal da Bahia, em horário previamente agendado. Esta tem caráter voluntário, podendo ser suspensa por vocês em qualquer momento do estudo. Caso aceitem participar contarão com auxílio para transporte nos dias de avaliação. Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira.

Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Você poderá retirar o consentimento ou interromper a participação na pesquisa a qualquer momento.

O seu nome e o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar esta pesquisa. Os dados obtidos pela pesquisadora serão apresentados em congressos e em publicações científicas, sempre resguardando o sigilo acerca da identidade dos participantes.

A Resolução CNS N° 466 de 2012 (item IV. 3) define que os participantes de pesquisas que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, têm direito à indenização. Desta forma, informamos que você tem direito à indenização em caso de danos decorrentes deste estudo.

Afirmo que compreendi as informações deste termo e que tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Recebi uma cópia deste termo. Assim declaro aceitar participar desta Pesquisa.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no e a outra será fornecida ao senhor. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos neste serviço e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a identidade dos participantes com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa “**AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES SEM MICROCEFALIA, FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO**”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, _____ de _____ de 20 .

Nome completo (participante)	Data
Nome completo (pesquisador responsável)	Data
Nome completo (testemunha)	Data

Em caso de minha desistência em permanecer na pesquisa, autorizo que os meus dados já coletados referentes a resultados de exames, questionários respondidos e similares ainda sejam utilizados na pesquisa, com os mesmos propósitos já apresentados neste TCLE.

Nome completo (participante)	Data
Assinatura pesquisadora principal (Samantha Nunes/CRP-03-04146)	
Em caso de dúvidas, procurar pesquisadora principal, contato: 3283-8303 Comitê de Ética em Pesquisa ICS, Telefone: 3283-8951	

ANEXOS

ANEXO A
CADERNETA DA GESTANTE



Nome: _____

Como gosta de ser chamado: _____

Instrução: Nenhuma Fundos Médio Superior

Idade: <15 anos >45 anos

Pressão arterial: _____

Peso: _____

Altura em: _____

IMC Índice de Massa Corporal: _____

Antecedentes familiares: Diabetes Hipertensão arterial Gemelar

O Pré-Natal do Parceiro tem como objetivo preparar o homem para a paternidade ativa e consciente, assim como detectar precocemente doenças, atualizar a carteira vacinal e incentivar a participação em atividades educativas nos serviços de saúde.

A gestação é um momento importante tanto para a mulher quanto para o homem. São emoções intensas que se misturam, e você pode contar com sua equipe de saúde. Nas Unidades Básicas de Saúde do SUS, os homens também têm o direito de cuidar de si ao mesmo tempo em que acompanham suas parceiras. Essa estratégia se chama Pré-Natal do Parceiro.

Converse com sua parceira, falem sobre suas emoções, o que esperam desta nova vida.

Troque ideias com outros pais que já viveram essa experiência e aproveite esse momento para se cuidar também!

Afinal, seu bebê precisa de você saudável!

Consulta odontológica

18 17 16 15 14 13 12 11 31 32 33 34 35 36 37 38

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

Legenda

* - Mancha branca ativa
O - Mancha branca inativa
A - Ausente
Aa - Abscissão/Arco
Ab - Amálgamo

Ca - Lesão cavidade ativa
Cl - Lesão cavidade latente
E - Extraído
N - Néquio
M - Restauração metálica

FF - Prótese fixa
RE - Restauração estética
SP - Selamento provisório
T - Imaturo
X - Estrogação indicada

Tratamento para sífilis

1ª dose / / 2ª dose / / 3ª dose / /

Exames

Exames	Data	Resultado
ABO-RH		
Glicemia		
Sífilis (teste rápido)		
VDRL		
HIV/Anti-HIV (teste rápido)		
Hepatite C		
Hepatite B-HBsAg		
Hemograma		
Lipidograma		
Dosagem de Colesterol HDL		
Dosagem de Colesterol LDL		
Dosagem de Colesterol total		

Eletroforese de Hemoglobina

Padrão AA Heterozigose AS AC Outros Homozigose SS SC Outros

Vacina antitetânica

Sem informação de imunização
Imunizado há menos de 10 anos
Imunizado há mais de 10 anos

Informe

1ª dose / /
2ª dose / /
3ª dose / /
Reforço (sem dose) / /

Hepatite B Imunizado

Informe

1ª dose / / 2ª dose (1 mês a 17 dias) / /
3ª dose (1 mês a 17 dias) / /

Febre amarela data / / /

Informe

Fonte: <http://www.blog.saude.gov.br/promocao-da-saude/50734-nova-caderneta-orienta-gestantes-a-se-protegerem-contra-o-aedes.html>.

ANEXO B
CADERNETA DE SAÚDE DA CRIANÇA



Fonte: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/570-destaques/34764-saiba-mais-sobre-a-importancia-da-caderneta-de-saude-da-crianca>.

❖ **HIV (AIDS)**

Exame pré-natal: () sim () não

Idade gestacional: _____

Resultado da sorologia: IgM - _____

IgG - _____

❖ **Sífilis**

Exame pré-natal: () sim () não

Idade gestacional: _____

Resultado da sorologia: IgM - _____

IgG - _____

❖ **Herpes**

Exame pré-natal: () sim () não

Idade gestacional: _____

Resultado da sorologia: IgM - _____

IgG - _____

❖ **Hepatite B**

Exame pré-natal: () sim () não

Idade gestacional: _____

Resultado da sorologia: IgM - _____

IgG - _____

FLAVIVIROSES❖ **Dengue**

Exame pré-natal: () sim () não

Idade gestacional: _____

Resultado da sorologia: IgM - _____

IgG - _____

Sintomas**Clássica:**

- | | |
|---|---|
| () Febre alta com início súbito | () Extremo cansaço |
| () Dor de cabeça intensa | () Manchas e erupções na pele semelhantes ao sarampo, principalmente no tórax e membros superiores |
| () Dor atrás dos olhos, que piora com o movimento deles. | () Moleza e dor no corpo |
| () Perda do paladar e apetite | () Muitas dores nos ossos e articulações |
| () Náuseas e vômitos | |
| () Tonturas | |

Hemorrágica:**() Sintomas da Dengue clássica mais:**

- | | |
|--|--------------------------------|
| () Dores abdominais fortes e contínuas. | () Sede excessiva e boca seca |
| () Vômitos persistentes. | () Pulso rápido e fraco |
| () Pele pálida, fria e úmida | |

- () Sangramento pelo nariz, boca e gengiva () Dificuldade respiratória
 () Sonolência, agitação e confusão mental () Perda de consciência

❖ **Chicungunya**

Exame pré-natal: () sim () não

Resultado da sorologia: IgM - _____

IgG - _____

Idade gestacional: _____

Sintomas:

- () Febre alta de início rápido
 () Dores intensas nas articulações dos pés e mãos, dedos, tornozelos e pulsos
 () Dor de cabeça
 () Dores nos músculos
 () Manchas vermelhas na pele

❖ **Zika**

Exame pré-natal () sim () não

Resultado da sorologia [] PCR [] ELISA

IgM - _____ IgM _____

IgG - _____ IgG _____

Idade gestacional _____ semanas

Sintomas:

- () Dor de cabeça
 () Febre baixa
 () Dores leves nas articulações
 () Manchas vermelhas na pele, coceira
 () Vermelhidão nos

Outros sintomas menos frequentes:

- () Inchaço no corpo
 () Dor de garganta, tosse e vômitos.
 () Dor nas articulações pode persistir por aproximadamente um mês
 () Outro _____

ANEXO D

CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA



CRITÉRIO
DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA
BRASIL



associação brasileira de empresas de pesquisa

Modelo de Questionário sugerido para aplicação

Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado. Vamos começar? No domicílio tem _____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de freezers independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

Ativar o Wi
Área Confin

SISTEMA DE PONTOS

Variáveis

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louca	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

Ativar
Área 1

Grau de instrução do chefe de família e acesso a serviços públicos

Escolaridade da pessoa de referência		
Analfabeto / Fundamental I incompleto		0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto		1
Fundamental II completo / Médio incompleto		2
Médio completo / Superior incompleto		4
Superior completo		7
Serviços públicos		
	Não	Sim
Água encanada	0	4
Rua pavimentada	0	2

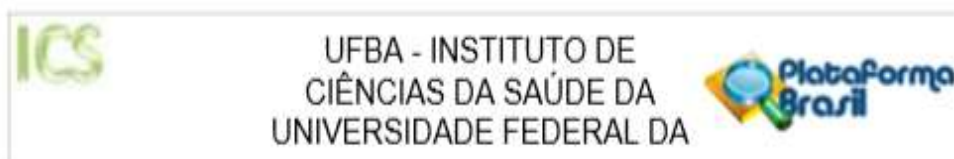
Estrato Sócio Economico	Renda média Domiciliar
A	20.888
B1	9.254
B2	4.852
C1	2.705
C2	1.625
D-E	768
TOTAL	3.130

ANEXO E

FUNÇÕES AVALIADAS PELAS ESCALAS BAYLEY- III

Funções		
Escala Cognitiva	Desenvolvimento sensório motor, exploração e manipulação, relação com o objeto, formação de conceitos, memória e outros aspectos do processamento cognitivo.	
Escala de Linguagem	Comunicação receptiva	Comportamentos pré-verbais, vocabulário, identificação de objetos e imagens, aprendizado de pronomes e preposições, compreensão de marcadores morfológicos como plural, marcações de modalidade verbal como gerúndio, passado e pronomes possessivos.
	Comunicação expressiva	Comunicação pré-verbal, como balbuciar, gesticular, referência conjunta e vez de falar, desenvolvimento de vocabulário, como nomear objetos, figuras e atributos (como cor e tamanho), desenvolvimento morfosintático (como vocalizações de duas palavras), plurais e tempo verbal.
Escala Motora	Motricidade Fina	Preensão, integração percepto-motora, planejamento e velocidade motores, rastreamento visual, tentar alcançar, manipulação de objetos, habilidades funcionais e respostas a informações táteis.
	Motricidade Grossa	Movimento dos membros e tronco. Posicionamento estático, movimento dinâmico (locomoção e coordenação), equilíbrio e planejamento motor.

Fonte: Bayley, 2006.¹²⁴

ANEXO F**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE LACTENTES SEM MICROCEFALIA, FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO ZIKA VÍRUS NA

Pesquisador: SAMANTHA NUNES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63093516.4.0000.5662

Instituição Proponente: PÓS Instituto de Ciências da Saúde

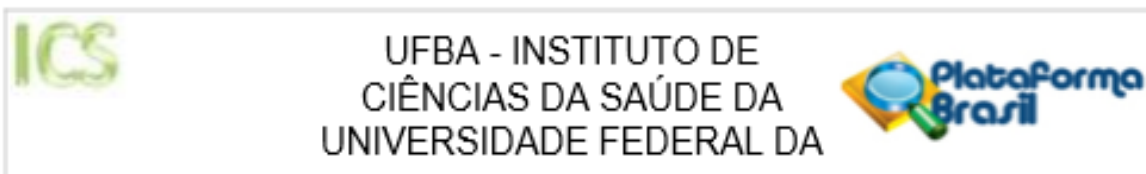
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.015.503

Apresentação do Projeto:

O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus isolado em diversas espécies de mosquitos, como *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus* e *Aedes aegypti*, que também transmitem outras doenças, como a febre amarela, dengue e mais recentemente Chikungunya. A disseminação global da epidemia do Zika vírus se iniciou em 2007 na Micronésia, seguida por epidemias na Polinésia Francesa entre 2013 e 2014, em outras ilhas do Pacífico Sul entre 2014 e 2015 e nas Américas entre 2015 e 2016. A transmissão do Zika vírus ocorre pela picada do mosquito vetor *Aedes*, bem como através da placenta. Estudos mais recentes indicam transmissão sexual e sanguínea. O aumento do número de casos de microcefalia no Brasil e a rápida disseminação do vírus levaram a Organização Mundial de Saúde a declarar a infecção por Zika vírus como emergência de saúde pública de preocupação internacional. Estudos associam o Zika vírus a graves disfunções no neurodesenvolvimento, ocasionando microcefalia, outras malformações cerebrais e a Síndrome de Guillain-Barré. Os achados neurorradiológicos mais frequentemente descritos foram: microcefalia, redução do volume do parênquima cerebral, lisencefalia, ventriculomegalia secundária à falta de substância branca cerebral e calcificações envolvendo principalmente a transição cortical subcortical e os gânglios da base. Além das anomalias cerebrais e sequelas neurológicas de longo prazo, foram relatados o aborto espontâneo, a morte fetal, as anormalidades maculares e a do nervo óptico.



Continuação do Parecer: 2.015.503

Por se tratar de epidemia de alto risco e recente, faz-se necessário conhecer o neurodesenvolvimento de filhos das mulheres que foram infectadas durante a gestação, mas que nasceram sem aparente malformações, a fim de elucidar seu desenvolvimento típico ou atípico e caso alterações sejam identificadas, novas medidas preventivas deverão ser desenvolvidas no pré-natal e acompanhamento pós-natal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta relevância científica, os procedimentos a que serão submetidos os sujeitos da pesquisa estão descritos de forma detalhada, bem como a avaliação dos resultados. Os riscos estão esclarecidos, bem como os cuidados relacionados.

O TCLE contém todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe realizar.

Recomendações:

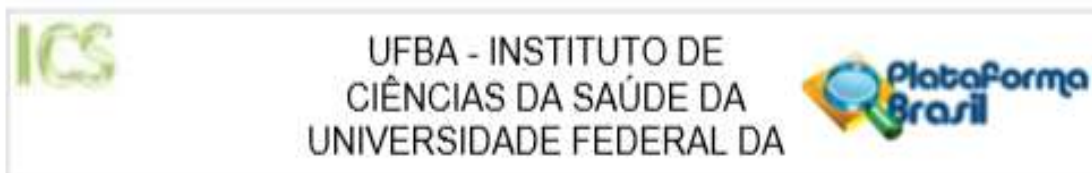
Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Solicitação do ajuste do cronograma que constava como pendência na análise anterior foi atendida no documento anexado em 14/03/2017. Não foram observados óbices éticos no protocolo de pesquisa proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde (CEP ICS), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 de 2012 e na Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP ICS de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 13/10/2017, e ao término do estudo. O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 em substituição à Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d). O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um



Continuação do Parecer: 2.015.503

dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_791789.pdf	14/03/2017 23:25:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDETALHADOcronogramAtualizado.docx	14/03/2017 23:23:00	SAMANTHA NUNES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLMenorNOVO.docx	12/03/2017 19:29:03	SAMANTHA NUNES	Aceito
Outros	TCLeresponsavel.docx	10/12/2016 19:59:57	SAMANTHA NUNES	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	16/11/2016 22:13:18	SAMANTHA NUNES	Aceito
Outros	Termodecompromisso.doc	04/11/2016 05:30:48	SAMANTHA NUNES	Aceito
Outros	DeclaracaodeConfidencialidade.docx	04/11/2016 05:27:14	SAMANTHA NUNES	Aceito
Outros	Cartadeencaminhamento.doc	04/11/2016 05:23:49	SAMANTHA NUNES	Aceito
Outros	CartadeAnuenciaeEquipe.pdf	03/11/2016 23:25:22	SAMANTHA NUNES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não