



# DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E COGNITIVO DE PRÉ-ESCOLARES ENTRE 24 MESES E 48 MESES DE VIDA EXPOSTOS AO ZIKA VÍRUS DURANTE A GESTAÇÃO

## ARTIGO ORIGINAL

Submetido em: 15/1/2024

Aprovado em: 25/4/2024

doi:10.70293/2764-2860.2024.5000

CC (Md) Simone Saraiva de Abreu Almeida\*<sup>1</sup>

Paula de Souza Benevides\*<sup>2</sup>

Heber de Souza Maia Filho\*<sup>3</sup>

Alexandre Ribeiro Fernandes\*<sup>4</sup>

Claudete Aparecida Araújo Cardoso\*<sup>5</sup>

**RESUMO:** Este artigo aborda o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas ao Zika vírus, ZIKV, durante a gestação, destacando manifestações, resultados de testes e implicações clínicas relevantes. O objetivo foi avaliar e descrever as manifestações neurológicas e o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças expostas ao ZIKV na gestação ao longo do tempo de vida, por meio de um estudo observacional longitudinal que acompanhou o desenvolvimento de 45 crianças expostas verticalmente ao ZIKV com idades entre 24 e 48 meses em um hospital terciário de Niterói, Brasil. A pesquisa foi registrada no CEP sob número CAE 62992016.9.0000.5243. Essas crianças foram divididas em 26 casos confirmados com o RT-qPCR do ZIKV e 19 casos prováveis. Durante o acompanhamento, foram realizados testes como o Denver II e o SON-R para avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo, respectivamente. Os resultados desses testes foram comparados com padrões de desenvolvimento típicos para a idade. Além disso, foram registradas as manifestações neurológicas observadas ao longo do tempo, especialmente em relação à presença de microcefalia e história de exantema durante a gestação. A análise dos dados coletados permitiu identificar correlações entre a exposição ao ZIKV, as manifestações neurológicas e o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças, fornecendo fundamentos clínicos à literatura atual em relação ao bom prognóstico de neurodesenvolvimento de crianças não microcefálicas expostas ao ZIKV, além de salientar a importância do diagnóstico precoce para a conscientização do cuidado e para o seguimento clínico a longo prazo.

<sup>1</sup>Médica Pediatra, Mestre em Saúde Infantil pela UFF, Assistente da Clínica de Pediatria do Hospital Naval Marcílio Dias. E-mail: simonesaraiva.almeida@gmail.com. Telefone: (21) 98201-9108

<sup>2</sup>Mestre em Saúde Materno-Infantil – UFF. Neuropsicóloga e Psicóloga Clínica (ênfase em Terapia Cognitivo Comportamental).

<sup>3</sup>Doutor em Psiquiatria, Psicanálise e Saúde Mental – UFRJ. Professor Adjunto de Pediatria da Faculdade de Medicina - Universidade Federal Fluminense.

<sup>4</sup>Doutor em Neurologia – UFF. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense

<sup>5</sup>Doutora em Ciências da Saúde - UFMG e pós-doutorado na School of Public Health – Universidade da Califórnia, Berkeley. Professora de Pediatria da Faculdade de Medicina - Universidade Federal Fluminense.



**PALAVRAS-CHAVE:** Desenvolvimento Infantil; Microcefalia; Zika Vírus; Testes Neuropsicológicos.

**ABSTRACT:** This study addresses the neuropsychomotor development of children who suffered the intrauterine exposure to the Zika vírus, ZIKV, highlighting manifestations, test results, and relevant clinical implications. It aimed to evaluate and describe the neurological manifestations and neuropsychomotor development of children who suffered the intrauterine exposure to ZIKV throughout their lives by a longitudinal observational study that followed the development of 45 children who were vertically exposed to ZIKV and aged from 24 to 48 months in a tertiary hospital in Niterói, Brazil. This research was registered at CEP under CAE 62992016.9.0000.5243. These children were divided into 26 confirmed cases with RT-qPCR of the Zika vírus and 19 likely cases. During follow-up, tests such as the Denver II and SON-R were conducted to evaluate neuropsychomotor and cognitive development, respectively. The results were compared with patterns of development typical for age. Moreover, the neurological manifestations observed over time were recorded, especially regarding microcephaly and the history of exanthem during gestation. The analysis of the data found correlations between exposure to the Zika vírus, neurological manifestations, and neuropsychomotor development of children, providing clinical foundations to the current literature regarding good neurodevelopment prognosis of non-microcephalous children exposed to the ZIKV and subsidizing the importance of early diagnosis for care awareness and long-term clinical follow-up.

**KEYWORDS:** Child Development; Microcephaly; Zika Vírus; Neuropsychological Tests.

## 1. INTRODUÇÃO

Em 2015, houve no Brasil uma epidemia associada à síndrome de Guillain-Barré e microcefalia, que ficou conhecida como infecção pelo Vírus Zika, ZIKV<sup>1</sup>, o qual é transmitido, principalmente, pela picada de mosquitos do gênero *Aedes* e também por outros meios de propagação, como a transmissão sexual e, o mais preocupante, a transmissão por via vertical<sup>2</sup>.

A análise genética do ZIKV identificou duas linhagens principais: africana e asiática<sup>3</sup>, tendo esta última efeitos teratogênicos, responsável pela epidemia no período de 2015-2016 nas Américas. A forma típica e autolimitada da febre do ZIKV é caracterizada por exantema, febre leve a moderada, conjuntivite não supurativa e artralgia, podendo ter manifestações inespecíficas como dor retro-ocular e mialgia. Isso geralmente desaparece dentro de três a sete dias, mas a dor nas articulações pode persistir por várias semanas<sup>4</sup>.

As manifestações neonatais e fetais graves de gestantes infectadas pelo ZIKV levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar tal infecção uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional no período compreendido entre fevereiro e novembro de 2016<sup>5</sup>, além de estabelecer uma nova síndrome: a síndrome da zika congênita (SZC)<sup>6</sup>. O Ministério da Saúde (MS) declarou o Brasil epicentro do estado de emergência no período compreendido entre novembro de 2015 e maio de 2017<sup>4</sup>. Embora o governo brasileiro já tenha declarado o fim da emergência nacional do Zika<sup>7</sup>, as consequências devastadoras do surto durante esse período persistiram, apresentando desafios a longo prazo para as crianças afetadas e suas famílias<sup>8</sup>.

Os efeitos a longo prazo da exposição ao ZIKV na gravidez são pouco conhecidos, e o acompanhamento das crianças expostas



ao vírus torna-se necessário para esclarecer o curso natural da doença, compreender a possibilidade de manifestações evolutivas do ZIKV em assintomáticos ao nascimento e a possibilidade de piora dos casos sintomáticos, além de padronizar a identificação, permitir a intervenção precoce e apoiar a conscientização da família de crianças de alto risco para atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Há relatos de neonatos apresentando alterações nos exames de neuroimagem, mesmo que a medida do perímetro cefálico (PC) esteja dentro dos limites normais. Há também crianças com exame neurológico normal que começam a apresentar alterações ao longo do tempo, incluindo microcefalia pós-natal, irritabilidade, epilepsia e atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor<sup>9,10</sup>.

## 2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional e longitudinal englobando 45 crianças, que se encontravam na faixa etária entre 24 e 48 meses de vida, expostas ao ZIKV, atendidas no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF), em Niterói, Brasil. Este artigo é resultado de parte de um grande estudo – cujo projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF (CAE 62992016.9.0000.3) – que guardava o objetivo de estudar as doenças exantemáticas em gestantes e corresponde à segunda etapa de seguimento neurológico das crianças expostas ao ZIKV nascidas no período de emergência nacional para infecção pelo ZIKV, entre novembro de 2015 e maio de 2017<sup>5</sup>. As visitas clínicas relacionadas com esta segunda etapa da pesquisa ocorreram no período compreendido entre outubro de 2019 e setembro de 2021.

A pesquisa inicialmente era composta de 139 crianças em sua amostra de

conveniência, alocadas em quatro grupos, assim organizados conforme a natureza de exposição ao ZIKV. Para confirmar um caso de SZC, é necessária a presença de dois ou mais critérios clínicos e/ou radiológicos no paciente com resultado laboratorial positivo para o ZIKV e negativo para infecções congênicas por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e HIV (TORCH) na mãe ou no paciente, segundo a classificação de casos de infecções congênicas do protocolo do MS publicado em 2017<sup>4</sup>.

O grupo 1 (**G1**) corresponde às crianças cujas mães foram confirmadas com exame positivo para ZIKV durante a gestação. O grupo 2 (**G2**) corresponde às mães que tiveram exantema na gestação, mas possuem resultado de RT-qPCR negativo coletado na época certa. O grupo 3 (**G3**) é composto por crianças com SCZ (microcefalia e/ou SCZ) cujas mães tiveram exantema durante a gravidez, mas não tiveram teste laboratorial positivo para o ZIKV. Os motivos para não confirmação do caso foram a não coleta do exame, a coleta no tempo inadequado ou o resultado indeterminado. Por fim, o grupo 4 (**G4**) é composto por crianças com SCZ (microcefalia e/ou SCZ) nascidas de mães que não relataram ter tido exantema durante a gravidez, apresentaram outros sintomas ou foram assintomáticas e não tiveram um teste laboratorial positivo para o ZIKV por meio de RT-qPCR.

Na segunda etapa, foram avaliadas somente as crianças dos grupos **G1**, **G3** e **G4**, não sendo parte do estudo o **G2** por ser grupo controle da coorte maior.

Além da avaliação clínica, foram utilizadas duas formas complementares de avaliação para o rastreio do atraso no desenvolvimento neuropsicomotor nessas crianças: o teste de Denver II<sup>11</sup> e o teste SON-R.



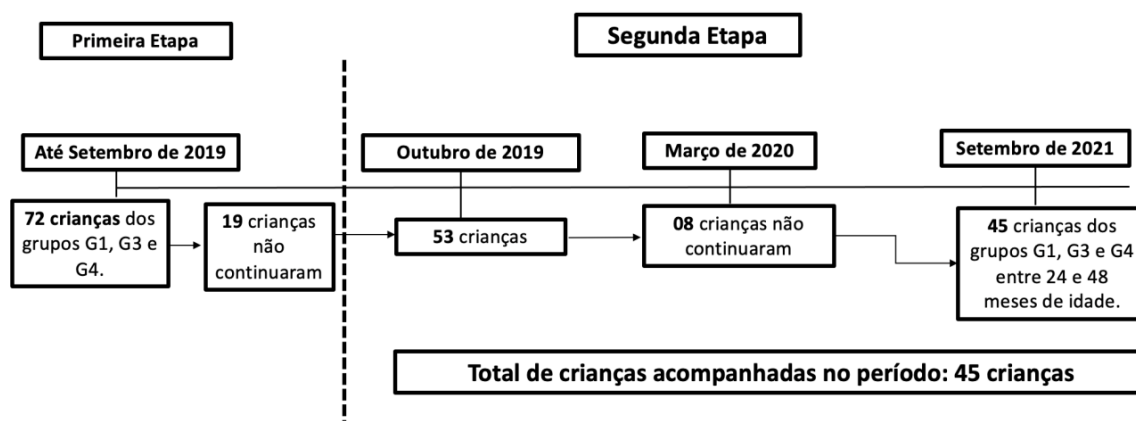
O teste de Denver II é o mais utilizado pelos profissionais da área da saúde para triagem do desenvolvimento, por ser prático e rápido e por poder ser aplicado em crianças desde o nascimento até os 6 anos de idade<sup>12</sup>. Com ele é possível avaliar o desenvolvimento infantil e identificar crianças assintomáticas com possíveis problemas, dentro dos quatro domínios das áreas de desenvolvimento, quais sejam, pessoal-social, motor fino-adaptativo, linguagem e motor grosso. O teste SON-R investiga os domínios cognitivo e motor, gerando um escore de Quociente de Inteligência (QI) por avaliação da inteligência não verbal em crianças entre os dois anos e meio e sete anos de idade.

As informações coletadas foram armazenadas sob forma de planilhas e análises descritivas e gráficos foram realizados e correlacionados por meio de médias e proporções com auxílio do programa Microsoft Excel para Mac versão 16.43.

### 3. RESULTADOS

A **Figura 1** apresenta a evolução do quantitativo de crianças que participaram da segunda fase da pesquisa. A diminuição por perda de seguimento ocorreu principalmente devido à comunicação não efetiva ou à falta de desejo em continuar o acompanhamento, já que a criança demonstrava estar com boa saúde.

**Figura 1.** Linha do tempo com o total de crianças acompanhadas na segunda etapa da pesquisa, realizada no período de outubro de 2019 a setembro de 2021.



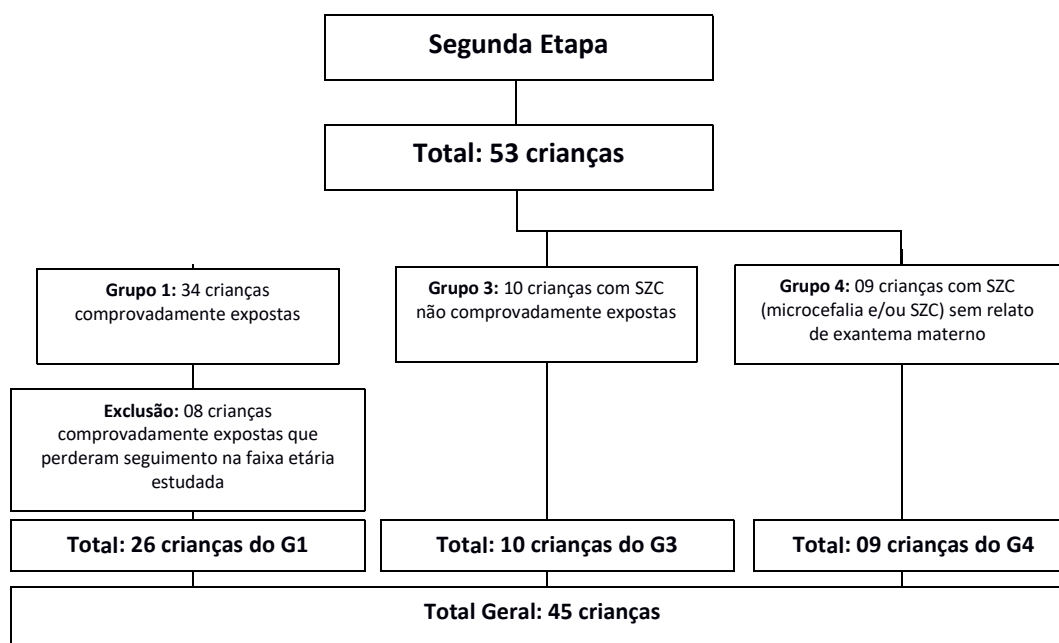


A **Figura 2** exibe a diminuição verificada em decorrência do distanciamento social e da ausência das crianças nas consultas médicas, o que foi agravado principalmente pelas dificuldades financeiras das famílias de realizar o transporte até o hospital em função de hipossuficiência de recursos e de o período de avaliação coincidir com a fase mais crítica do isolamento na pandemia de COVID-19, iniciada em março de 2020. Esse impacto foi especialmente notado nos casos assintomáticos, sem a ocorrência de SZC e microcefalia. Adicionalmente, foi

observado um aumento do intervalo entre as consultas de neuropediatria, que chegou a ser de seis meses.

A população estudada possui um amplo espectro na variedade de sintomas neurológicos, que vão desde microcefalia e SZC até a ausência de sintomas, dependendo da gravidade do comprometimento neurológico. Conforme mostra a **Tabela 1**, observou-se entre as crianças avaliadas uma maior ocorrência da doença em crianças do sexo masculino (>61,5%), nascidas a termo (>80%) e em famílias de baixa renda (>57,8%).

**Figura 2.** Fluxograma com características gerais da população estudada.





**Tabela 1.** Características gerais e dados clínico-epidemiológicos da amostra.

Número de pacientes	G1 (n=26)	G3 (n=10)	G4 (n=09)
Sexo das crianças			
Masculino	16 (61,5%)	7 (70%)	7 (77,7%)
Feminino	10 (38,5%)	3 (30%)	2 (22,3%)
Moradores de comunidade			
- Sim	19 (73%)	1 (10%)	6 (66,7%)
- Não	7 (27%)	9 (90%)	3 (33,3%)
Exantema materno			
- 1º trimestre	10 (38,5%)	8 (80%)	0 (0%)
- 2º trimestre	10 (38,5%)	2 (20%)	0 (0%)
- 3º trimestre	4 (15,4%)	0 (0%)	0 (0%)
- Antes da DUM	2 (7,6%)	0 (0%)	0 (0%)
- Sem exantema	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
Idade gestacional ao nascimento			
- A termo	24 (92,3%)	8 (80%)	8 (88,8%)
- Prematuro limítrofe	0 (0%)	1 (10%)	1 (11,2%)
- Prematuro extremo	2 (7,7%)	1 (10%)	0 (0%)
Manifestações neurológicas			
- Microcefalia ao nascimento com normalização do PC	3 (11,5%)	0 (0%)	0 (0%)
- Microcefalia ao nascimento	5 (19,2%)	6 (60%)	9 (100%)
- Microcefalia pós-natal	2 (7,7%)	4 (40%)	0 (0%)
- Síndrome da Zika Congênita com microcefalia	7 (27%)	10 (90%)	9 (100%)
- Síndrome da Zika Congênita sem microcefalia	7 (27%)	0 (0%)	0 (0%)
- Assintomático	8 (30,8%)	0 (0%)	0 (0%)

**DUM:** Data da Última Menstruação; **PC:** Perímetro Cefálico.



Observa-se que o sinal clínico mais prevalente na gestação de mães expostas ao ZIKV é o exantema. Notou-se um incremento significativo na incidência de microcefalia ao nascimento em mães que apresentaram exantema durante a gestação, em comparação com aquelas que não manifestaram esse sintoma. No grupo de pacientes, nota-se na **Tabela 1** que 79,3% dos casos totais de microcefalia ocorreram ao nascimento, com uma incidência mais alta (50%) em comparação com os demais trimestres, quando o exantema se manifestou no primeiro trimestre de gestação, conforme demonstrado no **Gráfico 1**.

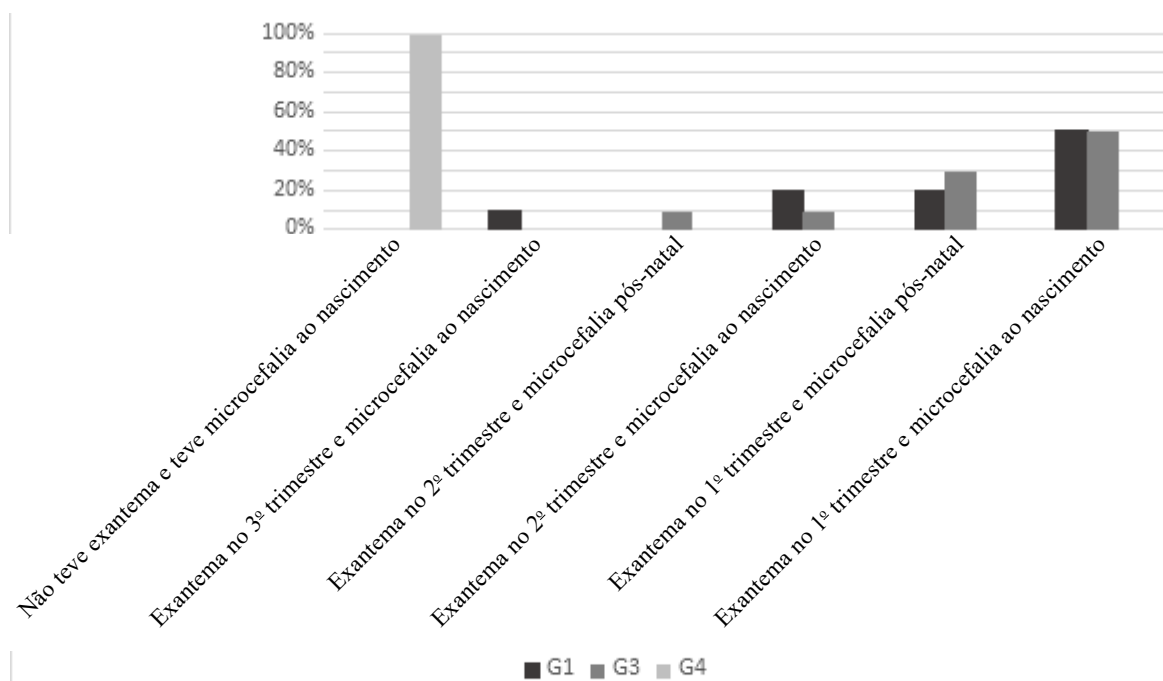
As principais mudanças observadas nas imagens de ressonância magnética do crânio de crianças com microcefalia ao nascer que desenvolveram a SZC ou de

crianças com microcefalia adquirida após o nascimento foram as malformações do córtex cerebral, como polimicrogiria e calcificações corticais/subcorticais, que são características típicas da SZC. Todas as crianças com SZC e microcefalia apresentaram tetraparesia e espasticidade significativa durante o exame neurológico, exceto uma criança com hemiparesia espástica. As crianças que nasceram com microcefalia, mas tiveram um crescimento normal do perímetro cefálico não apresentaram alterações nas imagens de exames e não apresentaram mais sintomas. Foi observado um aumento dos ventrículos laterais apenas em um paciente que nasceu com microcefalia e teve um crescimento adequado do tamanho da cabeça.

Os participantes da pesquisa portadores de SZC, associada ou não à microcefalia,

**Gráfico 1.** Correlação do exantema materno e ocorrência de microcefalia conforme a época de ocorrência na população estudada.

Relação entre exantema materno e microcefalia conforme o trimestre gestacional e a presença de microcefalia ao nascimento e pós-natal





apresentam comprometimento motor variado dentro da mesma população. A maioria das crianças com SZC apresentou tetraparesia espástica, havendo apenas um caso com hemiparesia espástica em criança com SZC sem microcefalia. Outras crianças nasceram assintomáticas, apesar da exposição ao vírus.

A avaliação do perfil de desenvolvimento neuropsicomotor dos participantes dos grupos **G3** e **G4** com microcefalia a partir do teste Denver II identificou que 100% dos pacientes apresentam atraso global do desenvolvimento de forma homogênea nos quatro domínios das áreas de desenvolvimento: pessoal-social, motor fino-adaptativo, linguagem e motor grosso. A variação no espectro de comprometimento neuropsicomotor foi discreta entre os pacientes e grupos. Isso permitiu identificar o diagnóstico de encefalopatia crônica não progressiva com base no atraso global do desenvolvimento na população com SZC e microcefalia.

A avaliação do perfil de desenvolvimento neuropsicomotor do grupo **G1**, cujas mães foram confirmadas com exame positivo para ZIKV durante a gestação, utilizando o teste Denver II identificou que todas as crianças com SZC e microcefalia apresentaram atraso global do desenvolvimento. Neste último grupo, 11 (42,3%) crianças não apresentaram atraso no neurodesenvolvimento, sendo sete (63,6%) delas não sindrômicas; duas (18,2%) com microcefalia ao nascer, mas que evoluíram com normalização do PC; e duas (18,2%) portadoras de SZC sem microcefalia. Já o atraso no domínio do desenvolvimento da socialização foi observado em quatro (15,4%) crian-

ças com atraso nos domínios pessoal-social e motor fino-adaptativo; duas (7,7%) com atraso apenas no domínio pessoal-social; e uma (3,9%) com atraso nos domínios pessoal-social e de linguagem.

Entre as crianças do grupo **G1**, as assintomáticas foram avaliadas com o teste Denver II pela neuropediatria e com teste SON-R pela neuropsicologia, apresentando cognição dentro do esperado para a idade e dentro da faixa indicativa de desenvolvimento típico (valores entre abaixo da média e acima da média). A partir da interpretação das avaliações do teste Denver II, verificou-se que 67% das crianças avaliadas nesse grupo tiveram desenvolvimento infantil normal, sem atraso em nenhum dos quatro domínios, enquanto as demais (33%) tiveram algum tipo de atraso no domínio pessoal-social, área de desenvolvimento que compreende aspectos da socialização, e/ou atraso no domínio motor fino-adaptativo, área de desenvolvimento de coordenação olho/mão. Não foi observado atraso global do desenvolvimento nessas crianças do grupo **G1** que não apresentavam microcefalia e que também foram avaliadas pelo teste SON-R.

A aplicação dessas avaliações não é um preditor definitivo, mas pode demonstrar de forma complementar outros aspectos do desenvolvimento. Como exemplo, o teste SON-R não abrange a avaliação da linguagem verbal, mas sim da linguagem não verbal.

A **Tabela 2** apresenta os dados dos pacientes que foram submetidos ao teste Denver II e ao teste SON-R na população assintomática do grupo comprovadamente exposto (**G1**).





**Tabela 2.** Perfil de saúde e desenvolvimento cognitivo da população assintomática do grupo G1, avaliada com os testes Denver II e SON-R.

Paciente	Sexo	Idade em meses	Teste Denver II	Teste SON-R	IG no exantema	Estudo radiológico do crânio	Avaliação oftalmológica	Avaliação auditiva (BERA)	Reabilitação multidisciplinar
1	F	41 meses	Normal	QI: 98, médio	3º trimestre	RM do crânio normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
2	F	46 meses	Normal	QI: 115, Acima da Média	3º trimestre	RM do crânio normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
3	M	37 meses	Normal	QI: 106, médio	2º trimestre	RM do crânio normal	Normal	Normal	Sim
4	M	30 meses	Atraso pessoal-social	QI: 81, abaixo da média	2º trimestre	RM do crânio: focos de hipersinal nas sequências ponderadas em T2, localizados na substância branca periventricular parietal posterior com espaços perivasculares proeminentes, de aspecto inespecífico. Ventriculos laterais amplos.	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
5	M	39 meses	Normal	QI: 112, acima da média	2º trimestre	Tomografia do crânio: normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
6	M	32 meses	Atraso pessoal-social e Motor fino adaptativo	QI: 100, médio	2º trimestre	RM do crânio: focos de hipersinal em T2 na substância branca periventricular nas zonas fronteirças, de aspecto inespecífico para a idade. O aspecto pode corresponder a zonas de mielinização terminal, sendo necessário avaliar em controle evolutivo futuro. Novo RM sugeriu sequela de processo inflamatório/infeccioso desmielinizante.	Normal	Normal	Pestalozzi
7	F	34 meses	Normal	QI: 96, médio	2º trimestre	RM de crânio: normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
8	F	43 meses	Normal	QI: 113, acima da média	2º trimestre	Tomografia do crânio: normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
9	F	49 meses	Normal	QI: 117, acima da média	3º trimestre	RM de crânio: normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
10	M	44 meses	Atraso pessoal-social e motor fino adaptativo	QI: 116, acima da média	3º trimestre	Não realizado	Normal	Normal (via óssea OD) - paciente com microtia à direita	Não se aplica, exame normal



11	M	40 meses	Normal	QI: 95, médio	2º trimestre	Tomografia do crânio: normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
12	M	30 meses	Atraso na linguagem	QI: 83, abaixo da média	1º trimestre	RM de crânio: normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal

**QI:** Quociente de Inteligência; **IG:** Idade Gestacional; **RM:** Ressonância Magnética; **OD:** Orelha Direita..

## 4. DISCUSSÃO

A epidemia do ZIKV, ocorrida no período entre 2015 e 2017, proporcionou uma gama de estudos para avaliar a longo prazo o perfil de neurodesenvolvimento infantil a partir do exame físico, neurológico e de testes ou escalas. Diversos estudos abordaram populações e grupos semelhantes ao foco deste estudo, conforme relatos de pesquisas publicados. Entretanto, a utilização da escala Bayley III em estudos transversais ou retrospectivos com crianças menores de dois anos de idade foi predominante, como observado nas pesquisas de Cranston, Einspieler e Nielsen-Saines<sup>10,13,14</sup>.

A escala Bayley III pode ser aplicada até a idade máxima de 42 meses e avalia os domínios linguísticos, motores e cognitivo<sup>15</sup>. Entretanto, sua utilização não fornece uma quantificação precisa da capacidade cognitiva global, uma vez que não gera um valor de Quociente Intelectual (QI) ao final da avaliação. Em um estudo com 42 crianças entre 24 e 40 meses de idade conduzido por Ticona e colaboradores<sup>16</sup>, foram identificadas inadequações nessa escala para tal faixa etária, pois requer ferramentas ou materiais extensos para sua aplicação e não revela diferenças significativas à medida que as crianças crescem, quando comparadas aos grupos de referência.

Este estudo traz dados descritivos com metodologia longitudinal, correlacionando crianças comprovadamente expostas e provavelmente expostas ao ZIKV em todos os trimestres da gestação, com idade entre 24 e 48 meses, e avaliadas por teste Denver

II, que identifica o neurodesenvolvimento de crianças até os seis anos de idade. Além disso, avaliou o perfil de inteligência fluida não verbal através da geração de QI de uma amostra da população estudada, utilizando o instrumento de avaliação SON-R. O QI é uma ferramenta que expressa a capacidade cognitiva global e mostrou-se com resultados dentro do esperado, apresentando um desenvolvimento típico.

Acreditava-se, inicialmente, que a exposição somente na primeira metade da gestação era responsável por alterações no neonato e lactente, mas já está evidente que a exposição em qualquer trimestre gestacional pode acarretar comprometimento neurológico na infância, desde interferir na cognição e alterar o comportamento até levar ao desenvolvimento da SZC<sup>17</sup>, sendo mais grave quando a infecção na gestação ocorre no primeiro trimestre até o início do segundo, estando relacionada à microcefalia grave e, conseqüentemente, a um catastrófico atraso global do desenvolvimento, ocasionando um comprometimento neurológico mais grave, como observado neste estudo em 66,7% das crianças avaliadas.

Corroborar tal avaliação outro resultado desta pesquisa, que foi a ausência de dano neurológico em crianças expostas ao ZIKV mais tardiamente, não havendo atrasos no neurodesenvolvimento na maioria das crianças cujas mães tiveram exantema durante o segundo e terceiro trimestres de gestação. Observa-se que o impacto no desenvolvimento é inversamente proporcional à infecção, sendo



que quanto mais tardio o exantema na gestação menor o impacto no atraso do neurodesenvolvimento. Soares de Souza<sup>18</sup> explica que a infecção numa fase gestacional mais tardia interfere menos no crescimento cerebral e, por isso, há menor repercussão neurológica.

Apesar do tamanho amostral pequeno, os resultados são consistentes com outros estudos. Cranston e colaboradores<sup>13</sup> avaliaram 219 crianças expostas ao ZIKV antes do nascimento e constataram significativa associação entre infecção por ZIKV no primeiro trimestre de gestação e microcefalia. Gerzson<sup>17</sup>, em sua avaliação com 37 crianças, sendo 17 crianças expostas ao ZIKV, não identificou diferenças significativas no desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor de crianças expostas sem microcefalia após os 18 meses de vida, comparado com crianças que tenham desenvolvimento típico com mesma idade. O estudo de Aizawa e colaboradores<sup>19</sup> com 31 crianças sem microcefalia expostas à infecção pré-natal pelo ZIKV observou o mesmo padrão de comprometimento no desenvolvimento, em que mais de 90% das crianças apresentaram um resultado de desenvolvimento neurológico predominantemente normal no terceiro ano de vida. Já Aguiar<sup>20</sup> analisou 87 crianças com SZC, constatando que 77% tiveram microcefalia ao nascer com comprometimento grave do desenvolvimento e 67,8% das mães tiveram exantema no primeiro trimestre, reforçando a gravidade da infecção por ZIKV no início da gravidez.

Aspectos influenciadores do desenvolvimento infantil são muito importantes na avaliação da faixa etária estudada, pois a criança, ao ser exposta a diferentes fatores positivos e ao universo tecnológico, apresenta um efeito cumulativo para o desenvolvimento<sup>21</sup>, e como resultado há a disponibilidade de novos horizontes na aprendizagem para a formação intelectual, social e física da criança<sup>22,23</sup>.

No estudo de Rua<sup>24</sup>, que precedeu a presente pesquisa e acompanhou a mesma população de estudo na faixa etária de 0 a 24 meses de idade, ficou evidente a cronicidade do quadro clínico de atraso global do desenvolvimento e do comprometimento neurológico, mas com variação discreta no espectro de comprometimento neuropsicomotor entre os pacientes e grupos. Esse espectro do fenótipo da SZC já havia sido determinado em outros estudos<sup>9,13,25,26</sup>. Além disso, foram identificadas nesta pesquisa alterações muito semelhantes às dos casos estudados, incluindo o amplo espectro de fenótipos neurológicos, como hipertonia, clônus, hiperreflexia, movimentos anormais, espasticidade, contraturas, convulsões e dificuldade cognitiva, conforme descrito no estudo de Gerzson<sup>17</sup>.

A utilização dos testes Denver II e SON-R indicou que crianças com SZC e microcefalia, mesmo após completarem dois anos de idade, continuaram a apresentar atraso global do desenvolvimento, principalmente no aspecto motor, caracterizando um perfil de encefalopatia crônica não progressiva. Quando avaliados os casos com exposição comprovada ao ZIKV e ausência de SZC, o perfil cognitivo mostrou um padrão de normalidade semelhante ao de crianças não expostas ao ZIKV e sem microcefalia. No entanto, quando ocorre atraso em dois domínios do desenvolvimento infantil, sugere-se um possível impacto no desempenho funcional e acadêmico dessas crianças ao longo de seu desenvolvimento.

A atual pesquisa proporcionou a identificação de três diferentes tipos de microcefalia: microcefalia ao nascimento; microcefalia pós-natal e a microcefalia ao nascimento com normalização do PC. A evolução do desenvolvimento dos casos de microcefalia pós-natal e microcefalia ao nascer resulta em comprometimento neurológico semelhante com o passar da idade, e é



mantida a dificuldade cognitiva associada ao atraso global do desenvolvimento, desfechos também encontrados no estudo de Cavalcante e colaboradores<sup>27</sup>, que estudou grupo de população com características similares.

Algumas pesquisas, como a de Waldorf e colaboradores<sup>28</sup>, reforçam a importância do seguimento de crianças expostas ao ZIKV que não apresentaram microcefalia até os seis anos de idade. Gerzson<sup>17</sup> orienta seguimento a longo prazo desses casos com equipe multiprofissional, a fim de observar eventuais prejuízos que possam aparecer no futuro. Marbán-Castro e colaboradores<sup>29</sup> evidenciaram que o acompanhamento do desenvolvimento deve acontecer até a fase de adolescência, pois fatores nutricionais ou socioeconômicos também podem influenciar no desenvolvimento neuropsicomotor.

As limitações do estudo foram relacionadas à disponibilidade e à difícil coleta de dados com reduzido número de participantes, pois são pacientes advindos da continuação de estudo anterior, que passaram pela dificuldade da avaliação durante a pandemia de COVID-19, em que a circulação no HUAP-UFF ficou restrita e provocou perdas importantes de seguimento e baixa adesão. Todas essas limitações inviabilizaram as análises estatísticas comparativas dos resultados, permitindo somente os descritivos percentuais.

Destaca-se a importância de futuros estudos com maior tamanho amostral e que perpetuem o acompanhamento a longo prazo para pontuar outros sinais, outros sintomas clínicos que porventura apareçam nessa população estudada, principalmente nas crianças assintomáticas.

#### **4. CONCLUSÃO**

Observou-se que o atraso no perfil de desenvolvimento neuropsicomotor está correlacionado com o momento de ocorrên-

cia do sinal clínico, o exantema materno na gestação, sendo mais grave quando ocorre no primeiro trimestre de gestação, como já descrito na literatura. A gravidade do comprometimento neurológico depende de se a criança possui SZC e microcefalia.

Os resultados reforçam a literatura atual ao mostrar que, ao observar e avaliar pacientes não microcefálicos, constatou-se que o perfil cognitivo está de acordo com o esperado para a idade, e a maioria das crianças também apresentou um perfil de neurodesenvolvimento normal. No entanto, observou-se atraso em alguns domínios do desenvolvimento infantil ao usar o teste Denver II. Portanto, é crucial manter o acompanhamento clínico de crianças expostas ao ZIKV na pré-escola, mesmo aquelas assintomáticas.

O diagnóstico precoce já nos primeiros anos de vida é essencial para a conscientização do cuidado a essas crianças expostas ao ZIKV na gestação, principalmente junto às expectativas das famílias quanto ao início dos tratamentos em instituições de saúde e de reabilitação multidisciplinar, a fim de alcançar ganhos de desenvolvimento para essas crianças.

#### **REFERÊNCIAS**

1. Rosa-Fernandes L, Bedrat A, dos Santos MLB, Pinto AMV, Lucena E, Silva TP, et al. Global RNAseq of ocular cells reveals gene dysregulation in both asymptomatic and with Congenital Zika Syndrome infants exposed prenatally to Zika vírus. *Exp Cell Res.* 2022 May;414(2):113086 [cited 2022 Nov 15]. Available from: doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113086. PMID: 35283101.
2. Grischott F, Puhon M, Hatz C, Schlagenhaut P. Non-vector-borne transmission of Zika vírus: a systematic review. *Travel Med Infect Dis.* [Internet]. 2016 Jul;14(4):313–



30 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27425793/> doi:10.1016/j.tmaid.2016.07.002. PMID: 27425793

3. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Vírus associated with microcephaly. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Mar 10;374(10):951–8. [cited 2022 Nov 15] Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600651> doi:10.1056/NEJMoa1600651

4. Ministério da Saúde (BR). Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da emergência de saúde pública de importância nacional. [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 15]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes\\_integradas\\_vigilancia\\_atencao\\_em%20emergencia\\_saude\\_publica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_em%20emergencia_saude_publica.pdf).

5. World Health Organization. WHO Statement. Fifth Meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005): regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika vírus [Internet]. 2016 [cited 2024 Jan 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-fifth-ec/en>

6. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB da, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics* [Internet]. 2017 Mar 1;171(3):288. [cited 2022 Nov 15] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2579543> doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3982 x

7. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde declara fim da Emergência Nacional para Zika e Microcefalia. [Internet]. 2017

[cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://rededengue.fiocruz.br/noticias/580-ministerio-da-saude-declara-fim-%20da-emergencia-nacional-para-zika-e-microcefalia>.

8. Snyder RE, Boone CE, Cardoso CAA, Aguiar-Alves F, Neves FPG, Riley LW. Zika: A scourge in urban slums. Wunder E, editor. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2017 Mar 23;11(3):e0005287 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363799/> doi:10.1371/journal.pntd.0005287. PMID: 28333922; PMCID: PMC5363799.

9. França T, Medeiros W, Souza N, Longo E, Pereira S, França T, et al. Growth and development of children with microcephaly associated with congenital Zika Vírus Syndrome in Brazil. *Int J Environ Res and Public Health*. 2018 Sep 13;15(9):1990. [cited 2022 Nov 15]. Available from: doi: 10.3390/ijerph15091990.

10. Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Vasconcelos Z, Gabaglia CR, Damasceno L, et al. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nature Med* [Internet]. 2019 Aug 1;25(8):1213–7. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0496-1> doi: 10.1038/s41591-019-0496-1.

11. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnik B. Denver II: teste de triagem do desenvolvimento. Adaptação brasileira Ana Llonch Sabatés. Hogrefe; 2018.

12. Meisels SJ, Wasik BA. Who should be served? Identifying children in need of early intervention. *Handbook of early childhood intervention*. 1990. p 605-632.



13. Cranston JS, Tiene SF, Nielsen-Saines K, Vasconcelos Z, Pone MV, Pone S, et al. Association between antenatal exposure to Zika Vírus and anatomical and neurodevelopmental abnormalities in children. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2024 Jan 25];3(7):e209303. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2767943> doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9303
14. Einspieler C, Utsch F, Brasil P, Panvequio Aizawa CY, Peyton C, Hydee Hasue R, et al. Association of infants exposed to prenatal Zika Vírus infection with their clinical, neurologic, and developmental status evaluated via the general movement assessment tool. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Jan 18 [cited 2024 Jan 6];2(1):e187235–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2720922> doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7235
15. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development: technical manual. 3rd ed. Bloomington, Mn: Pearson; 2006.
16. Ticona JPA, Nery N, Doss-Gollin S, Gambrah C, Lessa M, Rastely-Júnior V, et al. Heterogeneous development of children with Congenital Zika Syndrome-associated microcephaly. *PloS One* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 30];16(9):e0256444. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34525107/>
17. Gerzson LR, de Almeida CS, Silva JH da, Feitosa MMA, de Oliveira LN, Schuler-Faccini L. Neurodevelopment of nonmicrocephalic children, after 18 months of life, exposed prenatally to Zika Vírus. *J Child Neurol*. 2019 Dec 26;35(4):278–82. [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31878830/>
18. Soares de Souza, A, Dias CM, Del F, Carolina A, Estofolete CF, Oliani AH, et al. Fetal infection by Zika Vírus in the third trimester: report of 2 cases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep 6 [cited 2022 Nov 10];63(12):1622–5. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/63/12/1622/2645588>
19. Aizawa CYP, Caron DMR, Souza CB, Kozima PFA, Damasceno L, Einspieler C, et al. Neurodevelopment in the third year of life in children with antenatal ZIKV-exposure. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2021 Apr 23 [cited 2024 Jan 10];55:15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8032323/>
20. Aguiar EB, Pone SM, Gomes Junior SC dos S, Soares FVM, Zin AA, Vasconcelos ZFM, et al. Anthropometric parameters of children with Congenital Zika Vírus exposure in the first three years of life. *Víruses* [Internet]. 2022 Apr 23 [cited 2024 Jan 12];14(5):876. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35632618/>
21. Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, Black MM, Nelson CA, Huffman SL, et al. Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *The Lancet* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Jan 12];378(9799):1325–38. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60555-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60555-2/fulltext)
22. Zago JT de C, Pinto PAF, Leite HR, Santos JN, Morais RL de S. Associação entre o desenvolvimento neuropsicomotor e fatores de risco biológico e ambientais em crianças na primeira infância. *Rev CEFAC* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 21];320–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-896467>



23. Müller AB, Pufal EC, Bandeira PFR, Valentini NC. Motor development in the hospitalized infant and its biological and environmental characteristics. *Clin Biomed Res* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 24];38(1). Available in: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/75638>
24. Rua EC, Artimos S, Artimos R, Antonio L, Cristina T, Cardoso A, et al. Two-year follow-up of children with congenital Zika syndrome: the evolution of clinical patterns. *Eur J Pediatr*. 2021 Oct 18;181(3):991–9. [cited 2022 Nov 20] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661750/>
25. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*. 2016 Aug;388(10047):891–7. [cited 2022 Nov 20] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27372398/>
26. Van der Linden H, Carvalho MD, van der Linden V, Lacerda KM, Pessoa A, Carneiro ML, et al. Epilepsy profile in infants with Congenital Zika Virus infection. *New Engl J Med*. 2018 Aug 30;379(9):891–2. [cited 2022 Nov 20] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30157396/>
27. Cavalcante TB, Ribeiro MRC, Souza PS, Costa EPF, Alves MTSSB, Simões VMF, et al. Congenital Zika syndrome: growth, clinical, and motor development outcomes up to 36 months of age and differences according to microcephaly at birth. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 Apr 1;105:399–408. [cited 2022 Nov 20] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221001582>
28. Waldorf KMA, Nelson BR, Stenkel-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. *Nature Med*. 2018 Feb 5;24(3):368–74. [cited 2022 Nov 15] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5839998/>
29. Marbán-Castro E, Vazquez GLJ, Pantaja PE, Casellas A, Maxwell L, Mulkey SB, et al. Neurodevelopment in normocephalic children exposed to Zika Virus in utero with observable defects at birth: a systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jan 15];19(12):7319. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/12/7319>



Saúde Naval®

# Jonas

chega para a consulta,  
mas não lembra  
direito alguns dados?



Disponível na  
App Store



Disponível na  
Google Play