

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

O DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR DE  
BEBÊS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO VÍRUS  
ZIKA NOS PRIMEIROS 24 MESES DE VIDA

TESE DE DOUTORADO

LAIS RODRIGUES GERZSON

Porto Alegre, Brasil

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE  
DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

O DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR DE BEBÊS COM  
EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO VÍRUS ZIKA NOS PRIMEIROS 24  
MESES DE VIDA

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lavínia Schüler Faccini**  
**Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carla Skilhan de Almeida**

LAÍS RODRIGUES GERZSON

“A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.”

Porto Alegre, Brasil

2021

#### CIP - Catalogação na Publicação

GERZSON, Lais Rodrigues

O DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR DE BEBÊS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO VÍRUS ZIKA NOS PRIMEIROS 24 MESES DE VIDA / Lais Rodrigues GERZSON. -- 2021. 298 f.

Orientadora: Lavinia Schüler Faccini.

Coorientador: Carla Skilhan de Almeida.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. ZIKV. 2. Síndrome congênita por vírus Zika. 3. Desenvolvimento infantil. 4. Fisioterapia. 5. Brasil. I. Faccini, Lavinia Schüler, orient. II. Almeida, Carla Skilhan de, coorient. III. Título.

**LAÍS RODRIGUES GERZSON**

**O DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR DE BEBÊS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO VÍRUS ZIKA NOS PRIMEIROS 24 MESES DE VIDA**

TESE DE DOUTORADO apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

**Porto Alegre, 28 de janeiro de 2021.**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese intitulada “O desenvolvimento neuropsicomotor de bebês com exposição pré-natal ao vírus Zika nos primeiros 24 meses de vida”, elaborada por Laís Rodrigues Gerzson, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente.

Comissão Examinadora:

---

Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo (UFRGS/PPGSCA)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Teresa Vieira Sanseverino (UFRGS/PPGBM)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Kennea Martins Almeida Ayupe (UnB)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lavínia Schüler Faccini (UFRGS) - Orientadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carla Skilhan de Almeida (UFRGS) – Coorientadora



## DEDICATÓRIA

**Com amor, aos familiares e crianças** que participaram deste estudo.

*“Se a **criança** não receber a devida atenção, em geral, quando adulta, tem dificuldade de amar seus semelhantes”.*

Dalai Lama





## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Lavínia Schüler Faccini**, e à Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Carla Skilhan de Almeida**, pela oportunidade de realizar este estudo na cidade de Tangará da Serra, no Mato Grosso. Grata pelo incentivo, pelo encorajamento, pelos eternos ensinamentos e inestimável confiança. *“The future rewards The future rewards those who press on. I don't have time to feel sorry for myself. I don't have time to complain. I'm going to press on (Barack Obama)”*.

À **CAPES**, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela assistência financeira.

Ao **Ministério da Saúde**, pela contribuição financeira para nossa pesquisa.

Ao **Programa de Pós-Graduação Saúde da Criança e do Adolescente** e em especial à sua atual coordenadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Elsa Regina Justo Giugliani**.

À **secretária, Nicole de Carvalho Barros**, pela eficiência, pela dedicação e pelo profissionalismo nas questões administrativas durante a trajetória.

À **Juliana Herrero da Silva** e à **Michelle Mirttes Albuquerque Feitosa**, pela cooperação, gentileza e entrega durante a realização da nossa pesquisa.

Aos meus padrinhos, **Sonia Rissetti, Sérgio Rissetti, Daltro Brutti, Julia Brutti (in memorian) e Gislaine Dalfollo**, por estarem sempre vibrando e apoiando minha jornada.

Aos **meus pais**, presença revigorante e segura ao longo da minha vida, pela formação da minha índole, pela perseverança na busca constante dos meus objetivos e por fazerem da minha vida uma experiência inesquecível. Obrigada por priorizarem a minha formação investindo em conhecimento!

A toda a equipe de **Profissionais que estiveram imersos na pesquisa em Tangará da Serra**, por acompanharem minha caminhada durante estes dois anos.

À **Ceres Andreia Oliveira**, pela inestimável contribuição na análise dos dados.

À **Kelly Guasso**, pelo seu conhecimento na Língua Portuguesa e formatações.

À **Maíra Regina Zottele**, pela colaboração com a Língua Inglesa.

Aos **pacientes** e às **suas famílias**, por propiciarem a coleta dos dados para esta pesquisa.

Aos meus **pacientes**, pois eles dão o sentido da minha existência.

A todos os **amigos**, por serem ouvintes nos momentos árdusos.

A **todas as pessoas** que, de alguma forma, envolveram-se neste projeto.

À **banca examinadora**, pela disponibilidade e atenção.

Acima de tudo, a *Deus*, por ser o meu refúgio e a minha fortaleza. “Deus nunca disse que a jornada seria fácil, mas Ele disse que a chegada valeria a pena (Max Lucado).”

## **EPÍGRAFE**

*“Uma criança, um professor, um livro e um lápis podem mudar o mundo”.*

(Malala Yousafzai)



## RESUMO

**Introdução:** O vírus Zika (ZIKV) é uma das causas para o nascimento de crianças com microcefalia e danos cerebrais graves. Assim, é muito importante a investigação de como se dá o crescimento e o desenvolvimento dessas crianças expostas ao vírus, bem como os fatores modificadores. **Objetivos:** Avaliar o desenvolvimento motor grosso em crianças expostas ao ZIKV sem microcefalia, aos 12 e 18 meses de vida, em comparação com bebês não expostos; avaliar o desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor de crianças sem microcefalia, nascidas de mães com infecção pelo ZIKV durante a gravidez, após 18 meses de vida; avaliar o desenvolvimento motor de crianças expostas ao ZIKV com microcefalia baseado no modelo biopsicossocial da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF). **Métodos:** Estudo observacional, quantitativo e analítico. O desenvolvimento infantil foi avaliado utilizando-se a *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS), *Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3<sup>rd</sup> ed* (BSITD-III) e a *Gross Motor Function Measure* (GMFM - 66). Para classificar o perfil socioeconômico familiar e garantir a homogeneização da amostra, foi aplicado um questionário sociodemográfico. Foram calculadas frequências absolutas (n) e relativas (%) para variáveis qualitativas, e por média e desvio padrão para variáveis quantitativas, em caso de distribuição simétrica. Em distribuição assimétrica, foi considerada a adequação da mediana e da amplitude interquartilica. O teste de *Shapiro – Wilk* foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Para a comparação entre as médias, foi efetuada a Análise de Variância (ANOVA) de uma via complementada por *Tukey*. Em caso de assimetria, o teste de *Kruskal-Wallis* complementado por *Dunn* foi utilizado. Na comparação de proporções, foram executados os testes qui-quadrado de *Pearson* ou *exato de Fisher*, complementados pela análise dos resíduos ajustados. Para controle de fatores confundidores, a análise multivariada de regressão linear foi utilizada para os desfechos quantitativos e a *regressão de Poisson* empregada para os desfechos qualitativos. **Resultados:** Na primeira análise, participaram 31 crianças expostas ao ZIKV, desse total, 15 do grupo exposto não eram microcefálicas (ZIKVG) e 16 eram do grupo não-exposto (GC). A avaliação do desenvolvimento motor das crianças (AIMS) foi semelhante nos dois grupos, a maioria dentro do desenvolvimento típico esperado para a idade cronológica. Na segunda análise, considerando a escala da BSITD-III, participaram 37 crianças com idade entre 18 e 29 meses (17 ZIKVG; 20 GC). Na terceira análise, três crianças expostas ao ZIKV com microcefalia tiveram seu desenvolvimento motor avaliado de acordo com o modelo biopsicossocial segundo a CIF. Os dados para essas crianças mostram que, na fase de pré-orientação, com aproximadamente um ano de idade, elas tiveram apoio familiar adequado e foram monitoradas semanalmente quanto à estimulação neuromotora, apresentando "Estrutura Corporal" e "Função Corporal" semelhantes. **Conclusões:** As crianças expostas ao ZIKV não microcefálicas não apresentaram diferenças significativas com o GC. A pesquisa também confirma que a família desempenha um papel importante na implementação de diretrizes dadas por equipes interdisciplinares baseadas no modelo biopsicossocial da CIF. As mudanças no ambiente podem proporcionar melhorias que, portanto, são diferenciadoras no cuidado infantil.

**Descritores:** ZIKV. Síndrome Congênita por Vírus Zika. Desenvolvimento infantil. Fisioterapia. Brasil.



## ABSTRACT

**Introduction:** The Zika virus (ZIKV) is one of the causes for the birth of children with microcephaly and severe brain damage. Thus, it is very important to investigate the growth and development of these children exposed to the virus, as well as the modifying factors. **Objectives:** To evaluate gross motor development in children exposed to ZIKV without microcephaly, at 12 and 18 months of age, in comparison with unexposed babies; evaluate the cognitive, language and motor development of children without microcephaly, born to mothers with ZIKV infection during pregnancy, after 18 months of life; evaluate the motor development of children exposed to ZIKV with microcephaly based on the biopsychosocial model of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). **Methods:** Observational, quantitative and analytical study. Child development was assessed using the Alberta Infant Motor Scale (AIMS), Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd ed (BSITD-III) and the Gross Motor Function Measure (GMFM - 66). To classify the family's socioeconomic profile and ensure homogenization of the sample, a sociodemographic questionnaire was applied. Absolute (n) and relative (%) frequencies were calculated for qualitative variables, and by mean and standard deviation for quantitative variables, in case of symmetric distribution. In an asymmetric distribution, the adequacy of the median and interquartile range was considered. The Shapiro - Wilk test was used to verify the normality of the data. For the comparison between the averages, Analysis of Variance (ANOVA) of a unit complemented by Tukey was performed. In case of asymmetry, the Kruskal-Wallis test complemented by Dunn was used. In the comparison of proportions, Pearson's chi-square or Fisher's exact tests were performed, complemented by the analysis of adjusted residuals. To control confounding factors, multivariate analysis of linear regression was used for quantitative outcomes and Poisson regression used for qualitative outcomes. **Results:** In the first analysis, 31 children exposed to ZIKV participated. Of this total, 15 from the exposed group were not microcephalic (ZIKVG) and 16 were from the non-exposed group (CG). The assessment of children's motor development (AIMS) was similar in both groups, most within the typical development expected for chronological age. In the second analysis, considering the BSITD-III scale, 37 children aged between 18 and 29 months participated (17 ZIKVG; 20 CG). In the third analysis, three children exposed to ZIKV with microcephaly had their motor development evaluated according to the biopsychosocial model according to the ICF. The data for these children in the pre-orientation phase, according to the ICF precepts, show that at approximately one year of age, all three children had adequate family support and were monitored weekly for neuromotor stimulation, presenting similar "Body Structure" and "Body Function". **Conclusions:** Children exposed to non-microcephalic ZIKV did not show significant differences with the CG. The research also confirms that the family plays an important role in the implementation of guidelines given by the biopsychosocial model of the ICF. Changes in the environment can provide improvements that, therefore, are differentiating in child care.

**Descriptors:** ZIKV. Congenital Zika Virus Syndrome. Child development. Physiotherapy. Brazil.





## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – História do ZIKV.....	26
Figura 2 – Continuação da história do ZIKV .....	30
Figura 3 – ZIKV nas Américas, especialmente no Brasil.....	31
Figura 4 – Sumário cronológico da introdução do ZIKV no Brasil.....	32
Figura 5 – Linha do tempo dos acontecimentos relacionados à emergência de saúde pública de importância nacional por alteração do padrão de ocorrência de microcefalia no Brasil, nos anos de 2015 e 2016 .....	40
Figura 6 – Número de casos prováveis de ZIKV por semana epidemiológica no Brasil, nos anos de 2015 a 2019: (a) 2015-2017; (b) 2017-2018; (c) 2018-2019 ..	44
Figura 7 – Distribuição espacial dos municípios com casos suspeitos de microcefalia notificados até a semana epidemiológica 52, no Brasil, nos anos 2015/2016.....	46
Figura 8 – Distribuição espacial de casos notificados e confirmados de microcefalia e/ou alteração do SNC, no Brasil, até a SE 52/2016.....	47
Figura 9 – Curva epidêmica dos casos de microcefalia notificados e confirmados no Brasil nos anos 2015 - 2016 .....	51
Figura 10 – Distribuição do total de notificações de casos suspeitos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas, segundo classificação final e atenção à saúde, entre as Semanas Epidemiológicas, no Brasil, nos anos 2015-2019.....	57
Figura 11 – Sumário cronológico da ocorrência, investigação até a confirmação da causalidade da microcefalia e ZIKV no Brasil.....	69
Figura 12 – Perfil do crânio de crianças com a SCZ associada à infecção pelo ZIKV.....	70
Figura 13 – Imagens cerebrais de crianças com SCZ associada à infecção pelo ZIKV.....	73
Figura 14 – Reconstrução tridimensional da tomografia do crânio .....	77
Figura 15 – Avaliação do fundo de olho de um menino com um mês de idade.....	79
Figura 16 – Características dos membros de crianças com a SCZ pelo ZIKV .....	89
Figura 17 – As crianças expostas ao Zika no útero podem apresentar anormalidades, nos olhos e no ouvido, reversíveis no desenvolvimento .....	113
Figura 18 – Número de estabelecimentos de saúde que realizaram procedimentos clínicos de estimulação precoce para desenvolvimento neuropsicomotor de crianças pelo SUS, segundo UF e municípios, no Brasil, de 2016 até julho de 2019 .....	126
Figura 19 – Número de procedimentos de estimulação precoce para desenvolvimento neuropsicomotor de crianças no SUS, segundo UF e municípios, no Brasil, de 2016 até julho de 2019 .....	127
Figura 20 – Número total de Centros Especializados em Reabilitação (CER) por Unidade da Federação e número de habilitados em funcionamento, por municípios, no Brasil, desde 2016 até outubro de 2019 .....	128
Figura 21 – Instrumentos que avaliam o desenvolvimento neuropsicomotor .....	144
Figura 22 – Curva epidêmica da febre pelo ZIKV em Tangará da Serra – MT em 2016.....	177



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Relação da idade gestacional com o desenvolvimento do Sistema Nervoso Central .....	98
Quadro 2 – Relação da idade gestacional com os movimentos fetais .....	100
Quadro 3 – Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com Síndrome Congênita do Zika .....	114
Quadro 4 – Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas ao ZIKV no útero sem Síndrome Congênita do Zika .....	129



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência média anual de microcefalia na região Nordeste 2015-2016 .....	50
Tabela 2 – Características dos municípios do estado de Mato Grosso .....	176



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABR	Audiometria de Tronco Encefálico
ACs	Anomalias Congênicas
ADM	Amplitude de Movimento
ADNPM	Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor
AHEMD-IS	<i>Affordances in the Home Environment for Motor</i>
AIMS	<i>Development Alberta Infant Motor Scale</i>
ANOVA	Análise de Variância
APS	Atenção Primária da Saúde
ASQ	<i>Ages and Stages Questionnaires</i>
ASQ:SE	<i>Ages and Stages Social-Emotional Questionnaires</i>
BISQ	<i>Brief Infant Sleep Questionnaire</i>
BSITD-III	<i>Bayley Scales of Infants and Toddler Development – 3rd</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CC	Cartão da Criança
CDAS	<i>Child Development Assessment Scale</i>
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CER	Centros Especializados de Reabilitação
CFCS	Sistema de Classificação da Função de comunicação
CGPNCD	Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue
CIEVS	Centro de Informações Estratégicas de Vigilância e Saúde
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
CIF-CJ-PC	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde para Crianças e Jovens com Paralisia Cerebral
cm	Centímetros
CMV	Citomegalovírus
CNES	Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil
COES	Centro de Operações de Emergência em Saúde
COPM	<i>Canadian Occupational Performance Measure</i>
CSC	Cardeneta de Saúde da Criança
DA	Data da Avaliação
dB nHL	<i>Decibel normal hearing level</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DENV	Vírus da Dengue
DENVER II	Teste de Triagem do Desenvolvimento II
dL	Decilitros
DM	Diferença Mínima
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
DN	Data de nascimento
DNV	Declaração de Nascido Vivo
DP	Desvio Padrão
EAD-1	<i>Escala Abreviada de Desarrollo</i>
EAR	Estratégia de Ação Rápida
ECDC	Centro de Controle de Doenças da União Européia

ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
EDACS	Sistema de Classificação de Comer e Beber
EDCC	Escala do Desenvolvimento do Comportamento da Criança no Primeiro Ano de Vida
EDM	Escala de Desenvolvimento Motor
EEG	Eletroencefalograma
EOA	Emissões Otoacústicas Evocadas
EOAT	Emissões Otoacústicas Transientes
EOAPD	Emissões Otoacústicas por Produtos de Distorção
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
ESPPII	Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional
EUA	Estados Unidos
EUROCAT	<i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i>
FAV	Fundação Altino Ventura
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GAME	<i>Goals Activity Motor Enrichment</i>
GBS	Síndrome de <i>Guillain-Barré</i>
GEI-ESPPII	Grupo Estratégico Interministerial de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e Internacional
g	Gramas
GI	Grupo Interventivo
GMA	<i>Gm Assessment</i>
GMAE	<i>Gross Motor Ability Estimator</i>
GMFCS	Sistema de Classificação da Função Motora Grossa
GMFM	<i>Gross Motor Function Measure</i>
GMs	<i>General Movements</i>
HAB	Habitantes
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HINE	<i>Hammersmith Infant Neurological Exam</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HNNE	<i>Hammersmith Neonatal Neurological Exam</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICBDMS	<i>International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems</i>
IC	Intervalo de Confiança
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IG	Idade Gestacional
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de Massa Corporal
IMG	Idade Motora Geral
IP	Índice de Prematuridade
ITQ	Intervalo Interquartil
LILACS	América Latina e <i>Caribbean Health Sciences</i>
MACS	<i>Manual Ability Classification System</i>
MAI	Avaliação dos Movimentos da Criança
MDI	Índice de Desenvolvimento Mental
mg	Miligramas



ml	Mililitros
MMSS	Membros Superiores
MMII	Membros Inferiores
MOS	<i>Motor Optimality Score</i>
MPOC-20	<i>Measure of Processes of Care</i>
MS	Ministério da Saúde
MSEL	<i>Mullen Scales of Early Learning</i>
n	Número
NBAS	<i>Neonatal Behavioral Assessment Scale</i>
NVs	Nascidos vivos
NOTINDIV	Notificação a Ficha de notificação/Investigação individual
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OPM	Órteses e Próteses Médicas
PACS/PSF	Programas de Agentes Comunitários de Saúde e de Saúde da Família
PC	Perímetro Cefálico
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDMS	<i>Peabody Developmental Motor Scale</i>
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PEDI	Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade
PIG	Pequeno para idade gestacional
PN	Peso ao Nascer
QAS-3	<i>Ages and Stages Questionnaires® - Third Edition</i>
QD	Quociente de desenvolvimento
QMF	Quociente Motor Fino
QMG	Quociente Motor Global
QMT	Quociente Motor Total
RCP	Reflexo Cócleo-palpebral
REM	<i>Rapid eye Moviment</i>
RESP	Registro de Eventos de Saúde Pública
RJ	Rio de Janeiro
RM	Ressonância Magnética
RN	Recém-nascido
RNA	Ácido Ribonucléico
RS	Rio Grande do Sul
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
RTCA	Reflexo Tônico Cervical Assimétrico
RTL	Reflexo Tônico Labiríntico
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase via Transcriptase Reversa RT-PCR
SCZ	Síndrome Congênita do Zika Vírus
SEs	Semanas Epidemiológicas
SGB	Síndrome <i>Guillan-Barré</i>
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações de Nascidos Vivos
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

STORCH	Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples, Sífilis
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TEA	Transtorno do Espectro do Autismo
TIMP	<i>Test of Infant Motor Performance</i>
TORCHS	Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, e vírus Herpes simples
TS	Tangará da Serra
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFs	Unidades Federativas
UNEMAT	Universidade Estadual do Mato Grosso
UTI	Unidades de Terapia Intensiva
WHO	World Health Organization
WIDEA	<i>Warner Initial Developmental Evaluation of Adaptive and Functional Skills</i>
WMs	<i>Writhing Movements</i>
ZIKV	Vírus Zika

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
≤	Menor ou igual
<	Menor
>	Maior
=	Igual



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	24
2.1 ZIKA VÍRUS .....	24
<b>2.1.1 Definição</b> .....	24
<b>2.1.2 Histórico</b> .....	25
<b>2.1.3 Etiologia</b> .....	33
<b>2.1.4 Patogênese</b> .....	35
<b>2.1.5 Epidemiologia</b> .....	36
2.1.5.1 Epidemiologia do ZIKV no Brasil .....	41
2.1.5.2 Epidemiologia da microcefalia no Brasil .....	45
<b>2.1.6 Transmissão</b> .....	58
2.1.6.1 Transmissão vetorial .....	58
2.1.6.2 Transmissão sexual .....	59
2.1.6.3 Transmissão parenteral .....	60
2.1.6.4 Transmissão ocupacional .....	60
2.1.6.5 Transmissão vertical .....	61
2.1.6.6 Outras vias de transmissão .....	61
<b>2.1.7 Manifestações clínicas</b> .....	62
2.1.7.1 Manifestações neurológicas em adultos .....	62
2.1.7.2 Microcefalia .....	63
2.1.7.2.1 <i>Definição</i> .....	63
2.1.7.2.2 <i>Relação causal entre o ZIKV e a microcefalia</i> .....	65
2.1.7.2.3 <i>Síndrome da infecção congênita por ZIKV</i> .....	69
2.1.7.2.4 <i>Alterações neurológicas</i> .....	71
2.1.7.3 Alterações de neuroimagem .....	72
2.1.7.4 Alterações oculares .....	78
2.1.7.5 Alterações auditivas .....	82
2.1.7.6 Alterações articulares .....	87
2.1.7.7 Epilepsia e sono .....	90
2.1.7.8 Outras manifestações clínicas .....	92
2.1.7.9 Alterações em crianças não microcefálicas expostas ao ZIKV .....	93
2.2 DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR .....	96
<b>2.2.1 Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças típicas</b> .....	96
2.2.1.1 Desenvolvimento neuropsicomotor do neonato .....	101
2.2.1.2 Desenvolvimento neuropsicomotor no primeiro trimestre .....	103
2.2.1.3 Desenvolvimento neuropsicomotor no segundo trimestre .....	107
2.2.1.4 Desenvolvimento neuropsicomotor no terceiro trimestre .....	108
2.2.1.5 Desenvolvimento neuropsicomotor no quarto trimestre .....	110
2.2.1.6 Desenvolvimento neuropsicomotor entre 12 e 24 meses .....	111
<b>2.2.2 Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com Síndrome Congênita do Zika</b> .....	113
2.3 ASPECTOS INFLUENCIADORES DO DESENVOLVIMENTO .....	134
<b>2.3.1 Aspectos ambientais</b> .....	136
<b>2.3.2 Aspectos biológicos</b> .....	139
<b>2.3.3 Aspectos da tarefa</b> .....	140
2.4 INSTRUMENTOS AVALIATIVOS DO DESENVOLVIMENTO .....	142
<b>2.4.1 Avaliações do desenvolvimento motor e neuropsicomotor</b> .....	146
2.4.1.1 Desenvolvimento motor .....	146
2.4.1.2 Desenvolvimento neuropsicomotor .....	152

2.4.2 Monitoramento das disfunções neurológicas.....	160
2.4.3 Monitoramento no Brasil.....	166
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	172
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	173
4.1 OBJETIVO GERAL.....	173
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	173
<b>5 HIPÓTESE DE TRABALHO</b> .....	174
<b>6 METODOLOGIA</b> .....	175
6.1 DELINEAMENTO.....	175
6.2 LOCAL DO ESTUDO.....	175
6.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO .....	177
6.4 AMOSTRA .....	178
6.4.1 Critérios de inclusão .....	178
6.4.2 Critérios de exclusão.....	178
6.4.3 Tamanho e caracterização da amostra .....	179
6.5 VARIÁVEIS.....	179
6.5.1 Variável preditora.....	179
6.5.2 Desfecho.....	180
6.6 INSTRUMENTO.....	180
6.6.1 Tipos e elaboração .....	180
6.6.2 Equipamentos e materiais .....	185
6.6.3 Aplicação .....	185
6.6.4 Análises estatísticas.....	191
6.6.5 Considerações éticas .....	192
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	194
<b>7 ARTIGOS</b> .....	229
7.1 ARTIGO 1 .....	229
7.2 ARTIGO 2 .....	240
7.3 ARTIGO 3.....	257
<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	269
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	273
<b>APÊNDICES</b> .....	275
<b>APÊNDICE I – QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO</b> .....	275
<b>APÊNDICE II – DADOS CLÍNICOS DO BEBÊ</b> .....	278
<b>APÊNDICE III – ROTEIRO PARA A FILMAGEM DA AIMS</b> .....	281
<b>APÊNDICE IV – ROTEIRO DE AVALIAÇÃO DA AIMS</b> .....	284
<b>APÊNDICE V – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> <b>- CASOS</b> .....	285
<b>APÊNDICE VI – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO -</b> <b>CONTROLES</b> .....	287
<b>ANEXOS</b> .....	289
<b>ANEXO I – ALBERTA INFANT MOTOR SCALE (AIMS)</b> .....	289
<b>ANEXO II – GRÁFICO DE PERCENTIL DA AIMS</b> .....	290
<b>ANEXO III – BAYLEY SCALES OF INFANTS AND TODDLER</b> <b>DEVELOPMENT – 3<sup>rd</sup> EDITION</b> .....	291
<b>ANEXO IV – GROSS MOTOR FUNCTION MEASURE – GMFM</b> .....	292
<b>ANEXO V – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA</b> .....	293
<b>ANEXO VI – APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIÊNCIA DO HCPA</b> .....	298

## 1 INTRODUÇÃO

Um surto do Vírus Zika (ZIKV) e um aumento demasiado de recém-nascidos (RNs) microcefálicos foram identificados no Brasil, no fim do ano de 2015, quando se constatou a associação causal entre a microcefalia congênita e a exposição ao ZIKV na gestação. Houve também um aumento no número de casos de Síndrome de *Guillain-Barré* (GBS) (SANTOS *et al.*, 2018; PASTRANA *et al.*, 2019; TRIGUEIRO *et al.*, 2019; COUNOTTE *et al.*, 2019; SHARMA *et al.*, 2020; HONEIN *et al.*, 2020). Dentre as formas de transmissão, aquela da gestante para o seu bebê é a mais preocupante, pois o vírus tem um efeito teratogênico e pode atravessar a placenta em qualquer trimestre gestacional. As células progenitoras neurais são o alvo principal do ZIKV, o que explica a extensão das alterações do sistema nervoso central (SNC) encontradas nas investigações de neuroimagem (MEHRJARDI *et al.*, 2017; SORIANO-ARANDES *et al.*, 2020; PEREIRA *et al.*, 2020a).

Entre as semanas epidemiológicas (SEs) 45/2015 e 40/2020, foram confirmados 3.559 casos. Entre os anos 2015 e 2019, a maioria dos casos confirmados concentrou-se na região Nordeste (55,6%) e na região Sudeste (27,0%), com maior número de casos notificados nos seguintes estados: Bahia (16,4%), Pernambuco (13,1%) e Rio de Janeiro (8,6%), sendo a maioria dos casos de residentes no município do Rio de Janeiro (MS, 2020a). Comparativamente, entre 29 de dezembro de 2019 a 05 de setembro de 2020, foram notificados 6.705 casos prováveis (taxa de incidência 3,2 casos por 100 mil hab.) no país (MS, 2020b). Em 2016, a incidência no Brasil correspondeu a 104,4/100 mil hab. A região de maior número de ocorrências foi a Centro-Oeste (218,8/100 mil hab.), com destaque para os estados de Mato Grosso (663,8/100 mil hab.) e Goiás (152,5/100 mil hab.) (MS, 2018).

É essencial acompanhar o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) de bebês que tiveram contato com o ZIKV nos seus primeiros mil dias de vida, isto é, da concepção até

completar dois anos de idade, pois nesse período ocorre um rápido crescimento cerebral, desenvolvimento da capacidade intelectual, de comunicação e de socialização, estando ele, portanto, mais suscetível aos agravos. Devido à neuroplasticidade do bebê, é também nessa etapa que a criança melhor responde às terapias e aos estímulos ofertados pelo ambiente, por isso é fundamental que haja a promoção à detecção de problemas no desenvolvimento infantil (NAUDEAU *et al.*, 2011, CUNHA *et al.*, 2015; ALMEIDA *et al.*, 2015).

Nesse âmbito, se ressalta a necessidade de conhecer o desenvolvimento da criança típica, o que fornecerá subsídios positivos para poder avaliar e compreender as alterações e as doenças nessa fase. A partir disso, o que determina a natureza e a gravidade dos efeitos dessas alterações na saúde infantil é a ocorrência de exposições ambientais adversas nos diferentes estágios, denominados “janelas críticas de exposição” ou “janelas de vulnerabilidade” ou, ainda, “janelas de desenvolvimento”, das quais as funções de maturação, diferenciação e crescimento das células se encontram em ritmo diferenciado (HENNEMANN, 2015).

As aquisições neuropsicomotoras são usadas como parâmetros em diferentes escalas e protocolos de avaliação do desenvolvimento da criança. Elas são importantes para identificar uma cronologia e reconhecer os desvios e anormalidades. Porém, a identificação de crianças com atrasos e *déficits* sutis é um desafio para clínicos e pesquisadores, visto que a avaliação do desenvolvimento motor pode ser ineficaz quando utilizada somente a descrição clínica (SILVA; MAGALHÃES, 2011; SANTOS *et al.*, 2013; PNUD, 2014).

Visando as particularidades de cada um, a avaliação deve ser um processo individualizado, dinâmico e compartilhado com cada criança. Identificar precocemente atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor pode trazer diversos benefícios, indo desde a minimizar os agentes causadores, até proporcionar experiências positivas (DORNELAS *et al.*, 2015).



Os profissionais da saúde que se dedicam ao desenvolvimento infantil sabem da importância de um olhar atento e da aplicação de instrumentos avaliativos para facilitar o manejo com o bebê e sua família. Desse modo, aqueles que atuam na atenção primária têm o papel de realizar a vigilância do DNPM, identificar as crianças com possíveis atrasos e encaminhá-las para atendimento especializado o mais cedo possível (SIGOLO; AIELLO, 2011). Com a falta desse tipo de avaliação, o bebê que apresenta atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e/ou problemas neurológicos é encaminhado para o serviço especializado tardiamente, quase próximo a completar um ano de idade, perdendo assim muitas janelas de oportunidades, que podem estar se fechando (EICKMANN *et al.*, 2016).

No Brasil há desvalorização da avaliação do desenvolvimento do bebê como parte de suas consultas, levando a um despreparo profissional e, por conseguinte, a uma falta de detecção precoce de atraso (RIBEIRO *et al.*, 2010; ZEPPONE *et al.*, 2012). A avaliação clínica informal, como é muito utilizada por alguns profissionais da saúde, é insuficiente para detecção de atrasos, mostrando menos de 30% das crianças com alterações no desenvolvimento (ZEPPONE *et al.*, 2012).

No caso de bebês expostos ao ZIKV, quando eles nascem microcefálicos, a equipe de saúde já se prepara para o futuro desse bebê. No entanto, são recentes e inconclusivos os estudos que visam avaliar os bebês não microcefálicos. É de extrema importância uma preocupação e vigilância de toda a equipe de saúde no desenvolvimento dessa criança.

Para isso, esta tese aprofundará questões que se inserem na linha de pesquisa de Epidemiologia, Patogenia, Fenótipo, Genótipo, Tratamento e Prevenção de Defeitos Congênitos vinculados à infecção do ZIKV. O primeiro capítulo referir-se-á à revisão de literatura sobre o ZIKV, desenvolvimento neuropsicomotor, fatores influenciadores do desenvolvimento neuropsicomotor e instrumentos de avaliação. No segundo, no terceiro e no quarto capítulos constarão a justificativa, objetivos e hipótese de trabalho, respectivamente.

Em seguida, no capítulo cinco, encontrar-se-ão os métodos que descrevem a metodologia aplicada na investigação, de forma a permitir sua reprodutividade.

As referências utilizadas nesta tese serão listadas no capítulo sete. No capítulo oito, serão apresentados três artigos originais, cujo objetivo será realizar o seguimento do desenvolvimento neuropsicomotor de bebês expostos ao ZIKV (com e sem microcefalia) aproximadamente 24 meses de vida, comparados com não expostos a infecções congênicas. No capítulo nove, serão apresentadas as conclusões deste estudo. Já no capítulo dez, serão definidas algumas considerações finais.

Finalmente, como apêndices, serão apresentados: (A) Questionário demográfico, (B) Dados clínicos do bebê, (C) Roteiro para a filmagem da AIMS, (D) Roteiro de avaliação da AIMS, (E) Termo de consentimento livre esclarecido (casos), (F) Termo de consentimento livre esclarecido (controles). Como anexos, serão apresentados: (A) *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS), (B) Gráfico de Percentil da AIMS, (C) *Bayley Scales of Infants and Toddler Development – 3rd edition*, (D) *Gross Motor Function Measure – GMFM - 66*, (E) Aprovação do comitê de ética, (F) Aprovação da comissão científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ZIKA VÍRUS

#### 2.1.1 Definição

O ZIKV é transmitido por artrópodes, especialmente por carrapatos e mosquitos (FAUCI; MORENS, 2016). Ele tem maior relação com flavivírus capazes de acometer o sistema neurológico, como o vírus da encefalite de *Saint Louis*, da febre do Oeste do Nilo e da encefalite japonesa (VALLE *et al.*, 2016), e menor relação com o Dengue Vírus (DENV), apresentando, inclusive, uma clínica muito similar aquela dos flavivírus, já que ocasiona mal-estar, edema, dores articulares – intensas em certos momentos – e febre. A infecção pelo ZIKV, em cerca de 75% a 80% dos casos, apresenta-se de forma assintomática. Nos casos sintomáticos, depois de um período de incubação de aproximadamente três a 12 dias (PINTO JUNIOR *et al.*, 2015), a manifestação mais comum é caracterizada por quadro autolimitado de febre baixa (37,8°C a 38,5°C), cefaleia, dores musculares, dores articulares nas pequenas articulações das mãos e pés, conjuntivite não purulenta, dor ocular, prostração e *rash* maculopapular pruriginoso, lembrando um quadro de dengue, porém mais brando, com regressão dos sintomas, geralmente, em um intervalo de dois a sete dias (VASCONCELOS, 2015; ATIF *et al.*, 2016; AZIZ *et al.*, 2017). Os parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos são geralmente normais (YADAV *et al.*, 2016).

### 2.1.2 Histórico

O primeiro relato do ZIKV foi em 20 de abril de 1947, em uma floresta denominada Zika, localizada próximo a Entebbe, antiga capital da Uganda. Naquele momento, em estudo sobre a febre amarela, conduzido pelos pesquisadores G. Dick e S. Kitchen e A. Haddow (DICK, 1953; KINDHAUSER *et al.*, 2016), foi isolada uma fêmea macaco do gênero *Rhesus* e o ZIKV foi identificado.

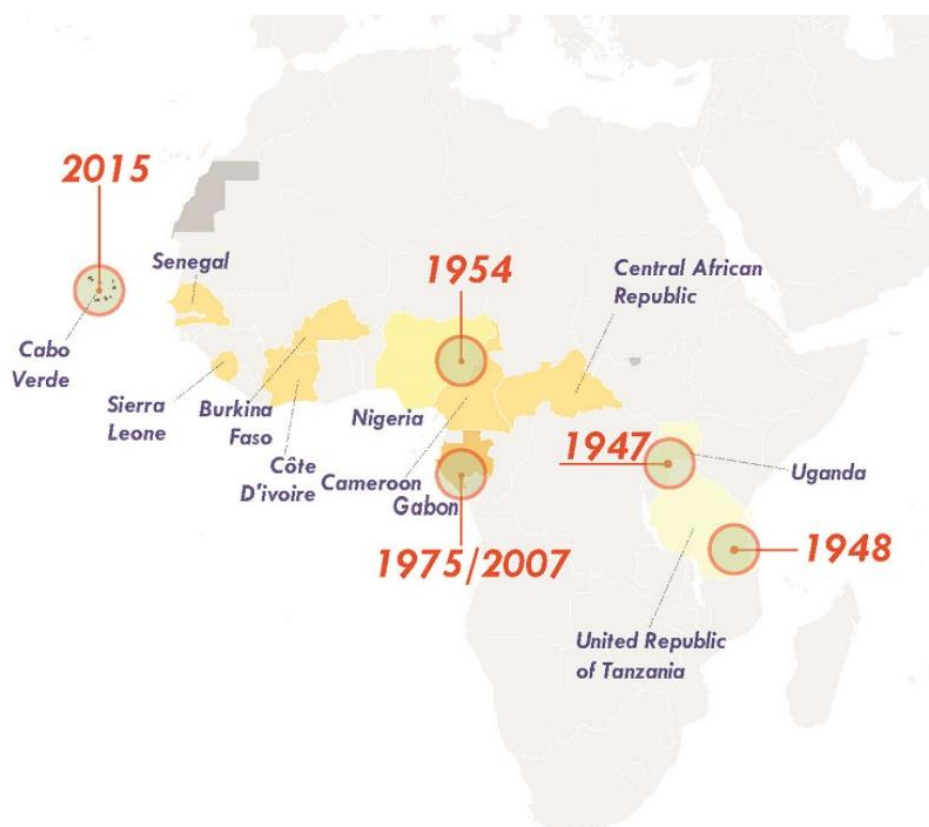
Em 1948, menos de um ano após sua descoberta, o ZIKV foi isolado no vetor *Aedes* (*Stegomyia*) *africanus*, mesmo que ainda não houvesse evidência até aquele momento se o mosquito era vetor ou não do ZIKV, em decorrência do modo de exposição e obtenção das amostras. Após análise filogenética do genoma viral, percebeu-se que esse vírus surgiu nessa localidade em torno do ano de 1920. O ZIKV se disseminou a partir da linhagem original do vírus, denominada de africana, migrando sobre o território africano. Houve então uma expansão na África Ocidental, que originou duas linhagens africanas distintas (DICK *et al.*, 1952; CASOLARI *et al.*, 2008; FAYE *et al.*, 2014).

Em 1952, pela primeira vez, foi detectada a infecção em humanos, mais precisamente na Uganda e na Tanzânia, casos confirmados pela presença em soro de anticorpos neutralizantes contra o ZIKV. Durante a década de 50, pesquisas verificaram a presença desses anticorpos no Norte da África, nas Áfricas Ocidental, Oriental e Central, além da Ásia Meridional e do Sudeste asiático. As maiores soroprevalências foram registradas na Malásia e nas Filipinas: 50% e 36%, respectivamente (SMITHBURN, 1952; SMITHBURN, 1954; HAMMON *et al.*, 1958; MACNAMARA *et al.*, 1959, KOKERNOT *et al.*, 1960).

Em 1954, três casos foram descritos na Nigéria, sendo possível observar a presença de icterícia, indicando que o vírus também pode ser viscerotrópico. Outra característica observada foi a sua afinidade por tecidos nervosos, verificada em camundongos que

desenvolveram doenças neurológicas após serem infectados. Em 1956, constatou-se o *Aedes aegypti* como vetor para o ZIKV. A figura 1 (REGAN; BRUECKNER, 1953; MACNAMARA, 1954; BOORMAN; PORTERFIELD, 1956) mostra um pouco dessa história do ZIKV.

**Figura 1 – História do ZIKV**



**1947:** Os cientistas que conduzem a vigilância de rotina da febre amarela na floresta do Zika de Uganda isolam o ZIKV em amostras colhidas em um macaco *rhesus* sentinela em cativeiro.

**1948:** O vírus é recuperado do mosquito *Aedes africanus*, capturado em uma plataforma de árvores na floresta do Zika.

**1952:** Os primeiros casos humanos são detectados no Uganda e na República Unida da Tanzânia em um estudo que demonstra a presença de anticorpos neutralizantes ao ZIKV nos soros.

Fonte: Adaptado de Who (2016a).

A partir disso, por volta do ano 1966, a terceira linhagem do vírus, asiática, originou-se da cepa isolada na Malásia, onde também foi registrada a primeira infecção pelo vírus atribuída ao vetor *Aedes aegypti*. Naquele período, evidências sorológicas e virológicas indicavam sua circulação por quase toda a África (Norte, Central, Ocidental e Oriental). A circulação concomitante dos vírus da febre amarela e do ZIKV foi verificada em uma região da Etiópia, em 1968. Durante essas décadas, as mais altas soroprevalências foram registradas em Burkina Faso (53%), no Mali (52%) e em Benin (44%) (HADDOW *et al.*, 1964; KOKERNOT *et al.*, 1965; MARCHETTE *et al.*, 1969; HENDERSON *et al.*, 1968; GARCIA; RUDNICK, 1969; BRÈS, 1970; MCCRAE; KIRYA, 1982; HADDOW *et al.*, 2012).

A primeira evidência da circulação do vírus fora do continente africano foi entre os anos 1977 e 1978, quando pacientes com doença febril aguda foram internados em um hospital na Indonésia, sendo encontrados anticorpos contra o ZIKV no soro de 30 doentes. (OLSON *et al.*, 1981). Além desses locais, o vírus continuou dispersando-se de forma esporádica para outras regiões, sendo observados alguns surtos em diferentes países da Ásia, África e Ilhas do Pacífico (BROGUEIRA; MIRANDA, 2017).

Até 2007 haviam sido relatados somente eventos esporádicos de infecções de ZIKV em humanos. Entretanto, logo após, esse vírus emergiu fora da Ásia e da África – pela primeira vez –, o que causou, entre abril e julho do mesmo ano, uma epidemia em Yap, Ilha dos Estados Federados da Micronésia. A infecção foi caracterizada por erupção, exantema, conjuntivite e artralgia. Análises filogenéticas mostraram que uma cepa de linhagem asiática do vírus foi a responsável por esse surto (LANCIOTTI *et al.*, 2008; DUFFY *et al.*, 2009).

A década de 2010 foi marcada por descobertas importantes, dentre elas destaca-se a possibilidade de transmissão vertical do ZIKV e de manifestações clínicas, cuja associação à infecção era inédita, bem como as anormalidades congênitas e a síndrome de *Guillain-Barré*

(OEHLER *et al.*, 2013; ROTH *et al.*, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2016; DRIGGERS *et al.*, 2016; BRASIL *et al.*, 2016).

Naquele período, o vírus provocou uma nova epidemia e atingiu a Polinésia Francesa a partir de 2013 (ROTH *et al.*, 2014; CAO-LORMEAU *et al.*, 2014). Essa epidemia foi consequência de uma nova cepa, surgida no mesmo ano, geneticamente relacionada às cepas isoladas em Yap, no ano de 2007, e no Camboja, em 2010 (CAO-LORMEAU *et al.*, 2014; MUSSO *et al.*, 2014, MUSSO *et al.*, 2015a). O ZIKV continuou sua expansão por outras ilhas do Oceano Pacífico e do Sudeste Asiático, até ser identificado nas Américas em maio de 2015 (CAMPOS *et al.*, 2015; FANTINATO *et al.*, 2016).

Os primeiros estudos genéticos da cepa causadora da epidemia do ZIKV no continente americano sugerem que ela tenha se originado de uma única linhagem genotípica asiática, introduzida no Brasil entre o fim do ano de 2013 e o início de 2014, proveniente da Polinésia Francesa (CAO-LORMEAU, 2014; YUN *et al.*, 2016). Dentre as hipóteses levantadas a respeito dessa inserção no país, a primeira é de que teria acontecido em 2014, durante a Copa do Mundo de Futebol. Outra hipótese levantada foi de que a introdução havia ocorrido durante o Campeonato Mundial de Canoagem, no mês de agosto, no Rio de Janeiro (*Va'a World Sprint Championship*) – já que não havia países do Pacífico entre os competidores na Copa do Mundo de Futebol, ao passo que quatro países do Pacífico nos quais o ZIKV circulava no ano 2014 (Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa) enviaram equipes para a competição de canoagem (MUSSO *et al.*, 2015b). Posteriormente, verificou-se que a introdução do ZIKV no Brasil pode ter ocorrido um ano antes, entre maio e dezembro de 2013, período coincidente com a realização da Copa das Confederações – julho e agosto de 2013 (FARIA *et al.*, 2016). Devido ao fato de que a maioria das infecções pelo ZIKV é assintomática ou apresenta sintomas leves, aliado ao fato da circulação concomitante de outros arbovírus, o ZIKV circulou na região Nordeste do Brasil sem que houvesse sido

detectado (BRITO, 2017). A última hipótese é a de que o vírus teria circulado pela Oceania e pela Ilha de Páscoa, disseminando-se para a América Central e Caribe até chegar em nosso país no fim do mesmo ano de 2013. Os casos estudados tinham como único ancestral uma cepa do Haiti, uma indicação da introdução do ZIKV no território brasileiro por imigrantes ou militares brasileiros que haviam regressado do país caribenho. No entanto, pesquisas recentes indicam uma rota contrária percorrida pelo vírus, do Brasil para a América Central, à qual adentraria por Honduras, entre os meses de julho e setembro de 2014 (THÉZÉ *et al.*, 2018).

No dia 23 de fevereiro de 2016, o Instituto Evandro Chagas, com a colaboração de várias outras instituições, publicou na revista *Science* o primeiro artigo tratando sobre a dispersão e origem filogenética do ZIKV no Brasil com sete casos isolados desse vírus. Nesse mesmo artigo, usando ferramentas moleculares e de bioinformática, foi possível verificar que o ZIKV foi introduzido no Brasil entre maio e dezembro de 2013, possivelmente nos meses de julho e agosto, quando houve a realização da Copa das Confederações, um ano antes da Copa do Mundo de 2014, e que esse tempo no qual o vírus passou despercebido foi muito importante para a sua dispersão pelo Nordeste, principalmente porque cerca de 80% das infecções são assintomáticas ou oligossintomáticas (FARIA JUNIOR *et al.*, 2016). Esse artigo também demonstrou que o ZIKV é difícil de ser isolado. A figura 2, a seguir, retoma mais um pouco do percurso do ZIKV.



**Figura 2 – Continuação da história do ZIKV**



**1969–1983:** A distribuição geográfica conhecida do Zika se expande para a Ásia equatorial (Índia, Indonésia, Malásia e Paquistão), onde o vírus é detectado em mosquitos. Como na África, ocorrem casos esporádicos em humanos, mas não são detectados surtos e a doença em humanos continua sendo considerada rara, com sintomas levianos.

**2007:** O Zika se espalha na África e na Ásia para causar o primeiro grande surto de seres humanos na ilha de Yap, no Pacífico, nos Estados Federados da Micronésia. Antes desse evento, nenhum surto e apenas 14 casos da doença pelo ZIKV humano haviam sido documentados em todo o mundo.

**2013-2014:** O vírus causa surtos em quatro outros grupos de ilhas do Pacífico: Polinésia Francesa, Ilha de Páscoa, Ilhas Cook e Nova Caledônia. O surto na Polinésia Francesa, gerando milhares de suspeitas de infecções, é intensamente investigado. Os resultados das investigações retrospectivas são relatados à OMS em 24 de novembro de 2015 e 27 de janeiro de 2016.

Fonte: Adaptado de Who (2016a).

A análise filogeográfica estimou que o vírus tenha chegado ao país vindo do Brasil e, posteriormente, se expandido à Guatemala, Nicarágua e Sul do México, até o início de 2015. Outro estudo corrobora a hipótese de a introdução na América do Sul preceder a da América Central, possivelmente na primeira metade de 2013. A figura 3 (PETTERSSON *et al.*, 2018) mostra o percurso do ZIKV nas Américas.

**Figura 3 – ZIKV nas Américas, especialmente no Brasil**



**2 de março de 2015:** o Brasil notifica a OMS sobre relatos de uma doença caracterizada por erupção cutânea nos estados do Nordeste. De fevereiro de 2015 a 29 de abril de 2015, são relatados cerca de 7 mil casos de doenças com erupção cutânea nesses estados. Todos os casos são leves, sem mortes relatadas. Não havia suspeita de Zika nessa fase e nenhum teste foi realizado.

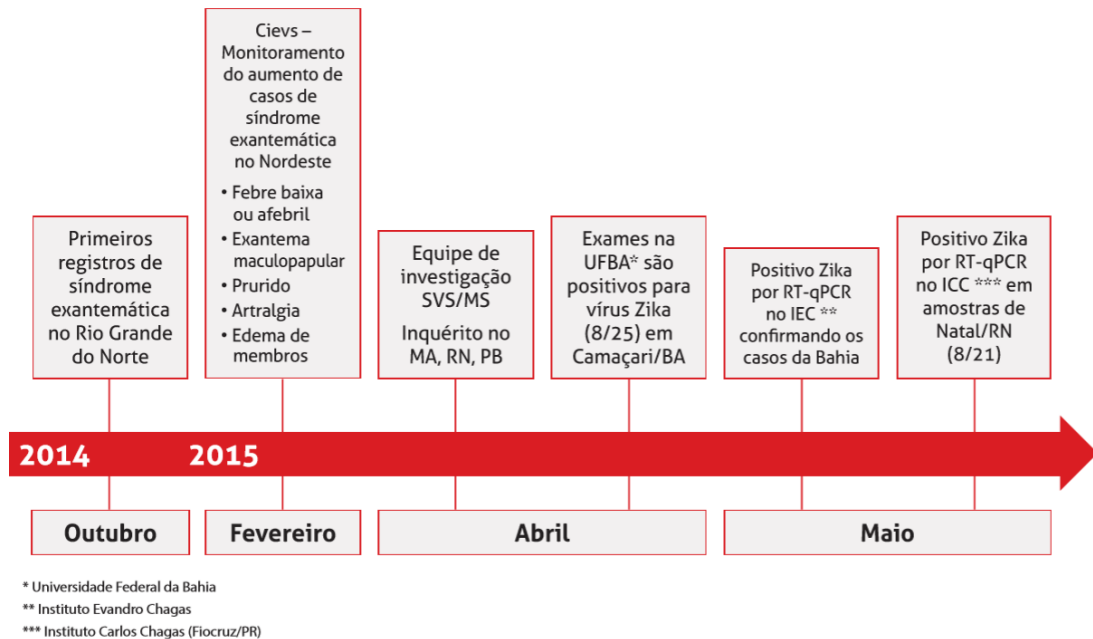
**1º de fevereiro de 2016:** A OMS declara que a recente associação da infecção pelo Zika com aglomerados de microcefalia e outros distúrbios neurológicos constitui uma emergência de saúde pública de interesse internacional.

Fonte: Adaptado de Who (2016a).

Em outubro de 2014, foi notificada a ocorrência de uma doença exantemática, acompanhada de prurido, dor articular, febre baixa, em municípios do Rio Grande do Norte. No início, suspeitou-se de Febre *Chikungunya*, entretanto, os resultados dos testes foram negativos. Em seguida, foram notificados casos semelhantes no Maranhão e na Paraíba. Até março de 2015, o Centro de Informações Estratégicas de Vigilância e Saúde (CIEVS)

nacional havia recebido notificações semelhantes de todos os estados da região Nordeste, como mostra a figura 4 (FANTINATO *et al.*, 2016; FELIX *et al.*, 2017).

**Figura 4 – Sumário cronológico da introdução do ZIKV no Brasil**



Fonte: Adaptado de MS (2017a).

Em março de 2015, amostras provenientes dos casos do Rio Grande do Norte foram testadas e detectadas como positivas para ZIKV (ZANLUCA *et al.*, 2015). No mesmo mês, amostras de casos da Bahia também resultaram positivas para esse vírus (CAMPOS *et al.*, 2015; ZANLUCA *et al.*, 2015). No mês de maio, investigação conduzida pelo CIEVS identificou a presença de ZIKV em amostras provenientes da Paraíba, do Maranhão e do Rio Grande do Norte (FANTINATO *et al.*, 2016), iniciando o terceiro grande surto mundial da infecção no Nordeste do Brasil. Seis meses após essa notificação, o Ministério da Saúde (MS) divulgou a associação entre o ZIKV e a microcefalia (MS, 2015a).

No Brasil, o MS começou a receber notificações de uma doença sem causa definida nos estados da Bahia, Pernambuco, Maranhão, Rio Grande do Norte, Paraíba e Sergipe a

partir do fim do mês de fevereiro de 2015. Os primeiros relatos de pesquisadores sobre o ZIKV surgiram em abril de 2015: virologistas da Universidade Federal da Bahia (UFBA) identificaram o vírus em circulação. Os achados foram confirmados pelo Instituto Evandro Chagas, no Pará, laboratório de referência nacional para arbovírus (MS, 2017a).

Após o aviso das autoridades sanitárias brasileiras sobre a circulação do ZIKV, em maio de 2015, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) divulgou um alerta epidemiológico sobre a doença. O documento descrevia a infecção pelo ZIKV e fornecia recomendações aos Estados-membros, a fim de não só fortalecer seus sistemas de vigilância epidemiológica para dengue e *Chikungunya*, mas também de aumentar sua sensibilidade para detectar possíveis casos de infecção pelo ZIKV. O alerta também incluía detalhes referente aos testes laboratoriais, tratamento dos casos e medidas de prevenção e controle, incluindo recomendações para viajantes (PAHO; WHO, 2015). Após esse alerta, passaram a ser detectados casos de ZIKV em outros países, inclusive com registro de casos importados do Brasil na Europa (ZAMMARCHI *et al.*, 2015).

### **2.1.3 Etiologia**

O ZIKV é um arbovírus (sigla em inglês de *arthropod-borne-virus*) emergente, pertencente ao sorocomplexo *Spondweni*, gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, que apresenta relação genética e sorológica com outros flavivírus de importância em saúde pública: como o vírus da dengue, o da febre amarela e o do Oeste do Nilo. Apresenta um genoma de RNA de fita simples, polaridade positiva e tamanho aproximado de 11 kilobases, que codifica para uma poliproteína com três componentes estruturais (BARONTI *et al.*, 2014).

Embora não haja conhecimento sobre a estrutura do vírion, comparado aos demais flavivírus conhecidos, o ZIKV deve ser limitado por um envelope lipídico derivado do retículo endoplasmático das células onde esses vírus têm a capacidade de replicação. O envelope limita, externamente, um capsídeo com estrutura e simetria ainda não definidas, contém proteína C e genoma viral. Esse envelope é constituído por duas proteínas de superfície, designadas “M” e “E” e, adicionalmente, o genoma viral codifica uma série de outras proteínas, consideradas não estruturais – que podem possuir atividade enzimática (NS3: helicase de RNA e protease e NS5: polimerase de RNA, dependente de RNA) ou desempenhar funções regulatórias (controle da replicação, transcrição, tradução e resposta imune) durante o processo de replicação intracelular (PINTO JUNIOR *et al.*, 2015).

Os arbovírus possuem diferentes hospedeiros, seja em invertebrados, seja em vertebrados, ocasionando doenças tanto em seres humanos quanto em outros animais. Constituem-se basicamente de cinco famílias virais: *Rhabdoviridae*, *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae* e *Reoviridae* (LOPES *et al.*, 2014; DONALISIO *et al.*, 2017). Para que seja considerado um arbovírus, é importante apresentar: (A) a capacidade de infectar invertebrados e vertebrados; (B) início de viremia em um hospedeiro vertebrado por um tempo suficiente para permitir infecção do vetor invertebrado; e (C) dar início a uma infecção produtiva, persistente da glândula salivar do invertebrado, a fim de fornecer vírus para infecção de outros hospedeiros vertebrados (CASSEB *et al.*, 2013).

Há duas espécies principais de mosquitos, o *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, capazes de transmitir ZIKV e também DENV, febre amarela e *Chikungunya*. Os primeiros relatos do *A. aegypti* foram no Egito, descrito por Linnaeus, em 1762, estando o mosquito presente nos trópicos e subtropicais, quase em toda América e em parte da Ásia. Em nosso país, a introdução dessa espécie teria ocorrido na época colonial (entre os séculos XVI e XIX), durante o período de comercialização de escravos. A sobrevivência e a disseminação da

espécie em aglomerados humanos se deram devido à destruição do seu *habitat* natural, ocasionado pelas pressões antrópicas, sendo que uma parte da população silvestre sofreu um processo seletivo (ZARA *et al.*, 2016).

O estudo da evolução do *A. aegypti* mostra que o comportamento dele beneficia sua ampla dispersão, favorecida nos ambientes no intra e no peridomício humano, raramente encontrados em ambientes semisilvestres. Os criadouros preferenciais desse mosquito são reservatórios de água artificiais; incluindo aqueles abandonados a céu aberto, por exemplo, os armazenamentos de água de chuva para consumo próprio. A presença dos criadouros em ambiente de convívio com o homem favorece a proliferação por duas questões: (1) condições ideais para se reproduzir e (2) fontes de alimentação. Já o *A. albopictus*, de origem Asiática, tolera baixas temperaturas e tem preferência por locais rurais, silvestres e semisilvestres, sendo que, na ausência de artefatos humanos, se alimenta de sangue e do néctar de animais silvestres, ocorrendo a sua reprodução em depósitos naturais (ZARA *et al.*, 2016).

#### **2.1.4 Patogênese**

Existem, até o momento, escassas informações sobre a patogênese do ZIKV. Sabe-se que os flavivírus replicam-se inicialmente nas células dendríticas e citoplasma dos fibroblastos e queratinócitos da epiderme e derme, dispersando-se posteriormente para os nodos linfáticos e a corrente sanguínea (HAMEL *et al.*, 2015).

Através de estudos realizados com a cepa do vírus isolada nos surtos acontecidos nas Ilhas do Pacífico (Yap, em 2007, e Cambodja, em 2010), identificaram-se os receptores que facilitaram a entrada e a adesão do vírus às células alvo, dentre eles, DC-SIGN, AXL, Tyro3 e TIM-1 (HAMEL *et al.*, 2015). Alguns arbovírus são teratógenos e têm neurotropismo específico em animais, tanto em casos experimentais quanto em infecções naturais, causando

um fenótipo semelhante à infecção por ZIKV em seres humanos, como, por exemplo, coriorretinopatia, artrogripose, microencefalia, hipoplasia cerebelar e hidranencefalia (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2018).

O vírus tem tropismo por um número reduzido de tecidos e demonstra um neurotropismo peculiar (DEL CAMPO *et al.*, 2017), afetando as células neuronais e da glia em todos os processos maturacionais, inclusive nas suas progenitoras. Após o final da epidemia de 2013, houve um aumento de 20 vezes da incidência de *Guillain-Barré* na Polinésia, ademais, sintomas neurológicos foram percebidos em um viajante que retornou de *Bornéu* apresentando dificuldades auditivas bilaterais durante o curso da doença (TAPPE *et al.*, 2015), no entanto, os mecanismos não estão claros.

Nesse contexto, é importante salientar que o vírus pode ocasionar um processo destrutivo-disruptivo agudo no cérebro em processo de formação durante o período da embriogênese, ocasionando cerebrite viral com apoptose neuronal, o que resulta na microcefalia e em outras anormalidades neurológicas (COSTELLO *et al.*, 2016).

### **2.1.5 Epidemiologia**

No continente Europeu, em 1979, foi criada a *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT), uma rede de cadastros populacionais para a vigilância epidemiológica de anomalias congênitas (ACs), com 23 países integrantes (EUROCAT, 2014). Na América, o registro de ACs é realizado por diversos países, como México, Costa Rica, Canadá, Colômbia, Uruguai, Chile, Argentina e Brasil, bem como pelo Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), programa de pesquisa que tem como finalidade reunir os dados coletados em hospitais de diversos países da América do Sul. Nos Estados Unidos (EUA), os apontamentos de base estadual são

obrigatórios e o hospital repassa as informações de nascimentos e óbitos de ACs mediante um formulário padronizado. Tais dados geralmente são encaminhados a instâncias maiores, como a *International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems* (ICBDMS), encarregadas de uma vigilância internacional (ICBDMS, 2017).

Em nosso país, existe um Sistema Nacional de Vigilância em Saúde bem estruturado, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), com sistemas de informação em saúde consolidados. Nesse viés, a atuação do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS) favoreceu a rápida detecção do elevado número de casos de microcefalia no segundo semestre de 2015. A coordenação desse sistema cabe à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Entre suas atribuições, também é responsável pela coordenação dos sistemas nacionais de informação de interesse da vigilância em saúde e pela coordenação da preparação e resposta das ações de vigilância em saúde, nas emergências de saúde pública de importância nacional e internacional, como também com cooperação com os estados, Distrito Federal e municípios em emergências de saúde pública, de acordo com a Portaria nº 1.378, de 9 de julho de 2013, do MS (BRASIL, 2013).

O Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), criado no Brasil na década de 90, é a principal fonte de informações nacional, ela tem como objetivo o planejamento e a avaliação de ações de saúde referentes à gestante, ao parto e ao RN. A cobertura do sistema e a qualidade dos dados têm sido aprimoradas desde a sua implantação: em 2013, foi estimada a cobertura de 96,2% (SZWARCOWALD *et al.*, 2014). Seu documento fonte é a Declaração de Nascido Vivo (DNV), que deve ser emitida para todos os nascimentos com vida ocorridos no Brasil. Atualmente a DNV contempla o registro do perímetro cefálico (PC), o qual possui um campo para preencher as malformações congênitas diagnosticadas pelo médico durante o nascimento, em que podem ser declaradas as anomalias congênitas, únicas ou múltiplas, inclusive a microcefalia (GARCIA, 2018).



O CIEVS nacional, instituído por meio da Portaria nº 30, de 7 de julho de 2005, SVS/MS, tem como objetivo fomentar a captação de notificações, manejo, mineração, análise de dados e informações relevantes à prática da vigilância em saúde, bem como agregar mecanismos de comunicação avançados (BRASIL, 2005a). Dentre as tarefas do CIEVS destacam-se: 1) desenvolver atividades de manejo de crises agudas, incluindo o monitoramento de situações sentinelas e apoio para o manejo oportuno; 2) compor o efetivo das emergências epidemiológicas de relevância nacional, sendo facilitador na formulação de respostas rápidas e integradas nas diferentes esferas de gestão do SUS; e 3) atuar no monitoramento da acurácia das fontes de dados e informações que alimentam o CIEVS, em especial dos sistemas nacionais de informação em saúde gerenciados pela SVS: SINASC, Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN) (GARCIA, 2018).

Após a detecção do elevado número de casos de microcefalia, em outubro de 2015, o CIEVS foi acionado. Com a avaliação da situação, considerou-se: 1) a alteração no padrão epidemiológico de casos de microcefalia em Pernambuco; 2) o aumento do número de ocorrências; 3) as modificações no padrão habitual; 4) as ocorrências também em outros estados da região Nordeste. A constatação foi de que a investigação local exigia uma resposta coordenada das ações de saúde de competência da vigilância e atenção à saúde entre as três esferas de gestão do SUS, então o MS declarou Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN), em 11 de novembro de 2015 (Portaria nº 1.813/2015, do MS) (GARCIA, 2018).

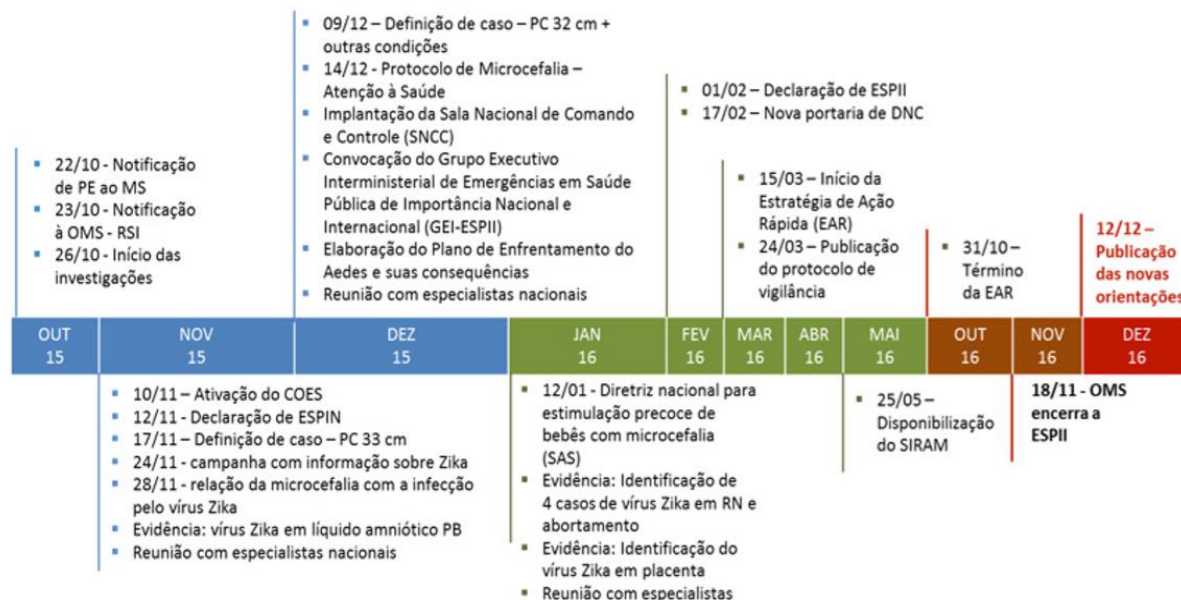
Declarar emergência em saúde pública é um mecanismo previsto para casos que demandem medidas urgentes de prevenção, controle e contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública (Decreto nº 7.616/2011). À época, ao mesmo tempo, o MS colocou em funcionamento o Centro de Operações de Emergência em Saúde (COES) – como mecanismo

de gestão nacional coordenada da resposta à emergência no âmbito nacional – e comunicou a ocorrência do surto à OMS por meio da OPAS, por tratar-se de evento que configurava potencial Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e Internacional (ESPII), conforme protocolo do Regulamento Sanitário Internacional (RSI) (BRASIL, 2009a).

Além disso, o MS acionou o Grupo Estratégico Interministerial de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e Internacional (GEI-ESPII), coordenado pela SVS Saúde e com a participação de dezenove órgãos e entidades, conforme Decreto da Presidência da República, de 6 de dezembro de 2010 (BRASIL, 2010).

A figura 5, a seguir, apresenta marcos da ESPIN, especialmente relacionados ao monitoramento dos casos e gestão da emergência. Entre as SEs 46/2015 e 52/2016, o MS publicou semanalmente o Informe Epidemiológico do COES-Microcefalia. O informe tinha o objetivo de divulgar dados epidemiológicos referentes à microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC), previstos nas definições vigentes do protocolo de vigilância em saúde. A primeira edição apresentou as análises da situação epidemiológica referentes aos períodos de 2015-2016 e 2017, bem como o balanço da Estratégia de Ação Rápida (EAR) para o Fortalecimento da Atenção à Saúde e da Proteção Social de Crianças com Microcefalia (MS, 2017b).

**Figura 5 – Linha do tempo dos acontecimentos relacionados à emergência de saúde pública de importância nacional por alteração do padrão de ocorrência de microcefalia no Brasil, nos anos de 2015 e 2016**



Fonte: Adaptado de MS (2017b).

A versão preliminar das tabelas e gráficos para estruturar o Boletim Epidemiológico da SE 45/2015 a 2/2017 (8/11/2015 a 14/01/2017) foi encaminhada previamente para as Secretarias Estaduais de Saúde, responsáveis pela validação das informações. Foram considerados os casos e óbitos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas. As notificações de 2015-2016 foram realizadas na vigência do “Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central”, cuja versão 2.1 foi publicada em 24 de março de 2016. O que resultou, em 12 de dezembro de 2016, na publicação da versão preliminar do documento intitulado “Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional” (MS, 2017b). Em 11 de maio de 2017, após nova avaliação de risco, o Ministério da Saúde do Brasil declarou o fim da situação de ESPIN em decorrência do ZIKV e sua associação com a microcefalia e outras

alterações neurológicas, passados dezoito meses de sua decretação. A decisão foi informada à OMS.

#### 2.1.5.1 Epidemiologia do ZIKV no Brasil

Após a confirmação da autoctonia de casos no país, em abril de 2015, na região Nordeste (FANTINATO *et al.*, 2016; MS, 2017c), foi implementada a vigilância de casos, inicialmente na modalidade sentinela, utilizando-se o FormSUS para notificação de casos suspeitos. Para a comunicação dos casos confirmados, foi adotado o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN NET), no período de junho de 2015 a março de 2016 (MS, 2015b; MS, 2016a; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Atualmente, a vigilância do agravo é universal e de notificação compulsória (MS, 2016a), de acordo com a Portaria de Consolidação nº 04, de 28 de setembro de 2017 (BRASIL, 2017a), utilizando-se como instrumento de notificação a ficha de notificação/investigação individual (NOTINDIV), do Sinan NET (MS, 2016b). Em 2015, foi proposta a implantação do Protocolo de Vigilância dos Casos de Manifestações Neurológicas com histórico de infecção viral prévia (MS, 2015c).

Os boletins epidemiológicos, editados pela SVS, se configuram como instrumento para promover a disseminação de informações relevantes qualificadas, com potencial para contribuir com a orientação de ações em Saúde Pública no país. O Boletim nº 47 merece destaque pois teve como objetivo descrever a situação epidemiológica dos casos prováveis de doença aguda pelo ZIKV, no período de 2015 a 2017. Foram incluídos os casos de infecção pelo ZIKV notificados entre a SE 1 de 2015 e a SE 52 (1/1/2017 a 30/12/2017) de 2017, sendo considerados para análise os casos prováveis da doença (MS, 2018).

Como eventos prováveis de doença aguda pelo ZIKV, identificaram-se 37.011 casos em 2015, 215.327 em 2016 e 17.452 em 2017. Observando-se o número de notificações ao longo dos anos, em 2015, o período com mais notificações foi o da SE 26 à SE 39, com 48,9% (19.084/39.027) do total. Em 2016, o período com o maior número de notificações foi o da SE 1 à SE 13, com 64,6% (164.535/254.699). E, em 2017, ocorreram mais notificações da SE 1 à SE 16, com 59,1%<sup>1</sup> (MS, 2018).

No ano de 2015, a região de maior incidência da doença aguda pelo ZIKV no país foi a Nordeste (59,0/100 mil hab.), com destaque para o estado da Bahia (213,0/100 mil hab.). Já em 2017, a incidência nacional total foi de 8,5/100 mil hab. e a região Centro-Oeste manteve-se com os maiores números (38,9/100 mil hab.), permanecendo os estados de Mato Grosso e Goiás com as maiores incidências (65,0 e 57,8/100 mil hab., respectivamente). Houve uma redução da incidência na quase totalidade dos estados, de 2016 para 2017. A região de menor incidência nos três períodos estudados foi a região Sul (MS, 2018).

Em 2016, considerado como o ano epidêmico da doença no Brasil, a incidência de ZIKV teve um incremento de 481,8%, em comparação com o mesmo período de 2015, com a maior concentração de episódios ocorrendo na região Centro-Oeste. Em 2017, observou-se uma redução de 92,6% dos casos da doença, em comparação com o mesmo período de 2016 (MS, 2017d).

Durante o período 2015-2017, foi possível verificar que houve predomínio de ZIKV no sexo feminino (66,7%) e na faixa etária entre 20 e 39 anos (41,9%), com mediana de idade de 29 anos (variando de zero a 109 anos). A maioria dos casos ocorreu entre pessoas que se declararam pardas (55,8%), em relação à escolaridade, 28,4% dos casos ocorreram entre pessoas com Ensino Médio completo, nos três anos estudados (MS, 2018).

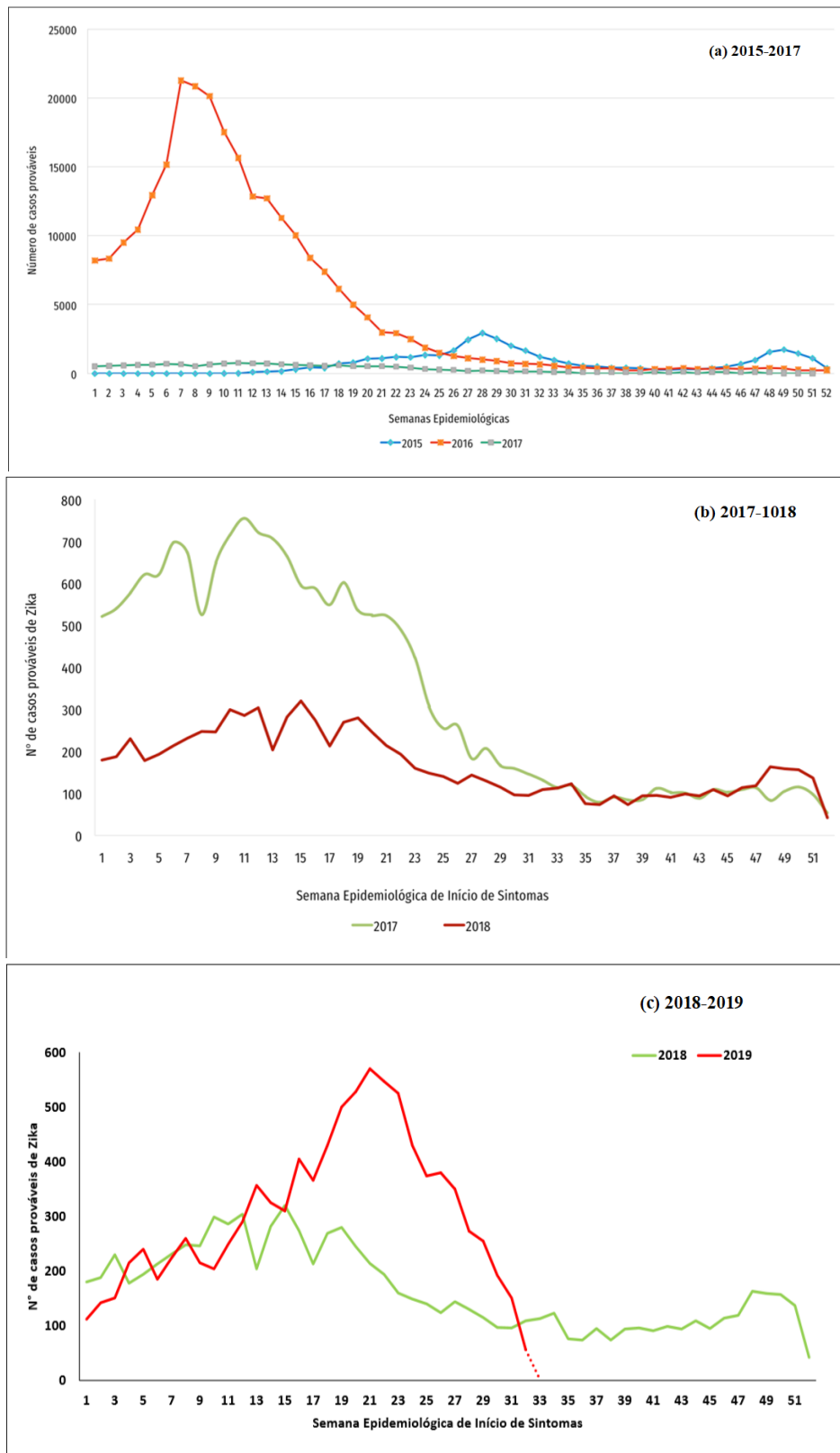
---

<sup>1</sup> Referente ao ano de 2017, o documento só informa a porcentagem de notificações.

Das ocorrências prováveis de ZIKV em mulheres, 3,5% (847/23.803) no ano de 2015, 11,8% (17 mil /144.306) no ano de 2016 e 18,1% (2.160/11.923) no ano de 2017 foram em gestantes. Os estados que apresentaram os maiores números de casos em gestantes, em 2015, foram: Bahia (57,3%; 485/847), Rio de Janeiro (23,6%; 200/847) e Espírito Santo (5,5%; 47/847). Em 2016, os estados do Rio de Janeiro (29,5%; 5.017/17 mil), da Bahia (10%; 1.704/17 mil) e de Mato Grosso (8,7%; 1.410/17 mil) tiveram os maiores números de eventos (MS, 2018). Em 2017, os maiores números foram nos estados do Ceará (19,2%; 414/2.160), de Goiás (11,2%; 241/2.160) e de Mato Grosso (10,5%; 226/2.160). Grande parte dos episódios foi notificada no segundo trimestre de gestação: em 2015, 43,6% (369/847); em 2016, 38,2% (6.494/17 mil); e em 2017, 36,4% (786/2.160) (MS, 2018).

Nos anos de 2018 e 2019, houve importante declínio no número de casos. A figura 6, a seguir, mostra a evolução do número de eventos de infecção por Vírus Zika ao longo dos anos de 2015 a 2019. Em 2019, foram registrados 1.649 episódios prováveis de Zika em gestantes, sendo 447 confirmados. Ressalta-se que 42,95% (192) dos casos confirmados foram registrados no Rio de Janeiro, seguido de Espírito Santo (14,77%; 66), Minas Gerais (10,51%; 47), Alagoas (7,16%; 32), Paraíba (3,58%; 16) e Mato Grosso do Sul (com 3,13%; 14) (MS, 2019a).

**Figura 6 – Número de casos prováveis de ZIKV por semana epidemiológica no Brasil, nos anos de 2015 a 2019: (a) 2015-2017; (b) 2017-1018; (c) 2018-2019**



Fonte: Adaptado de MS (2018) e MS (2019a; 2019b).

### 2.1.5.2 Epidemiologia da microcefalia no Brasil

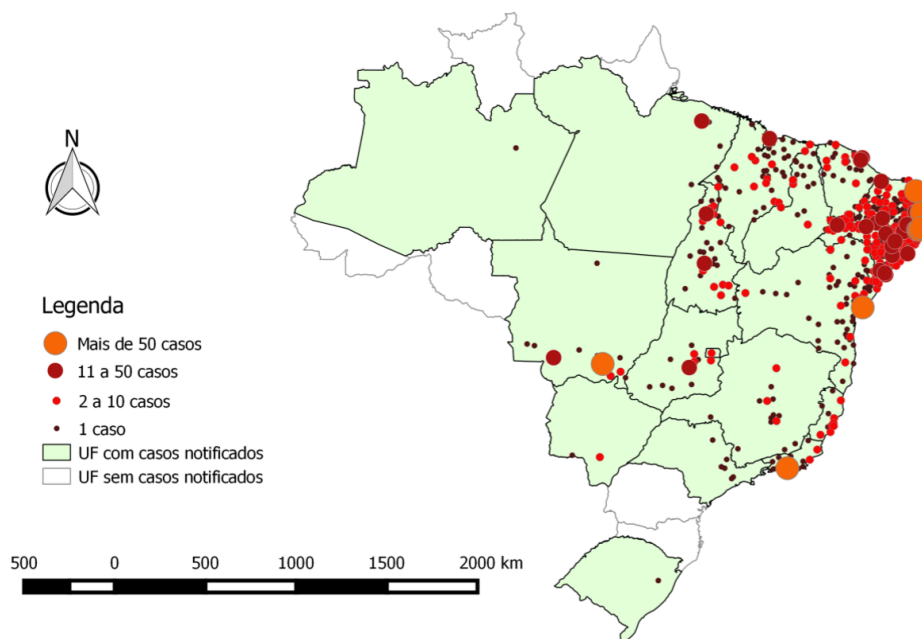
No período de 2000 a 2015, no país todo, foram registrados no SINASC 3.248 NVs com microcefalia, dos quais 24% foram notificados em 2015, até a SE 49. Esse número registrado em 2015 é quase cinco vezes maior que a média anual registrada no período de 2000 a 2014 (foram registrados 2.464 NVs com microcefalia, aproximadamente 164 casos – desvio padrão [DP] = 15). No ano de 2015, o número de casos aumentou nove vezes em relação a essa média, totalizando 1.608 casos (MARINHO *et al.*, 2016).

O número de casos de microcefalia em 2015 ocorreu majoritariamente em crianças de mães residentes da região Nordeste do país (71%; 1.142) (MARINHO *et al.*, 2016), passando de uma média anual de 44 casos, entre 2000 e 2014, para 576 casos em 2015, até a SE 49. As Unidades Federativas (UFs) com maiores incrementos na prevalência de microcefalia ao nascer foram Pernambuco, Sergipe, Paraíba, Maranhão e Piauí, variando de 11,8 a 27,4 vezes a média registrada para o período de 2000 a 2014 (MS, 2015d).

A SVS/MS lançou o primeiro Boletim Epidemiológico sobre microcefalia na terceira semana de novembro de 2015 e passou a divulgar os dados com periodicidade semanal. Até 2 de janeiro de 2016, foram notificados à SVS/MS um total de 3.174 casos suspeitos de microcefalia relacionada à infecção pelo ZIKV, identificados em 684 municípios distribuídos em 21 UFs. Entre o total de casos, foram comunicados 38 óbitos suspeitos. A figura 7, a seguir, mostra a distribuição dos casos suspeitos de microcefalia, nos municípios do Brasil, nos anos de 2015 e 2016.



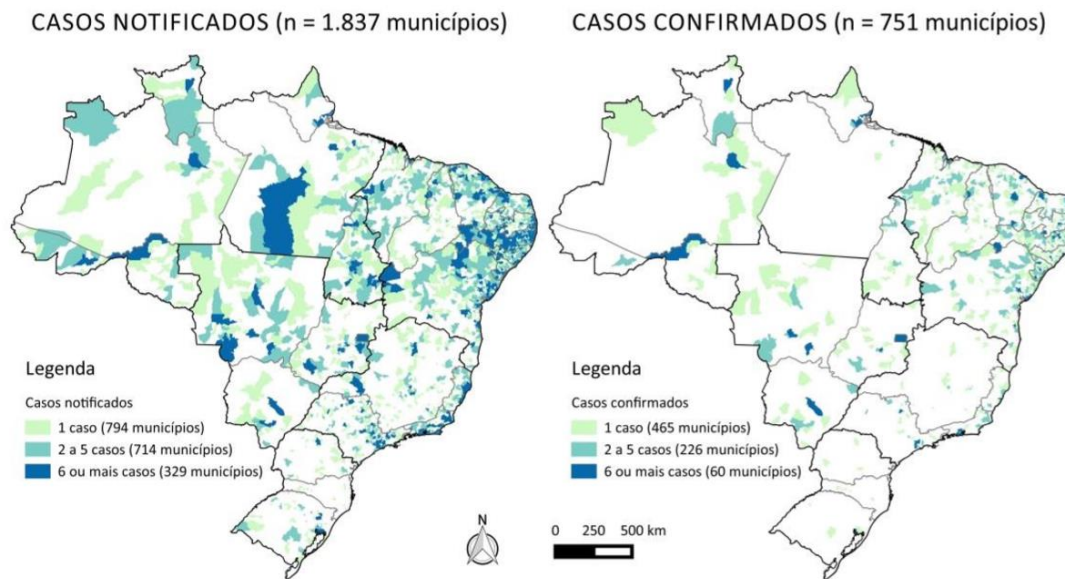
**Figura 7 – Distribuição espacial dos municípios com casos suspeitos de microcefalia notificados até a semana epidemiológica 52, no Brasil, nos anos 2015/2016**



Fonte: Adaptado de MS (2015e).

No ano de 2016, até 31 de dezembro, da SE 52, 10.867 casos foram notificados no Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia), segundo as definições do Protocolo de vigilância (RN, criança, natimorto, abortamento ou feto). Destes, 5,3% evoluíram para óbito fetal ou neonatal. A figura 8 mostra a distribuição de casos de microcefalia e/ou alteração do SNC notificados e confirmados.

**Figura 8 – Distribuição espacial de casos notificados e confirmados de microcefalia e/ou alteração do SNC, no Brasil, até a SE 52/2016**



Fonte Adaptado de MS (2016c).

A prevalência de microcefalia ao nascer, no Brasil, em 2015, foi de 54,6 casos por 100 mil NVs. A região com a maior prevalência foi a Nordeste – 139 casos por 100 mil NVs –, o que corresponde a 28 vezes a média anual dos coeficientes para essa região no período de 2000 a 2014 (5,0 casos por 100 mil NVs). O segundo maior coeficiente foi observado na região Centro-Oeste (31,0 casos por 100 mil NVs), quase cinco vezes menor que aquele da região Nordeste (MARINHO *et al.*, 2016).

De acordo com as SEs 45/2015 e 52/2018 (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, dos quais 12,5% foram excluídos, após criteriosa investigação, por não atenderem às definições vigentes. Entre os eventos de RN e crianças confirmados, exceto os óbitos, 1.739 (60,7%) estavam recebendo cuidados em puericultura, 1 mil (34,9%) em estimulação precoce e 1.828 (63,8%) no serviço de atenção especializada (MS, 2019c).

A prevalência de microcefalia grave, antes do surto por ZIKV, foi estimada em torno de 1-2 casos por 10 mil NVs na América Latina (ECLAMC, 2016), embora as observações nos hospitais que participam do ECLAMC, de 2005 a 2014, tenham estimado uma prevalência de base populacional para microcefalia de 3,0 por 10 mil NVs (IC de 95%: 2,7-3,4/ 10 mil). Esses dados devem estar relacionados à definição mais ampla de microcefalia (escores Z do PC < 2 abaixo da média), bem como à pesquisa ativa e relato de RNs com PC pequeno, independentemente de sua etiologia (ORIOLO *et al.*, 2017). Enquanto que o Centro Europeu de Vigilância de Anomalias Congênicas reporta 2,9 RNs com microcefalia por 10 mil NVs (EUROCAT, 2016).

Coelho *et al.* (2017) revisaram sistematicamente os dados publicados e realizaram uma meta-análise para estimar a prevalência de microcefalia em bebês nascidos de mulheres infectadas pelo ZIKV durante a gravidez, estimando uma prevalência entre 2,0 e 3,0%, dependendo da estratificação utilizada (2,3% considerando todas as gestações concluídas e 2,7% considerando apenas NVs).

Cauchemez *et al.* (2016), em estudo retrospectivo sobre a Polinésia Francesa, cenário de um dos primeiros surtos de vírus (ocorrido entre outubro de 2013 e abril de 2014), estimaram uma prevalência de microcefalia associada ao ZIKV de 0,95%, um pouco abaixo dos limites inferiores do IC estimado em 95% (CAUCHEMEZ *et al.*, 2016). O estudo de modelagem de Ellington *et al.* (2016), usando relatórios de Porto Rico, produziu a mesma estimativa brasileira: 2,3% dos bebês nascidos de mulheres infectadas pelo Zika podem nascer com microcefalia (ELLINGTON *et al.*, 2016).

Outros países das Américas também foram atingidos pelo ZIKV. Em 17 de janeiro de 2016, a OPAS lançou uma atualização epidemiológica informando que 18 países e territórios haviam confirmado sua transmissão local: Brasil, Barbados, Colômbia, El Salvador, Equador, Guatemala, Guiana, Guiana Francesa, Haiti, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguai,

Porto Rico, Saint Martin, Suriname e Venezuela. No dia 28 do mesmo mês, a Diretora-Geral da OMS, Margareth Chan, anunciou a convocação de um Comitê Internacional de Regulação de Emergências em Saúde, frente à estimativa de que em 2016 poderia ocorrer de 3 a 4 milhões de casos de febre pelo ZIKV no mundo, e uma forte suspeita de sua relação com casos de microcefalia e de síndromes neurológicas. O Comitê reuniu-se em 1º de fevereiro, quando declarou que o agregado de casos de microcefalia e outras desordens neurológicas notificadas no Brasil, após a ocorrência de quadro similar na Polinésia Francesa, em 2014, constituía uma ESPII (HENRIQUES *et al.*, 2016).

Durante a revisão sistemática de Candelo *et al.* (2018), houve a prevalência de microcefalia na Colômbia, estabelecendo como linha de base que o período anterior à epidemia do ZIKV foi equivalente a 3,38% dos defeitos congênitos, e sua prevalência flutuou entre 0,3 a 3,1 por 10 mil NVs, com média de 1,8 (IC95% 1,7-1,8) por 10 mil nascimentos de 1982 a 2013. Comparado com a taxa de microcefalia nos demais países da América Latina, a taxa da Colômbia cai dentro da média, uma vez que a taxa de ECLAMC por 10 mil NVs foi de 4,53 (IC95% 4,05-5,02) no Brasil e de 4,30 (IC95% 2,57-3,22) no Chile, comparada com 3,08 por 10 mil NVs (IC95% 2,04-3,84), que não supera a taxa global de microcefalia de acordo com o ECLAMC, que foi de 3,30 (IC95% 3,09-3,50) por 10 mil NVs entre 1982 e 2013. De acordo com ECLAMC, de 1982 a 2013, Brasil e Chile tiveram a maior prevalência de microcefalia na América Latina.

No Brasil, Pernambuco foi considerado o epicentro da epidemia, apresentando um grande número de casos, quando comparado a outros estados do Nordeste que foram acometidos pelo surto no mesmo período. Vargas *et al.* (2016) descreveram os primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao ZIKV notificados na Região Metropolitana do Recife, Pernambuco. Foi um estudo descritivo de tipo série de casos, composto por 14 municípios, e observou-se um pico de nascimentos de casos confirmados na

semana epidemiológica 42 (n=12), de 18 a 24 de outubro de 2015. Os casos confirmados estavam distribuídos em oito municípios da região metropolitana, sendo o Recife o de maior concentração de casos (n=12), confirmando o aumento da anomalia em RNs.

A partir de novembro de 2015, os casos de microcefalia passaram a ser notificados também em um sistema específico, criado pelo MS, o RESP. Esse registro é um formulário *on-line* desenvolvido para facilitar a notificação, a investigação e o acompanhamento dos casos de microcefalia. É possível observar que o estado de Pernambuco registrou um total de 399 casos confirmados, entre a semana epidemiológica 45/ 2015 e a semana epidemiológica 52/ 2016, número bem superior ao dos demais estados, excetuando a Bahia. Pode-se verificar também que as taxas de prevalência de Sergipe (31,5/ 10 mil NVs) e Paraíba (27,3/ 10 mil NVs) foram superiores à de Pernambuco (23,8/ 10 mil NVs), de acordo com a tabela 1.

**Tabela 1 – Prevalência média anual de microcefalia relaciona à infecção pelo ZIKV nos estados da região Nordeste, no Brasil, nos anos 2015-2016**

Unidades da Federação	Nascidos vivos *	Casos confirmados **	Prevalência média anual (por 10 mil nascidos vivos)
Maranhão	117.564	157	11,6
Piauí	49.253	99	17,4
Ceará	132.516	109	7,1
Rio Grande do Norte	49.099	126	22,2
Paraíba	59.089	186	27,3
Pernambuco	145.024	399	23,8
Alagoas	52.257	86	14,3
Sergipe	34.917	127	31,5
Bahia	206.655	420	17,6
Total	846.374	1.709	17,5

\* Nascidos vivos em 2015, segundo Unidade da Federação de residência da mãe (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos). Departamento de Informática do SUS (<http://www.datasus.gov.br>).

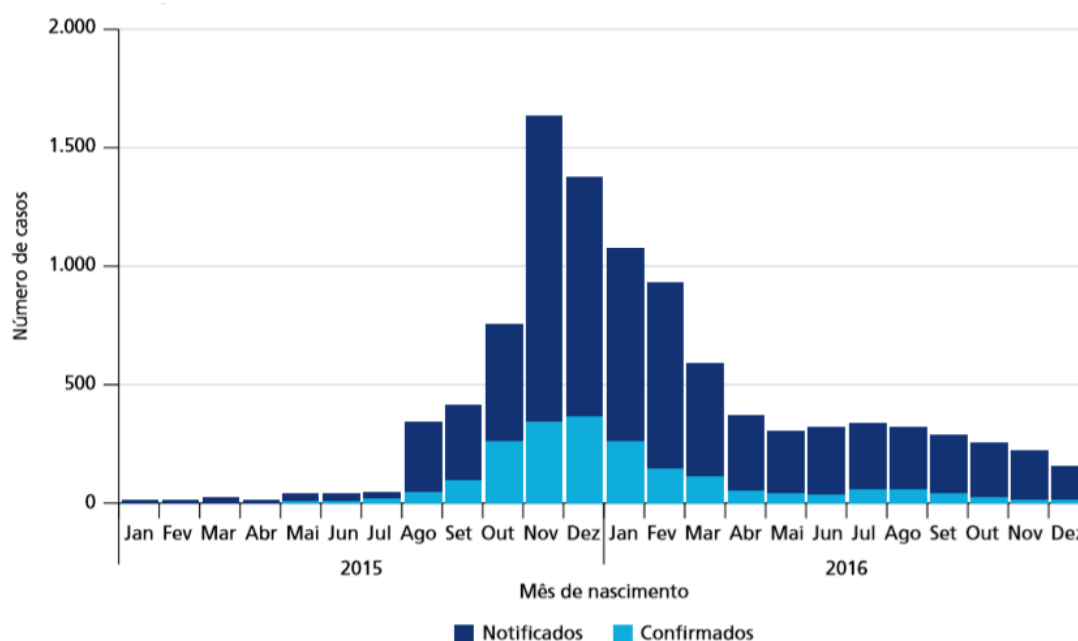
\*\* Casos de microcefalia relacionados à infecção pelo ZIKV ocorridos no período de 60 semanas, decorridas entre a semana epidemiológica 45/2015 e a semana epidemiológica 52/ 2016.

Fonte: Adaptado de Albuquerque *et al.* (2018).

França *et al.* (2018a) descreveram a distribuição temporal e espacial dos casos notificados e confirmados de Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ) em NVs no Brasil, no período 2015-2016, com dados do RESP-Microcefalia, instituído pelo MS em 19 de novembro de 2015. No âmbito da ESPIN, apenas NVs foram notificados entre as SEs 45/2015

e 2/2017 (8/11/2015 a 14/01/2017), os dados foram extraídos no dia 18 de janeiro de 2017. A figura 9, a seguir, mostra a curva epidêmica dos casos de microcefalia no país nos anos de 2015 e 2016.

**Figura 9 – Curva epidêmica dos casos de microcefalia notificados e confirmados no Brasil nos anos 2015 – 2016**



Fonte: Adaptado de França *et al.* (2018a).

As prevalências mais elevadas, em ambos os anos, foram observadas na região Nordeste, onde houve redução de 2015 para 2016 (12,64 para 7,13 casos por 10 mil NVs), o que influenciou no decréscimo na prevalência para o Brasil (3,85 para 3,07 por 10 mil NVs). Nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Norte, as prevalências foram maiores em 2016 – em comparação com 2015. Na região Sul, essas foram baixas em ambos os anos. Em 2015, as UFs com mais casos confirmados de microcefalia por 10 mil NVs foram Sergipe (27,62), Pernambuco (27,71), Rio Grande do Norte (19,99), Paraíba (15,98), Piauí (12,57) e Bahia (11,36). Em 2016, foram Paraíba (14,61), Alagoas (12,49) e Roraima (10,13). Até dezembro

de 2016, haviam sido confirmados 2.018 casos de microcefalia, 80% deles na região Nordeste, 10% na região Sudeste, 4% na região Centro-Oeste, 3% na região Norte e 0,2% na região Sul (FRANÇA *et al.*, 2018a).

Na Paraíba, foi realizada uma investigação retrospectiva de caso-controle para avaliar a associação de microcefalia e ZIKV. Foram incluídos casos de bebês com microcefalia nascidos entre 1º de agosto de 2015 a 1º de fevereiro de 2016, bem como um grupo controle. Observou-se 164 de 706 crianças incluídas, dessas, 55% foram classificadas como tendo microcefalia com base em suas medidas de PC; 22% como pequenas, 13% como desproporcional e 10% como não apresentando microcefalia. Vinte e seis por cento das 164 crianças tiveram microcefalia no acompanhamento, com uma prevalência estimada de 5,9 por 1 mil NVs. Depois que a infecção pelo ZIKV e a idade do bebê foram controladas, não houve associação significativa entre microcefalia e demografia materna, medicamentos, toxinas ou outras infecções. Com base na presença de anticorpos contra o vírus em crianças, foi concluído que 35 (87%) dos casos de microcefalia ocorridos durante o período da investigação no Nordeste do Brasil foram atribuídos ao ZIKV. Estima-se que dois a cinco bebês por 1 mil NVs, na Paraíba, tenham microcefalia atribuível ao ZIKV (KROW-LUCAL *et al.*, 2018).

No estado de Sergipe, o estudo realizado por Cabral *et al.* (2017) descreveu os dados epidemiológicos dos casos de microcefalia em NVs e calculou a prevalência em seus municípios. Entre setembro e novembro de 2015, foram notificados 95 NVs suspeitos de microcefalia: 83 enquadraram-se na definição de caso confirmado, quatro foram descartados e oito foram perdidos. Dos casos confirmados, houve três óbitos. Quanto ao período de ocorrência dos casos de microcefalia, segundo data de nascimento dos NVs, houve um pico na semana epidemiológica 46/2015 (n=16). A prevalência de microcefalia no estado de Sergipe foi de

24,1 casos para cada 10 mil NVs. Foram observados casos de microcefalia confirmados em 26 dos 75 municípios do estado.

Nessa mesma linha, Marinho *et al.* (2016), em estudo descritivo, utilizaram dados secundários provenientes do SINASC, referentes ao período de 2000 a 2015, observando tendência de decréscimo da prevalência de microcefalia ao nascer conforme o aumento da escolaridade materna. As mães com até três anos de estudo apresentaram a prevalência 2,4 vezes em relação às mães com 12 ou mais anos de estudo. Verificou-se que 87% das mães de crianças com microcefalia ao nascer não possuíam curso superior, com predomínio de oito a 11 anos de estudo em todas as faixas etárias. A prevalência de microcefalia foi observada entre RNs com condição geral insatisfatória: prematuros, com baixo peso ao nascer (PN) e Índice de Apgar < 4 no 1º e 5º minutos após o nascimento (MARINHO *et al.*, 2016).

Trabalhos anteriores à epidemia de microcefalia por ZIKV, dos quais se pode citar um estudo realizado em Nova York (GROSS *et al.*, 1978), já mostravam a associação entre Índice de Apgar insatisfatório, microcefalia ao nascer, retardo do crescimento, intrauterino e baixo nível socioeconômico. Com crianças coreanas não foi diferente, pois foi verificada a associação entre malformações congênitas, prematuridade, idade materna avançada, baixo peso ao nascimento e múltiplos nascimentos (KIM *et al.*, 2012). Uma pesquisa de coorte, no Sul do Brasil, mostrou que a idade materna entre 16 e 19 anos foi associada ao maior risco de baixo PN e de parto prematuro, porém esse aumento do risco entre mães adolescentes estaria mais relacionado a condições socioeconômicos do que a aspectos biológicos (RESTREPO-MÉNDEZ *et al.*, 2015).

Ribeiro *et al.* (2018), tendo em vista a investigação conduzida por equipes do MS e da Secretaria de Estado da Saúde do Piauí, no período de 25 de janeiro de 2015 a 15 de fevereiro de 2016, realizaram um estudo descritivo dos casos de microcefalia confirmados para relação com processo infeccioso entre NVs no período de 1º de janeiro de 2015 a 26 de janeiro de



2016. A prevalência estimada para todo o período foi de 13,6 casos por 10 mil NVs, observando-se elevada a ocorrência de casos de microcefalia a partir de setembro de 2015, com pico em dezembro de 2015 para os casos captados no SINASC e no RESP, e pico em janeiro de 2016 para os casos da busca ativa hospitalar. Em dezembro de 2015, a prevalência chegou a 75,9 por 10 mil, segundo o SINASC, e 91,6 por 10 mil, segundo o RESP; e, em janeiro de 2016, 84,3 por 10 mil para os casos da busca ativa hospitalar. Dos 34 casos confirmados, 24 residiam em Teresina. Os achados demonstram um surto de microcefalia em NVs no Piauí, a partir de setembro de 2015. A prevalência durante o surto foi 2,6 vezes maior que a prevalência no Brasil e 3,7 vezes maior que na América Latina, quando comparada à apresentada no estudo do ECLAMC referente ao período de 1995 a 2008 (NAZER; CIFUENTES, 2011). Estudo de Almeida *et al.* (2019) mostra igualmente o pico de microcefalia no Piauí em novembro de 2015, com um decréscimo em abril de 2016.

No estado de São Paulo, a partir da pesquisa de Martins *et al.* (2018), foram caracterizados os casos de SCZ e outras etiologias infecciosas, de 2015 a 2017. No período de 30 de outubro de 2015 a 30 de junho de 2017, foram notificados no RESP 1.151 eventos suspeitos de SCZ e outras etiologias infecciosas. Desses casos suspeitos, 83,4% tiveram investigação finalizada até a semana epidemiológica 26/2017, 50,6% foram descartados, 29,0% não atendiam às definições de caso vigentes e 71,0% evoluíram com desenvolvimento neurológico e do PC normal para sua idade e sexo. Dos 474 episódios que preenchem critério para suspeita de SCZ e outras etiologias infecciosas, em 51,5% as alterações apresentadas foram confirmadas para causas não infecciosas; 48,5% continuaram como suspeitos de etiologia infecciosa, sendo 3,5% dos casos inconclusivos, 33,0% classificados como prováveis, 25,7% confirmados para infecção congênita sem identificação etiológica por meio de exames de imagens e 37,8% confirmados para infecção congênita com identificação etiológica. Dos suspeitos de etiologia infecciosa, a confirmação da proporção de síndrome

congênita infecciosa foi de 63,5%, sendo que a proporção de confirmações de SCZ foi de 23,9% e 13,9% de síndrome congênita associada à infecção por algum STORCH. Dos 37,8% casos confirmados para infecção congênita com identificação etiológica, 55 foram pelo ZIKV; os demais 32 foram causados por outros agentes infecciosos, sendo as mais importantes: sífilis (12), citomegalovírus (10) e toxoplasmose (8) (MARTINS *et al.*, 2018).

A prevalência de microcefalia no estado de São Paulo, segundo dados do SINASC, aumentou três vezes no período 2015-2016, passando de 3,46 casos por 10 mil NVs, em 2015, para 9,52 casos por 10 mil NVs, em 2016 (CAUCHEMEZ *et al.*, 2016).

Embora no Rio Grande do Sul não tenha sido detectado o surto do Vírus Zika, Herber *et al.* (2019) realizaram uma pesquisa transversal para identificar as causas da microcefalia congênita no Rio Grande do Sul (RS), Região Sul do Brasil, de dezembro de 2015 a dezembro de 2016. De 153.744 NVs registrados no período do estudo, 148 neonatos foram notificados no RS durante as 56 SEs de interesse (prevalência 9,6/ 10 mil). A confirmação da microcefalia foi constatada em 58 neonatos (prevalência = 3,8/ 10 mil NVs), sendo que as infecções congênicas foram o fator causal identificado (n = 29; 50,0%): sífilis (n = 13; 22,4%), toxoplasmose (n = 7; 12,1%), CMV (n = 6; 10,3%) e ZIKV (n = 3; 5,2%). Para Oliveira-Melo *et al.* (2016), que avaliaram NVs, de janeiro de 2015 a janeiro de 2016, em todo o Brasil, as taxas de prevalência mais expressivas foram nos estados do Nordeste do Brasil: Pernambuco (16,6/ 10 mil IC =12,3-17,2) e Paraíba (10,8/10 mil; IC = 8,86-13,04), em comparação com o Rio Grande do Sul (0,60/10 mil; IC = 0,22-1,31). Assim, em relação a anos anteriores, observa-se que o RS apresentou aumento nos relatos de microcefalia, mesmo não tendo sido considerada uma região epidêmica.

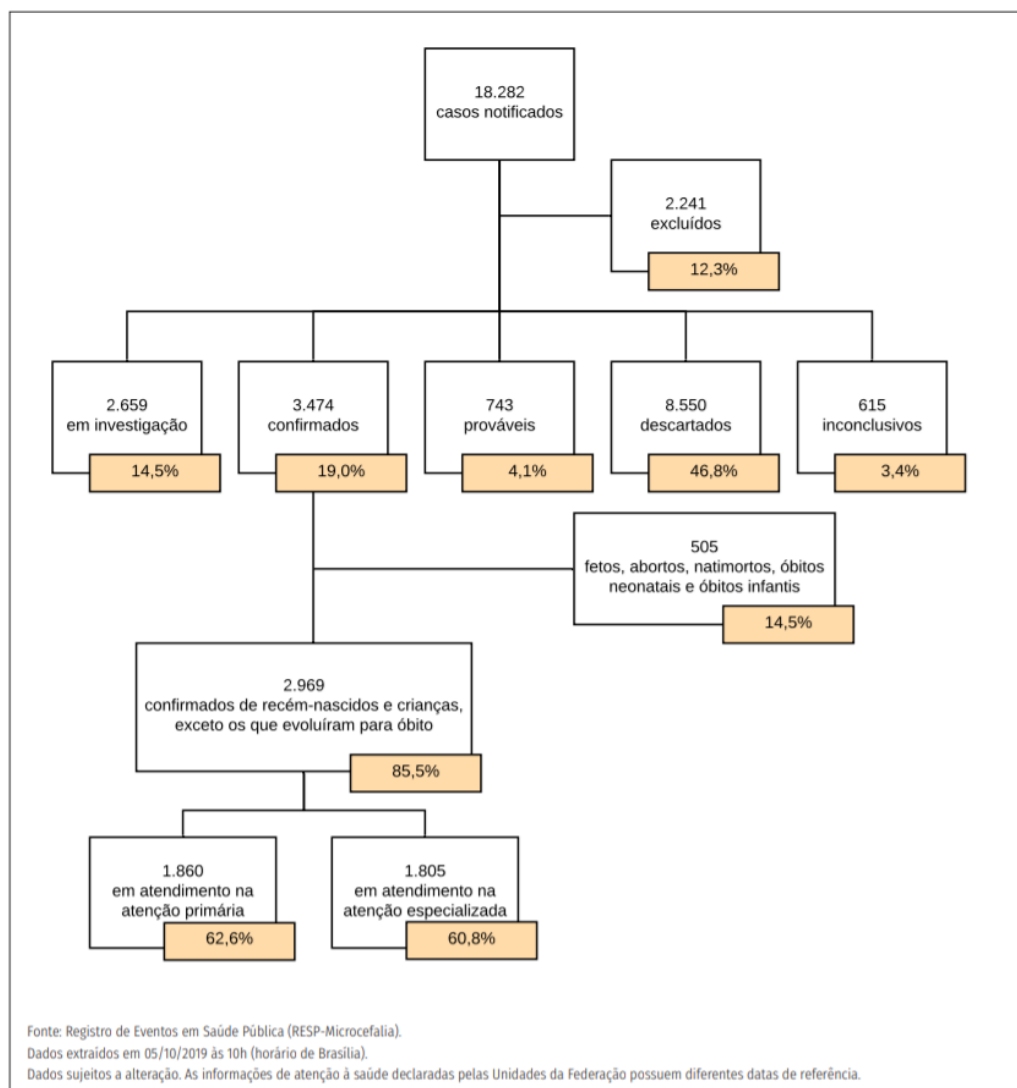
O estudo de Cardoso-dos-Santos *et al.* (2017) determinou a prevalência de microcefalia ao nascimento, em 2016, e possíveis fatores associados a Tangará da Serra (TS), município localizado no Centro-Oeste do Brasil, onde o surto do ZIKV foi registrado no fim

de 2015 e início de 2016. Houve o acompanhamento de todas as crianças nascidas em TS em 2016, bem como de suas mães, residentes na área urbana. Um total de 1.429 nascimentos foram registrados. Das 131 mulheres sintomáticas, 26,0% foram positivas para ZIKV, 23,7% para DENV e 8,4% foram negativas para ambas. A microcefalia grave ao nascer foi detectada em 27,99 por 10 mil NVs, consideravelmente superior à prevalência encontrada na Europa (1,53) e nos EUA (4,20) nos últimos anos. Tomando o ponto de corte de dois escores Z, a prevalência de microcefalia foi de 48,98 por 10 mil NVs. Os bebês nascidos de mães confirmadas com ZIKV não diferiram da média dos bebês, tendo em vista idade e peso gestacional. Portanto, observou-se o aumento da prevalência no nascimento de microcefalia grave após a introdução do vírus na cidade.

Entre as semanas epidemiológicas (SEs) 45/2015 e 40/2019 (de 08 de novembro de 2015 a 05 de outubro de 2019), foram 18.282 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento, possivelmente relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas; após criteriosa investigação, 12,3% foram excluídos por não atenderem às definições de casos vigentes e 14,5% permaneceram em investigação até a SE 40/2019 (MS, 2019d). Do total de casos suspeitos, 2.969 RNs e crianças vivas foram confirmados, sendo que 62,6% estavam recebendo cuidados nos serviços de atenção primária e 60,8% nos serviços de atenção especializada (MS, 2019d).

Ainda tendo como referência o número total de casos suspeitos, destaca-se que 46,8% foram descartados, 19,0% foram confirmados, 4,1% foram classificados como prováveis para relação com infecção congênita e 3,4% foram classificados como inconclusivos. A figura 10 mostra a distribuição do total de notificações de casos.

**Figura 10 – Distribuição do total de notificações de casos suspeitos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas, segundo classificação final e atenção à saúde, entre as Semanas Epidemiológicas, no Brasil, nos anos 2015-2019**



Fonte: Adaptado de MS (2019d).

Como descreve a figura 10, entre os casos confirmados, 85,5% eram RNs ou crianças vivas e 14,5% eram fetos ou óbitos fetais, neonatais e infantis. Considerando apenas os casos confirmados, 78,3% foi representada por RNs com microcefalia, seguida por 14,9% de crianças com microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central, 2,8% fetos, 2% natimortos e abortos espontâneos. A maioria dos episódios notificados concentrou-se na

região Nordeste (56,9%) do país, seguido das regiões Sudeste (26,1%) e Centro-Oeste (7,7%). Os cinco estados com maior número de casos notificados foram Pernambuco (16,2%), Bahia (14,9%), São Paulo (10,3%), Rio de Janeiro (6,6%) e Paraíba (6,6%).

### 2.1.6 Transmissão

Na maioria das infecções por ZIKV em humanos, predomina a transmissão vetorial, mas pesquisas documentam que a transmissão do ZIKV pode acontecer pelo contato sexual (D'ORTENZIO *et al.*, 2016; BROOKS *et al.*, 2016; MUSSO *et al.*, 2017), transfusão de sangue (MUSSO *et al.*, 2014b; BARJAS-CASTRO *et al.*, 2016) e exposição ocupacional em laboratório, além da transmissão intrauterina e intraparto (PETERSEN *et al.*, 2016). O RNA do ZIKV foi detectado em sêmen, urina, líquido cefalorraquidiano, secreções vaginais ou cervicais e outros fluidos corporais (GOURINAT *et al.*, 2015; D'ORTENZIO *et al.*, 2016; ROZÉ *et al.*, 2016a; 2016b; PRISANT *et al.*, 2016).

#### 2.1.6.1 Transmissão vetorial

O ZIKV é transmitido ao ser humano pela picada de mosquitos do gênero *Aedes* (o *Ae. africanus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. vitattus*, *Ae. furcifer*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. hensilli*, e *Ae. Aegypti*). Na Ilha de Yap, a espécie *Ae. hensilli* foi a predominante durante a epidemia de 2007. Nas Américas, o principal vetor é o *Ae. aegypti* (DIALLO *et al.*, 2014; GRARD *et al.*, 2014; LEDDERMANN *et al.*, 2014; MARCONDES; XIMENES, 2015).

### 2.1.6.2 Transmissão sexual

No ano de 2008, nos EUA, surgiram as primeiras evidências de transmissão sexual, a partir de um cientista americano (estado de Colorado) que contraiu o vírus trabalhando na Vila de Bandafassi, região endêmica localizada em Senegal, e transmitiu (pessoa-pessoa) este arbovírus para a esposa depois de retornar para sua casa. O contato direto é considerado como a via de transmissão, possivelmente como uma infecção sexualmente transmissível. Duvida-se da possível transmissão do vírus pela picada de mosquito considerando-se que a esposa adoeceu depois de nove dias que o marido havia voltado para casa, sendo que o período de incubação extrínseca é superior a 15 dias. Adicionalmente, na localidade onde foi reportado o caso, normalmente é capturada a espécie *Aedes vexans*, do subgênero *Aedimorphus*, e os vetores do ZIKV são, principalmente, do subgênero *Stegomyia* (FOY *et al.*, 2011).

As infecções por ZIKV do paciente e sua esposa foram confirmadas por testes sorológicos, mas a presença do ZIKV no sêmen do paciente não foi investigada. Essa foi a primeira ocorrência e posteriormente foram identificadas outras situações que comprovaram a transmissão sexual (FOY *et al.*, 2011).

Da mesma forma, Gourinat *et al.* (2015) e Musso *et al.* (2015c) demonstraram a presença do vírus no sêmen de um paciente do Taiti que apresentou sintomas compatíveis com infecção pelo Zika, além de hematospérmia (presença de sangue no esperma). O resultado sugere replicação viral no trato genital e a possibilidade de transmissão pela via sexual.

Recentemente, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) publicou recomendações para prevenir a transmissão do vírus por via sexual, baseado no relato de contaminação sexual pelo vírus<sup>2</sup>. O uso de preservativos nas relações sexuais previne uma

---

<sup>2</sup> Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6505e1.htm>. Acesso em: 10 dez. 2019.

série de doenças, como a Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), alguns tipos de hepatites e a sífilis, portanto, deve sempre ser estimulado; neste estudo, cabe destacar que a via sexual é sabidamente efetiva na transmissão do ZIKV, já que se identificou que o vírus pode permanecer viável por até seis meses no sêmen, o que poderia representar um reservatório para a infecção vertical, independentemente de manifestações clínicas no parceiro da grávida ou de exposição ambiental não-sexual materna (MOORE *et al.*, 2017).

#### 2.1.6.3 Transmissão parenteral

No período de novembro de 2013 a fevereiro de 2014, na Polinésia Francesa, foi registrado que 3% de 1,505 doadores de sangue, embora assintomáticos no momento da doação de sangue, apresentaram resultados positivos para ZIKV por *Polymerase Chain Reaction* (PCR), confirmando a transmissão por transfusão de sangue. No mês de março de 2015, o primeiro caso de transmissão por ZIKV por transfusão foi registrado, o qual ocorreu em Campinas, no estado de São Paulo (MUSSO *et al.*, 2014b). A possibilidade de o ZIKV ser transmitido por sangue e hemoderivados levanta a questão da inclusão dessa e de outras arboviroses na triagem de doadores de sangue (VASCONCELOS, 2015; YOUNGER, 2016).

#### 2.1.6.4 Transmissão ocupacional

Os registros referentes à transmissão ocupacional relatam que, em 1973, um funcionário de um laboratório foi infectado por ZIKV acidentalmente. O estudo dos anticorpos inibidores da hemaglutinação, fixadores de complemento e neutralizantes, encontrados nas várias amostras de soro coletadas no mesmo indivíduo, produziu resultados que parecem ser de particular interesse no que diz respeito à relação antigênica entre febre amarela e ZIKV.

Esse trabalhador foi vacinado contra febre amarela cerca de 11 anos antes de contrair a infecção do ZIKV e foi revacinado quando começou a trabalhar nesse laboratório de arbovirose, ou seja, cerca de dois meses antes do início da infecção (FILIPPE *et al.*, 1973).

#### 2.1.6.5 Transmissão vertical

Há evidências de que a mãe infectada com o ZIKV nos últimos dias de gravidez pode transmitir o vírus ao RN durante o parto. Em 2014, no surto da Polinésia Francesa, foram estudadas as características clínicas e laboratoriais de duas mães e de seus bebês, os quais apresentaram a infecção por ZIKV confirmada, utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa RT-PCR, realizada em soro coletado dentro de quatro dias pós-parto. A infecção provavelmente ocorreu por transmissão transplacentária ou durante o parto, a primeira publicação que alertaria sobre a possibilidade de transmissão vertical (BESNARD *et al.*, 2014).

No ano seguinte, a partir da identificação do ZIKV no líquido amniótico e da investigação dos casos no Brasil, especificamente no Nordeste, comprovou-se a transmissão vertical do ZIKV durante o período gestacional (CALVET *et al.*, 2016). Na prática, o que se pode fazer para evitar a SZC é impedir a infecção da grávida pelo ZIKV, principalmente por meio de medidas de barreira contra a picada do vetor (repelentes, mosquiteiros, telas, roupas longas, etc.) (FEITOSA *et al.*, 2016).

#### 2.1.6.6 Outras vias de transmissão

Outras vias suspeitas de transmissão do ZIKV incluem mordida de macacos, transplante de órgãos e hemodiálise (ATIF *et al.*, 2016). O risco de infecção por esse vírus em



transplante renal deve ser considerado, caso o doador seja residente ou esteja retornando de área endêmica, uma vez que o ZIKV pode ser encontrado na urina de pessoas infectadas por mais de 30 dias (ATIF *et al.*, 2016).

Apesar de algumas pesquisas relatarem que a partícula viral foi isolada no leite materno, bem como que não há evidência de transmissão pelo aleitamento materno, mesmo sendo descrita essa via de transmissão para outros flavivírus, Dupont-Rouzeyrol (2016), em seu relato de pesquisa com amostras de leite materno, as quais foram coletadas antes da amamentação, para evitar possível contaminação da saliva do neonato, observou que somente o soro da mãe (dia três) e o leite materno (dia quatro) foram positivos para o ZIKV pelo RT-qPCR (35 mil cópias de RNA por ml na mãe e 850 mil cópias de RNA por ml no leite materno). O único soro do RN que foi mostrado no dia três foi ambíguo. O leite materno foi inoculado nas células Vero. As partículas virais infectantes foram detectadas na amostra de leite materno e confirmadas pela presença de um efeito citopático e por RT-qPCR (39 milhões de cópias de RNA por ml, apêndice) (HINCKLEY *et al.*, 2007; ATIF *et al.*, 2016; BLÁZQUEZ; SAIZ, 2016; DUPONT-ROUZEYROL, 2016).

## **2.1.7 Manifestações clínicas**

### **2.1.7.1 Manifestações neurológicas em adultos**

A primeira descrição de casos neurológicos associados ao ZIKV foi em 2013, na Polinésia Francesa, onde foram registrados 41 casos de SGB, depois da epidemia. Após a confirmação do surto do ZIKV no Nordeste brasileiro, a partir de abril de 2015, foi observado um número expressivo de SGB no estado do Rio Grande do Norte, Bahia e Pernambuco (MS, 2017a), os casos foram confirmados por estudos virológicos nos afetados (BECKER, 2016).

As pesquisas continuam no Brasil, outros casos foram descritos e não se limitam a SGB, como encefalomielite disseminada aguda, neurite óptica, encefalites, meningite, dentre outros (MS, 2017a).

#### 2.1.7.2 Microcefalia

##### 2.1.7.2.1 Definição

A microcefalia é considerada um sinal clínico que pode ter um diagnóstico heterogêneo com etiologia ambiental e genética. As microcefalias são divididas em primárias e secundárias. A primária é decorrente de anomalias genéticas (isolada ou sindrômica) que interferem no desenvolvimento do córtex cerebral nos primeiros meses de desenvolvimento do feto. Estão geralmente associadas a anomalias cromossômicas, como trissomias 13 ou 18, ou desordens mendelianas como a microcefalia primária autossômica recessiva hereditária (microcefalia vera), que não acarreta anomalias neurológicas, com exceção do *déficit* intelectual, e não está relacionada a anomalias esqueléticas e de outros tipos (NUNES *et al.*, 2016). Entretanto, em 40 a 70% dos casos de microcefalia, as causas permanecem desconhecidas (ASHWAL *et al.*, 2009; VON DER HAGEN *et al.*, 2014; BRASIL, 2015b; CRAGAN *et al.*, 2016).

A microcefalia secundária é decorrente de causas perinatais, como a anóxia perinatal, trauma obstétrico ou hemorragia intracraniana. Pode ser originada de causas infecciosas, em decorrência de meningite ou encefalite, ou infecções intra-útero (sífilis, toxoplasmose, CMV, herpes vírus, rubéola, vírus do HIV e ZIKV). A exposição do feto a substâncias tóxicas, principalmente o consumo materno de álcool (síndrome alcoólica fetal), radiação, insultos que prejudicam o desenvolvimento normal do cérebro (hemorragia, isquemia, síndrome hipóxico-

isquêmica e lesão cerebral traumática) e deficiência nutricional (insuficiência placentária, desnutrição materna, hipotireoidismo ou deficiência de folato materno) também podem ser associados a esses casos (ASHWAL *et al.*, 2009; BRASIL, 2015b; NUNES *et al.*, 2016; TETRO *et al.*, 2016). Com intuito de agrupar essas patologias com quadro clínico semelhante, surgiu a sigla TORCHS (toxoplasmose, rubéola, CMV, herpes, sífilis).

É importante salientar que, devido às alterações que podem ocorrer durante o trabalho de parto, como edema, céfalo-hematoma, bossa e suturas cavalgadas (superpostas), pode ocorrer que o PC esteja transitoriamente abaixo ou acima do parâmetro de corte. Portanto, a medição do PC deve ser realizada entre 24 horas após o nascimento até a primeira semana de vida (BRASIL, 2015c). Essa medida é colocada em curvas recomendadas pela OMS, considerando percentis adequados ao sexo da criança (BRASIL, 2014). Nesse viés, o estudo de Villar *et al.* (2014) estabelece as curvas chamadas *intergrowth*<sup>21</sup>, onde o PC é corrigido por sexo e idade gestacional (IG) da criança, incluindo diferentes populações (VILLAR *et al.*, 2014).

Atualmente, as diretrizes definem a microcefalia como uma circunferência occipito frontal ou PC inferior a dois desvios padrão em relação à média da população, e a microcefalia grave ocorre quando o PC for inferior a três desvios padrão (ASHWAL *et al.*, 2009; VILLAR *et al.*, 2014). As medidas de PC são relevantes, pois refletem indiretamente o tamanho do cérebro e podem prever anomalias em seu desenvolvimento (ASHWAL *et al.*, 2009). É importante lembrar que o PC não é um diagnóstico e sim um sinal clínico. De acordo com as pesquisas e a distribuição normal do PC na cura, 2,3% das crianças poderiam ser classificadas tendo microcefalia (VILLAR *et al.*, 2014; VICTORA *et al.*, 2016).

#### *2.1.7.2.2 Relação causal entre o ZIKV e a microcefalia*

O aumento do número de casos de microcefalia, inicialmente em Pernambuco, no período de setembro a outubro de 2015, constituiu-se em um evento epidêmico inusitado. Merecem destaque as neuropediatras Ana Van der Linden e Vanessa Van der Linden, que alertaram para a ocorrência do evento. O crescimento do número de casos era expressivo em relação ao esperado a partir dos registros da série histórica progressiva (VASCONCELOS, 2017).

Em 22 de outubro de 2015, o MS foi acionado pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco para dar suporte às investigações iniciais de 26 casos de microcefalia notificados por diversos serviços de saúde nas semanas anteriores. Esse evento tornou-se importante para a saúde pública estadual porque, até então, os casos eram raros considerando-se o perfil clínico e epidemiológico da microcefalia no estado. No dia seguinte, o MS notificou a OMS, seguindo o Regulamento Sanitário Internacional. A hipótese era de que a infecção causada pelo Zika potencializava a ocorrência de microcefalias junto com outras causas conhecidas, como infecções virais, fatores genéticos e exposição a produtos químicos ou físicos, com base nos relatos das mães dos bebês microcefálicos, que confirmaram manifestações clínicas compatíveis com a infecção por esse vírus durante a gestação (VASCONCELOS, 2017).

Embora não houvesse comprovação laboratorial, o quadro clínico sugestivo de infecção congênita e o critério epidemiológico que apontava uma associação temporal entre a epidemia do ZIKV e a ocorrência, alguns meses depois, de microcefalia, foram evidências importantíssimas que direcionaram a investigação etiológica para a pesquisa desse agente (MS, 2017a).

No dia 11 de novembro de 2015, devido ao aumento de ocorrências de microcefalias em Pernambuco, o MS declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional. Dez

dias após essa declaração, no Informe Epidemiológico nº 01/2015, o MS noticiou que a Fiocruz identificara a presença do RNA viral do ZIKV no líquido amniótico de duas crianças com exames ultrasonográficos transfontanela, de acordo com as alterações anteriormente descritas. Isso aumentou a suspeita, mas era também uma evidência indireta da presença do ZIKV na gestante, o que não significava ainda umnexo causal, pois o encontro do ZIKV se deu no líquido amniótico e não nos tecidos ou sangue dos fetos (OLIVEIRA-MELO *et al.*, 2016).

No dia 24 de novembro de 2015, o Centro de Controle de Doenças da União Européia (ECDC) publicou o documento “*Rapid risk assessment microcephaly in Brazil potentially linked to the zika vírus epidemic*”, em que é relatada a notificação do aumento incomum de casos de malformações no SNC em fetos e RNs, entre os anos 2014 e 2015, ocorrido na Polinésia Francesa, o que foi considerado com um surto naquela região. As autoridades da Polinésia Francesa, assim como as do Brasil, também acreditam na relação entre a epidemia de Zika e o aumento de casos de anomalias congênitas (ECDC, 2015; BRASIL, 2016).

No dia 28 de novembro de 2015, a equipe de virologistas Instituto Evandro Chagas da SVS/MS, liderada pelo Dr. Pedro Vasconcelos, notificou o MS ter encontrado o RNA do ZIKV no sangue de um RN – que morreu cinco minutos após um parto cesariano, em Fortaleza, Ceará (VASCONCELOS, 2017).

Nesse mesmo dia, o MS reconheceu a relação entre a infecção pelo Zika durante a gestação e o aumento da prevalência de microcefalias, baseado nos resultados de pesquisas clínicas, epidemiológicas e laboratoriais (BRASIL, 2016). Tratava-se de uma associação inesperada e inédita no universo científico. Contudo, as evidências existentes até aquele momento não foram consideradas suficientes pelo Comitê de Emergência, convocado pela OMS para comprovar que a infecção pelo ZIKV em gestantes causava microcefalia e outras

malformações. Com as pesquisas científicas coordenadas em diversos países, as evidências faltantes sobre os aspectos etiológico foram produzidas (GARCIA, 2018).

Uma coorte prospectiva, por meio da análise, foi essencial para subsidiar a comprovação da causalidade de gestantes em andamento, acompanhada por pesquisadores da Fiocruz, no Rio de Janeiro. Os resultados apontaram forte associação entre infecção pelo ZIKV durante a gestação e malformações fetais, diagnosticadas por ultrassonografia (BRASIL *et al.*, 2016).

Outra investigação retrospectiva com dados da epidemia na Polinésia Francesa (CAUCHEMEZ *et al.*, 2016) calculou o risco de microcefalia em fetos e neonatos de mães infectadas pelo Zika na gestação durante a mesma epidemia. Esse estudo reforçou a plausibilidade biológica da associação em questão, tendo em vista que o risco de malformações era maior no primeiro trimestre da gestação, coincidente com o período de formação do sistema nervoso (RODRIGUES, 2016). Essa hipótese foi corroborada pelo relato de uma série de casos de bebês com microcefalia, entre os quais havia maior número entre filhos de mães que apresentaram eritema durante o primeiro trimestre da gestação, em comparação com o segundo (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016a).

O caso de uma mulher que teve sintomas da infecção pelo Zika, no fim do primeiro trimestre da gestação, enquanto residia no Brasil, e teve sua gestação interrompida na Eslovênia, após a detecção de microcefalia e outras malformações cerebrais, por meio de ultrassonografia, com 27 semanas, também trouxe evidências importantes. Exames realizados com amostras do tecido cerebral do feto indicaram a presença do ZIKV, e foi possível recuperar o genoma completo desse vírus (MLAKAR, 2016).

Em fevereiro de 2016, a OMS e seus parceiros desenvolveram um modelo conceitual de causalidade que definia perguntas sobre a relação entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia e outras malformações congênitas, bem como a SGB, de acordo com dez

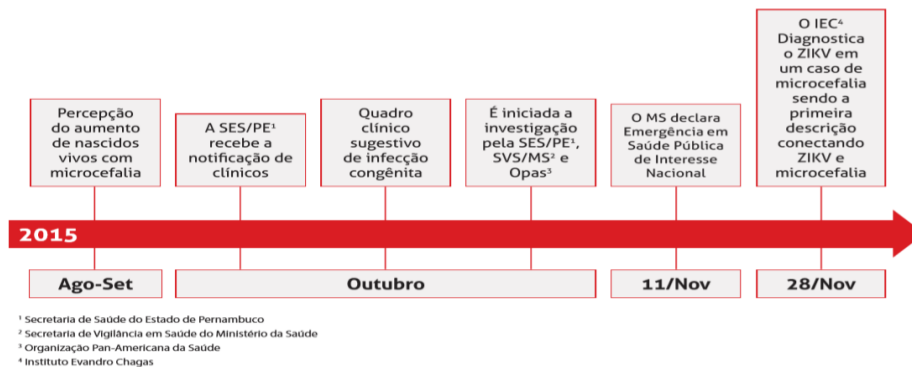
dimensões de causalidade. A OMS propôs revisões sistemáticas para determinar se a evidência atualmente disponível era suficiente para estabelecer uma relação causal entre a infecção pelo ZIKV e cada uma das duas complicações potenciais. Uma equipe de pesquisadores conduziu a revisão sistemática da literatura com estudos selecionados disponíveis inicialmente até 30 de maio e, finalmente, até 30 de julho de 2016 (WHO, 2016b).

Com os resultados desses estudos e a partir da aplicação dos critérios de causalidade de *Bradford Hill*, classicamente empregados por epidemiologistas, como também os critérios de Shepard para determinação da teratogenicidade em humanos, foi considerada comprovada a existência de uma relação causal entre uma exposição rara – Zika – e um defeito congênito raro – microcefalia (RASMUSSEN *et al.*, 2016).

A força da associação do Zika Vírus com a microcefalia foi evidenciada em dois estudos de coorte (CAUCHEMEZ *et al.*, 2016; BRASIL *et al.*, 2016), pelo elevado risco de ocorrência de microcefalia entre nascidos de mães que tiveram infecção pelo Zika, em comparação com filhos daquelas que não a tiveram. Outro critério importante é a consistência entre os achados nesses dois estudos (no Brasil e na Polinésia Francesa), bem como nos relatos de casos. A temporalidade é critério fundamental, reforçado pelo fato de que a circulação viral e a infecção das gestantes antecederam a ocorrência das malformações.

Houve consenso científico de que os surtos de ZIKV e os aglomerados de microcefalia têm como explicação mais provável que a infecção por esse vírus durante a gravidez causa anomalias cerebrais congênitas, incluindo a microcefalia. Também houve consenso a respeito de que a infecção pelo ZIKV age como gatilho para a ocorrência da SGB. A figura 11, a seguir, mostra um sumário cronológico da ocorrência de microcefalia no Brasil.

**Figura 11 – Sumário cronológico da ocorrência, investigação até a confirmação da causalidade da microcefalia e ZIKV no Brasil**



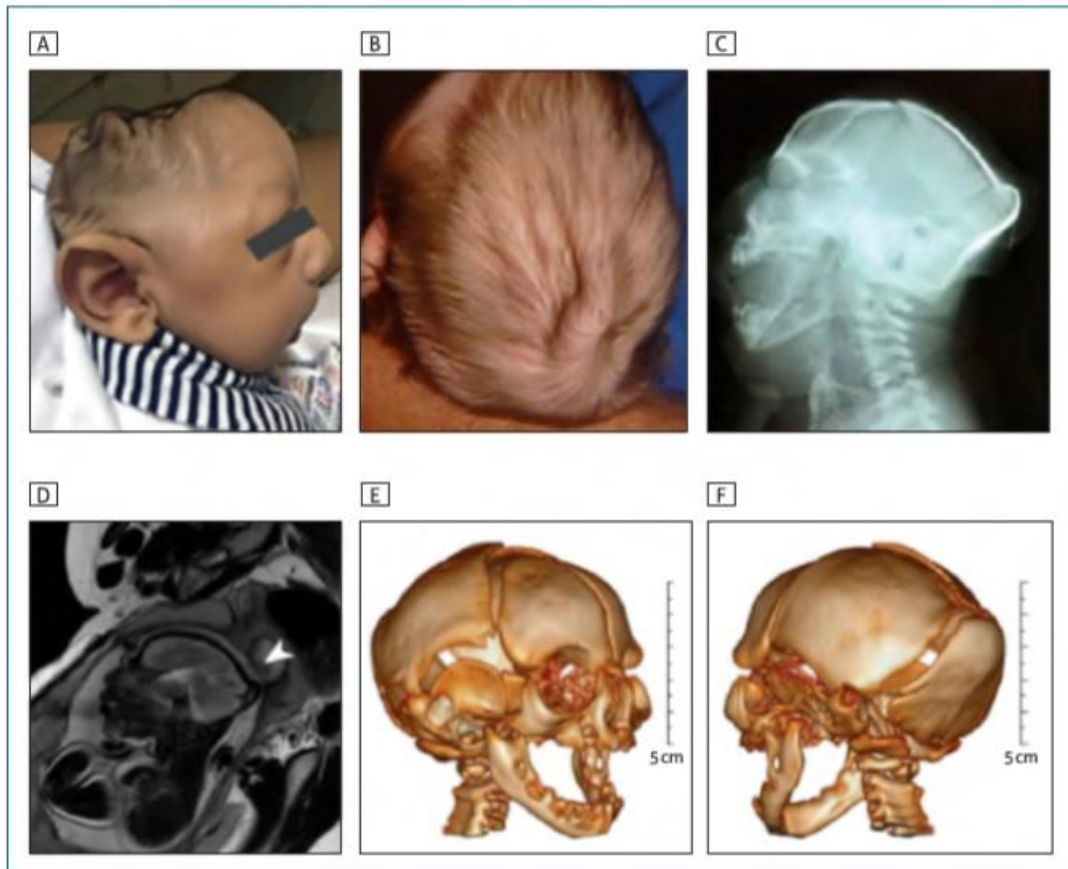
Fonte: Adaptado de MS (2017a).

### 2.1.7.2.3 Síndrome da infecção congênita por ZIKV

A Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM), no mês de dezembro de 2015, baseada no conhecimento dos atendimentos a crianças com microcefalia, pôde descrever o fenótipo da embriopatia por Zika, o qual inclui não somente as características gerais de infecções congênitas, mas também achados dismorfológicos específicos. No estudo de Del Campo *et al.* (2017), que considerou 83 crianças, as principais alterações encontradas que caracterizam esse fenótipo foram: desproporção craniofacial (96%), estreitamento bitemporal (57%), excesso de pele na região occipital (47%), no couro cabeludo ou apenas na região frontal (38%), pescoço curto (34%), múltiplas fôveas nas articulações (30%), contratura de mão/camptodactilia (20%), contratura de pés (16%) e artrogripose múltipla (10%), como mostra a figura 12.



**Figura 12 – Perfil do crânio de crianças com a SCZ associada à infecção pelo ZIKV**



Fonte: Del Campo *et al.* (2017).

Atualmente, são três os espectros de gravidade da síndrome congênita pelo ZIKV: a) com microcefalia no nascimento, apresentando todas as anormalidades descritas na literatura; b) com microcefalia pós-natal, c) sem microcefalia (ARAGÃO *et al.*, 2017a).

Da figura 12 destaca-se: (A) Vista lateral de um RN com infecção congênita pelo ZIKV. Grave diminuição da abóboda craniana, irregularidade do crânio e rugas no couro cabeludo. (B) Excesso de pele formando dobra ou rugosidade no couro cabeludo de um recém-nascido de três meses de idade com presumida infecção congênita pelo ZIKV. (C) Radiografia lateral do crânio de recém-nascido mostrando colapso parcial dos ossos cranianos com occipital proeminente. (D) Imagem de ressonância magnética fetal analisando o mesmo fenótipo com 29 semanas de gestação. A flecha que consta da ressonância indica a área

occipital. (E) e (F) Reconstrução tridimensional do crânio em um recém-nascido de três meses constando o deslocamento descentente os ossos frontal e parietal, ao mesmo tempo em que o osso occipital parece estável.

#### *2.1.7.2.4 Alterações neurológicas*

Os RNs com alguma alteração identificada como a microcefalia e/ou alterações do SNC podem apresentar limitações e atrasos neurológicos. Assim, ao avaliar o seu desenvolvimento, deve-se ater aos reflexos primitivos nos primeiros dias de vida e à avaliação dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor nos primeiros anos de vida, os quais vão avançando conforme ocorre a maturidade do desenvolvimento neurológico (LLINGWORTH, 2013).

As características fundamentais que devem ser verificadas são as habilidades motoras. No RN, observa-se a presença de reflexos primitivos. Em torno dos quatro aos oito meses, observa-se o sustentar a cabeça, pegar objetos, levar objetos à boca, além das habilidades de linguagem expressiva e receptiva (balbuciar, olhar em direção aos sons, reconhecer seu nome) e habilidades cognitivas e sociais (emitir sorriso social, reconhecer pessoas familiares, olhar objetos em movimento, reagir a interações e expressões dos cuidadores). Nessa fase, o cérebro se desenvolve rapidamente, constituindo janelas de oportunidades para o estabelecimento das funções que, automaticamente, favorecerão produtividade no futuro (MLAKAR *et al.*, 2016).

Os danos causados no período fetal são irreversíveis, mas a identificação precoce da causa da microcefalia é importante para que as complicações possam ser evitadas ou tratadas precocemente. Por isso, é necessário um acompanhamento com equipes multidisciplinares (BRASIL, 2015b). A intervenção motora nas crianças proporciona maior equilíbrio entre os

sistemas orgânicos funcionais (proprioceptivo, emocional, social, sensorial, motora linguístico e perceptivo), dependentes ou não da maturação do SNC. O acolhimento e o cuidado a essas crianças, juntamente a suas famílias, são primordiais para que se conquiste o maior ganho funcional possível nos primeiros anos de vida (UNICEF, 2015).

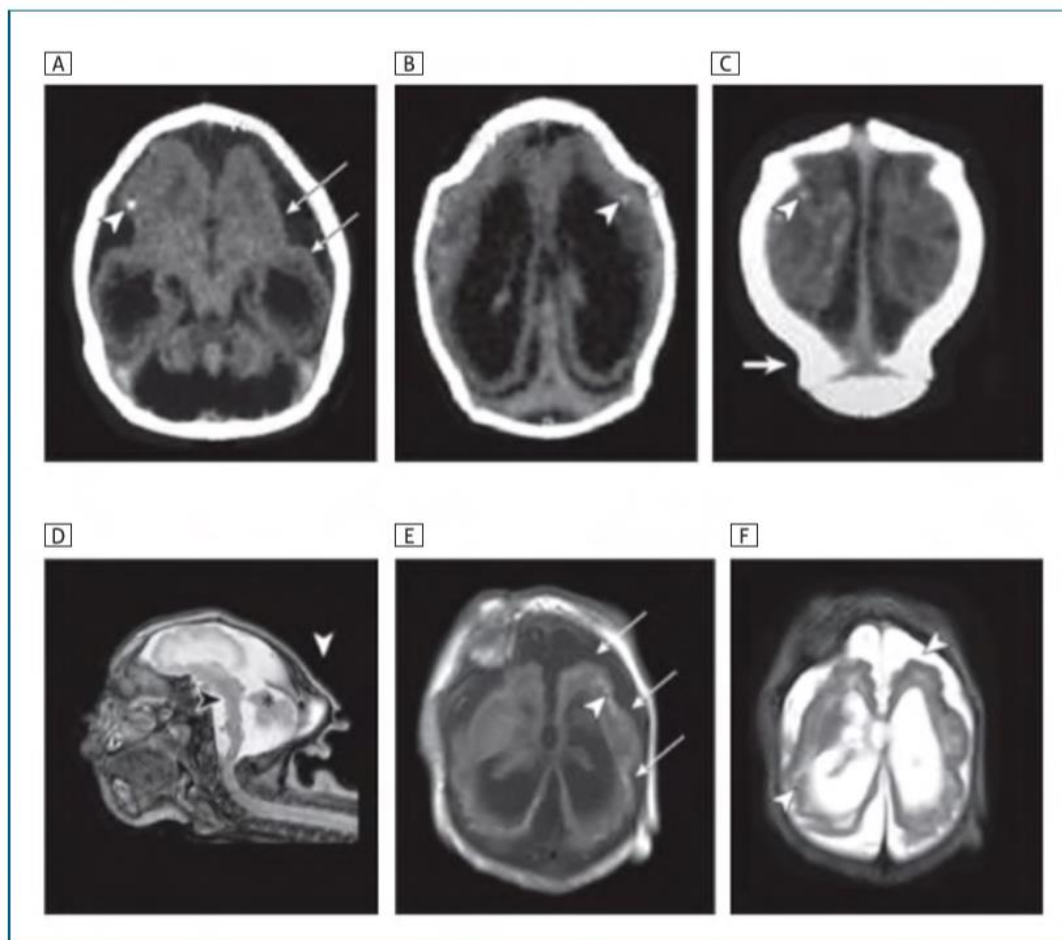
### 2.1.7.3 Alterações de neuroimagem

As imagens cerebrais – ressonância magnética, tomografia e ultrassonografia – mostram lesões características de infecções congênitas: calcificações cerebrais e atraso no desenvolvimento cerebral (OLIVEIRA-MELO *et al.*, 2016; JOUVANNIC *et al.*, 2016; SNYDER-KELLER *et al.*, 2020). No entanto, a microcefalia no ZIKV está associada geralmente ao PC menor que três desvios padrão, e a face do RN aparenta ser maior devido à desproporção crânio-facial (VICTORIA *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017; DEL CAMPO *et al.*, 2017).

Cabe ressaltar que, embora alguns sintomas do ZIKV sejam observados em outras infecções congênitas, como alterações sensoriais, motoras e cognitivas, o ZIKV tem cinco importantes aspectos que devem servir de estado de alerta, quando comparados com outras infecções: 1) camada cerebral fina com calcificações subcorticais; 2) hipertonia precoce marcada com sintomas de envolvimento extrapiramidal; 3) microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado; 4) contraturas congênitas; e 5) calcificações cerebrais disseminadas do cérebro – e consequente atraso no desenvolvimento cerebral –, especialmente nas zonas do parênquima, talâmica, gânglios basais e periventricular (MOORE *et al.*, 2017; VAN DER LINDEN *et al.*, 2020). É possível verificar não só anormalidades de migração de células, por exemplo, paquigiria e lisencefalia, como também o alargamento ventricular secundário à atrofia cortical e subcortical (SCHÜLER - FACCINI *et al.*, 2016a).

Na figura 13, a seguir, podem ser conferidas imagens cerebrais de crianças com SCZ associada à infecção pelo ZIKV.

**Figura 13 – Imagens cerebrais de crianças com SCZ associada à infecção pelo ZIKV**



Fonte: Adaptado de Moore *et al.* (2017).

Conforme a figura 13, pode-se observar que a tomografia computadorizada de um RN e a ressonância magnética de outro bebê com exposição pré-natal ao ZIKV apresentam calcificações pontuais dispersas (flechas brancas nas imagens com as letras A, B, C e E), testa muito baixa e pequena abóboda craniana (D). Pelo aumento do espaço extra-axial e pela ventriculomegalia (A, B, C, D, E e F), pode ser analisado o desenvolvimento giroscópico

pobre com poucos sulcos (flechas nas imagens A e E), desenvolvimento giral pobre com córtex irregular mais consistente com polimicrogiria (F), achatado e cerebelo pequeno (asterisco e pontas na imagem D). A “prateleira” occipital causada pelo colapso do crânio é visto em ambos os bebês (C e D).

Embora a microcefalia congênita seja o achado inicial para o reconhecimento da síndrome, algumas dessas manifestações neurológicas ocorreram sem a microcefalia associada e só se tornaram evidentes após o nascimento (FALUYI *et al.*, 2016; MO *et al.*, 2016). Esse achado foi percebido no início das epidemias, em decorrência da adoção da definição de caso operacional de 33 cm pelo MS (BRASIL, 2015b).

As anormalidades relatadas de forma consistente nesses lactentes, incluindo achados anormais de neuroimagem, mostram que uma síndrome congênita, semelhante à da rubéola congênita ou infecção por CMV, é atribuível à infecção pelo ZIKV durante a gestação. Com base em uma revisão de estudos observacionais, de coorte e de caso-controle, está estabelecido que o ZIKV é uma causa de microcefalia e outras complicações neurológicas que, em conjunto, constituem a SCZ (MARTINES *et al.*, 2016; ABBASI, 2016; PAHO, 2016).

Os achados de neuroimagem observados na SCZ, conforme mostrado na figura 13, incluem calcificações corticais, subcorticais e em outros locais, hipoplasia do tronco cerebral e padrão giral simplificado (agiria, lisencefalia, polimicrogiria) (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2018).

Pool *et al.* (2019), em estudo de coorte com 110 bebês de uma maternidade de um hospital infantil do Rio de Janeiro, com IG média (DP) de 38,4 (2,1 DP) semanas, puderam observar calcificações cerebrais, especialmente na junção cortico-subcortical da substância branca, malformações do córtex, ventriculomegalia e volumes cerebrais reduzidos, seguidos por hipoplasia do tronco cerebral, hipoplasia cerebelar e anormalidades do corpo caloso. A

frequência de imagens anormais foi maior em bebês com achados clínicos específicos, em oposição àqueles sem eles; esses achados incluíram sequência de ruptura cerebral fetal (100% vs 35%), microcefalia (100% vs 30%), contraturas congênicas (100% vs 58%), anormalidades oftalmológicas (95% vs 44%), anormalidades auditivas (100% vs 58%) e sintomas neurológicos (94% vs 10%). Quatro dos 39 bebês (10%) não têm evidência inicial de infecção grave pelo ZIKV e, na avaliação neurológica ao nascimento, tiveram achados anormais de neuroimagem. As anormalidades de neuroimagem foram relacionadas ao trimestre da infecção materna pelo ZIKV: 63% dos bebês nascidos de mães infectadas no primeiro trimestre, 13% dos bebês nascidos de mães infectadas no segundo trimestre e 1% dos bebês nascidos de mães infectadas no terceiro trimestre. As chances de neuroimagem anormal foram 7,9 vezes maiores para bebês com exposição ao ZIKV no primeiro trimestre – em comparação com outros trimestres combinados ( $p < 0,001$ ).

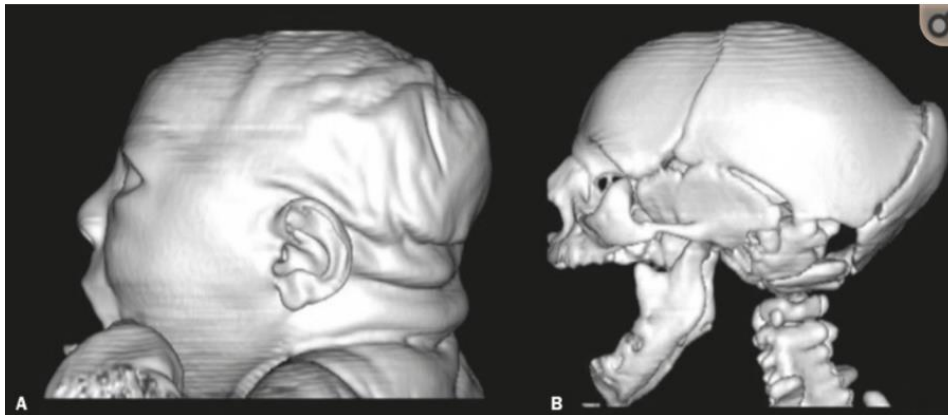
A IG no momento da exposição ao ZIKV pode justificar a variabilidade fenotípica observada nas crianças. A infecção precoce (final do primeiro ao início do segundo trimestre) está relacionada à microcefalia grave e desproporcionada, colapso do crânio, proeminência da região occipital e pele redundante no couro cabeludo. A infecção mais tardia interfere menos no crescimento cerebral, consequentemente tem menor impacto neurológico (SOARES DE SOUZA *et al.*, 2016).

Na pesquisa de Schüler-Faccini *et al.* (2016a), que considerou o total de 35 pacientes, foi possível verificar que 31% apresentaram pele excessiva do couro cabeludo, concluindo assim uma lesão intrauterina aguda do cérebro e, consequentemente, atraso do crescimento cerebral, com a continuidade do desenvolvimento da pele do couro cabeludo. Ainda, 11% apresentaram a artrogripose, sendo que essa indica o envolvimento do sistema nervoso periférico ou central no RN.

Aragão *et al.* (2019), numa série de casos, observaram em três lactentes com diagnóstico confirmado de SCZ que morreram (doença pulmonar - pneumonia e sepse com aspiração pulmonar maciça, provavelmente secundária a disfagia e refluxo) e, a partir disso, as características recorrentes foram as seguintes: (1) calcificação e hipoplasia dos núcleos lentiformes, hipoplasia dos núcleos caudados e calcificação na junção cortico-subcortical em todos os casos (100%) e calcificação dos núcleos caudados em 66,7% dos casos; (2) calcificação no tronco cerebral e ao longo da parede lateral dos ventrículos laterais foi observada apenas no caso de artrogripose (33,3%); e (3) lesões na fossa posterior (hipoplasia do tronco cerebral e cerebelo) foram observadas em dois casos (66,7%), incluindo o caso de artrogripose. Os achados referentes a calcificações e malformações cerebrais obtidos na tomografia computadorizada (TC) sem contraste demonstraram boa concordância com os achados obtidos na análise patológica pós-morte; no entanto, a TC falhou em detectar descontinuidade da pia-máter com heterotopia, invasão do tecido cerebral no espaço subaracnóideo e descontinuidade do endotélio nos ventrículos laterais com gliose; esse último recurso foi fotografado apenas no caso mais grave de microcefalia extrema com um padrão girial simplificado. Somente a histopatologia mostrou calcificações agrupadas associadas a calcificações dispersas sugestivas da morfologia dos neurônios.

Petribu *et al.* (2018) descreveram os achados da TC da cabeça em neonatos com infecção congênita pelo ZIKV – confirmada no líquido cefalorraquidiano. O estudo foi composto por 16 RNs, sendo que 81,2% apresentaram diminuição do volume cerebral e todos apresentaram calcificações cortico-subcorticais, localizadas principalmente no lobo frontal. Em 93,7% dos pacientes, a ventriculomegalia foi observada; a colpocefalia foi um achado comum, sendo observada em 62,5%; e um osso occipital proeminente foi identificado em 56,2% deles, como pode ser verificado na figura 14.

**Figura 14 – Reconstrução tridimensional da tomografia do crânio**



A: Microcefalia grave com dobras no couro cabeludo. B: Osso occipital proeminente e suturas sobrepostas.

Fonte: Adaptado de Petribu *et al.* (2018).

O objetivo do estudo de Petribu *et al.* (2018) foi descrever as neuroimagens pré-natais e pós-natais e os achados clínicos durante o primeiro surto epidêmico do ZIKV no estado de Pernambuco. Foram examinados os resultados pré-natal e pós-natal de oito fetos/ RNs de mães com síndrome ZIKV congênita presumida/ confirmada (PIRES *et al.*, 2018). A IG média ao ultra-som foi de 31,3 semanas. A microcefalia grave foi identificada em 87,5% dos fetos, enquanto ventriculomegalia e calcificações cerebrais foram detectadas em todos os fetos. A IG média no parto e o PC foram de 38 semanas e 30,2 cm, respectivamente. Todos os casos considerados são de microcefalia, mas um foi confirmado pós-natal. A TC do cérebro ou a ressonância magnética (RM) foram realizadas em sete RNs e todas apresentaram calcificações periventriculares e/ ou parenquimatosas, ventriculomegalia simétrica ou assimétrica, paquigiria e sulcação e rotação reduzidas. A ressonância magnética auxiliou na identificação de um caso não detectado de disgenesia do corpo caloso e foi essencial na documentação da manta reduzida do córtex cerebral e na rotação e sulcação reduzidas, especialmente envolvendo o lobo parietal. Além disso, a ressonância magnética também foi capaz de exibir interfaces irregulares com a substância branca subcortical, um achado



consistente com polimicrogiria, mais frequentemente observado no nível do lobo frontal e nas ponteiros atróficas e afinadas (PIRES *et al.*, 2018).

#### 2.1.7.4 Alterações oculares

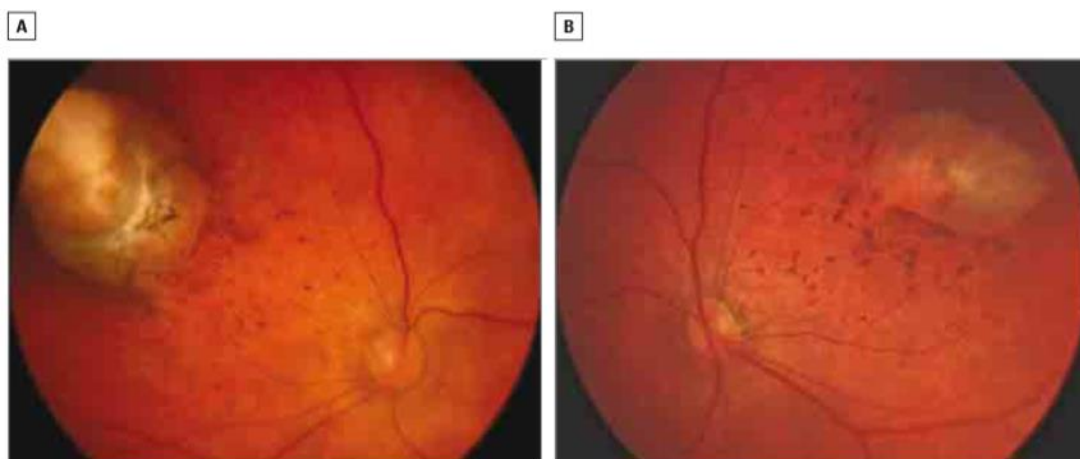
As anormalidades oculares podem ser o único achado inicial na infecção congênita por ZIKV. Portanto, todas as crianças com história de exposição pré-natal ao ZIKV devem ser submetidas a exames oftalmológico de triagem, independentemente de anormalidades do SNC, tempo de infecção materna durante a gestação ou confirmação laboratorial (ZIN *et al.*, 2017, PORTNOI BARAN *et al.*, 2019; LIMA *et al.*, 2020).

Os principais e primeiros achados no fundo do olho dos lactentes com SCZ são anormalidades maculares, incluindo perda do reflexo foveal, manchas pigmentadas e áreas cicatriciais de atrofia coriorretinianas e hipoplasia, atrofia parcial ou completa do nervo óptico com o sinal de anel duplo, além de aumento da escavação papilar. Com menor frequência, pode haver hemorragia retiniana, catarata e glaucoma congênito, microftalmia, coloboma de íris e de retina (VENTURA *et al.*, 2016a). Essas anormalidades do fundo de olho em crianças com SCZ foram associadas a menores perímetros cefálicos ao nascimento, sendo mais frequentes em lactentes cujas mães relataram sintomas durante o primeiro trimestre da gestação. Crianças com IgM positivo para ZIKV e sem microcefalia podem apresentar alterações no fundo do olho, porém discretamente mais leves (BRASIL *et al.*, 2017; DIAS *et al.*, 2018).

Freitas *et al.* (2016) tiveram como propósito avaliar os achados oculares em 29 lactentes com microcefalia associada à infecção intra-uterina presumida por ZIKV em Salvador (Bahia, Brasil). Quanto às mães, 79,3% relataram suspeita de sinais e sintomas de infecção por ZIKV durante a gravidez, 18 no primeiro trimestre, quatro no segundo trimestre

e uma no terceiro trimestre. Quanto aos bebês (58 olhos) examinados (18 [62,1%] do sexo feminino), as anormalidades oculares estavam presentes em 17 olhos (29,3%) de dez crianças (34,5%). Achados bilaterais foram encontrados em sete de dez pacientes que apresentaram lesões oculares, sendo os mais comuns: manchas de pigmento focal da retina e atrofia coriorretiniana em 11 dos 17 olhos com anormalidades (64,7%), seguidos por anormalidades do nervo óptico em oito olhos (47,1%), coloboma de íris bilateral em um paciente (dois olhos [11,8%]) e subluxação da lente em um olho (5,9%). A figura 15 mostra a avaliação do fundo de olho de um menino com um mês de idade.

**Figura 15 – Avaliação do fundo de olho de um menino com um mês de idade**



Fonte: Adaptado de Freitas *et al.* (2016).

Na figura 15, observa-se que os olhos direito (A) e esquerdo (B) têm atrofia coriorretiniana paramacular superatemporal, circundada por um halo hiperpigmentado, e manchas hiperpigmentadas.

Embora haja pesquisas sobre as manifestações oculares, ainda não são bem conhecidas e, por isso, avaliar e documentar esses achados oftalmológicos são iniciativas fundamentais para o tratamento oportuno dessa doença (MELO *et al.*, 2016; VAN DER LINDEN *et al.*, 2016a; FREITAS *et al.*, 2017; SARNO *et al.*, 2017; VENTURA *et al.*, 2020). Yopez *et al.*

(2017), em uma série de caso prospectivo, incluíram 43 pacientes de dois centros oftalmológicos, da Colômbia e da Venezuela, submetidos à avaliação de 1º de outubro de 2015 a 30 de junho de 2016, e com diagnóstico clínico de SCZ. Quanto à nacionalidade, vinte pacientes eram hispânicos; 13 eram africanos; e dois eram americanos nativos. Quanto à raça, foi apenas descrito que oito eram brancos. Dos pacientes incluídos nessa série (28 meninas e 15 meninos), a idade média (DP) no exame foi de 2,1 (1,5) meses. Todos os pacientes apresentavam manifestações oftalmológicas bilaterais. Os achados do nervo óptico incluíram hipoplasia com sinal de anel duplo, palidez e aumento da relação disco-óptico em 11,6% dos pacientes. Anormalidades maculares incluíram manchas de pigmento leve a grave em 63% dos pacientes e maculopatia lacunar em 6,9%. A cicatrização coriorretiniana esteve presente em 7% dos pacientes. Vinte e seis por cento dos pacientes apresentaram uma combinação de lesões no pólo posterior. Foram diagnosticados 12% dos pacientes com glaucoma congênito, caracterizado pela tríade clínica de epífora, fotofobia e blefaroespasmos; identificou-se também pressão intra-ocular aumentada, turvação da córnea ao nascimento e aumento visível do globo ocular. Esses dados revelam que 12% (IC95%, 5% -24%) dos casos congênitos de Zika com microcefalia apresentaram anormalidades no segmento anterior e 88% (IC95%, 76%, 94%) apresentaram anormalidades importantes nos nervos macular e óptico. As sequelas visuais dessas manifestações oftalmológicas permanecem desconhecidas.

No estudo de caso retrospectivo de Miranda *et al.* (2016), descreveram-se os achados oculares de três bebês do sexo masculino nascidos no Norte do Brasil, cujas mães demonstraram uma síndrome viral durante o primeiro trimestre e que subsequentemente nasceram com microcefalia. Todos os seis olhos demonstraram maculopatia pigmentar variando de leve à pronunciada. Em quatro olhos, desenvolveu-se atrofia coriorretiniana macular bem delineada com anel hiperpigmentado. Três olhos demonstraram tortuosidade vascular e dois olhos demonstraram um término precoce pronunciado da vasculatura da retina

na avaliação. Dois olhos demonstraram uma retina periférica desbotada com uma mancha hipoluciente. Um olho tinha hemorragias sub-retinianas dispersas externas à mácula. Por fim, um olho demonstrou alterações pigmentares periféricas e lesões atróficas agrupadas que se assemelham a manchas albinóticas congênitas agrupadas (rastros de ursos polares).

É importante avaliar e identificar possíveis fatores de risco para achados oftalmoscópicos em bebês nascidos com microcefalia e um diagnóstico clínico presumido de infecção intra-uterina por ZIKV. O estudo transversal realizado por Ventura *et al.* (2016a) na Fundação Altino Ventura, em Recife, Brasil, teve exatamente esse objetivo: incluiu 40 bebês com microcefalia nascidos no estado de Pernambuco, Brasil, entre maio e dezembro de 2015, com idade média (DP) foi de 2,2 (1,2) meses (variação de 0,1 a 7,3 meses). Das 24 crianças testadas, 100% tiveram resultados positivos para a infecção pelo ZIKV: 14 de 22 crianças (63,6%) do grupo com achados oftalmoscópicos e dez de 18 crianças (55,6%) do grupo sem achados oftalmoscópicos. Trinta e sete olhos (46,3%) de 22 crianças (55,0%) apresentaram alterações oftalmoscópicas. Dez mães (71,4%) de bebês com achados oculares relataram sintomas durante o primeiro trimestre ( $p = 0,04$ ). Também foi observada diferença entre os grupos de bebês com e sem achados oculares em relação ao PC: média (DP) de 28,8 (1,7) e 30,3 (1,5), respectivamente ( $p = 0,004$ ) (VENTURA *et al.*, 2016a).

Para Ventura *et al.* (2016b), em amostra de 10 pacientes, foi possível observar que todos eles apresentavam estruturas normais do segmento anterior e comprimento axial. Apresentaram miopia 40% dos pacientes, diferentemente da hipermetropia habitualmente observada em bebês, e nistagmo horizontal foi identificado em 10%. As pupilas eram normalmente reativas, sem defeito pupilar aferente, sendo identificada exoforia em 40% dos pacientes e esoforia em 20%. A refração cicloplégica mostrou um equivalente esférico médio de  $-0,40 \pm 2,40$  dioptrias (D) (variação: -3,50 a +2,00) na DO e  $0 \pm 2,50$  D (variação: -3,00 a 3,50 D) na OS. A avaliação da retina revelou que o nervo óptico e as alterações maculares

foram de 17 olhos (85%). Além disso, alterações do nervo óptico foram observadas pela primeira vez. Em 45% dos olhos foi verificado hipoplasia com sinal do duplo anel, palidez e/ou aumento escavação papilar. As anormalidades maculares foram perda do reflexo foveal, manchas de pigmento leve a grosseiro e áreas circulares nitidamente demarcadas de atrofia coriorretiniana. Em todos os olhos, a retina e a coroide estavam ligadas e os vasos da retina tinham distribuição e aparência normais.

#### 2.1.7.5 Alterações auditivas

Ponderando os indicativos do neurotropismo do ZIKV e sua associação com malformações em fetos afetados, pode-se sugerir que esse vírus é capaz de afetar as vias neurais auditivas ou causar malformações nos órgãos auditivos, levar ao comprometimento do seu desenvolvimento e, conseqüentemente, ao maior risco de comprometimento auditivo morfológico ou funcional, especialmente em infecções pré-natais. Relatos iniciais sobre bebês com SCZ estimaram uma taxa de 6% a 9% de perda auditiva, comparável a algumas das outras causas virais de perda auditiva congênita, embora a prevalência precise ser mais estudada (COHEN *et al.*, 2014; LEAL *et al.*, 2016, MICROCEPHALY EPIDEMIC RESEARCH GROUP, 2016).

Estudo recente envolvendo RNs com microcefalia, realizado em Pernambuco, verificou uma proporção de perda auditiva sensorineural, uni ou bilateral, de 4/69, compatível com as perdas auditivas causadas por infecções virais congênitas. Entretanto, os casos que envolvem perda auditiva por infecção viral congênita, neurosensorial, geralmente bilateral, grave e profunda, são muitas vezes indetectáveis ao nascimento, uma vez que tal perda pode ser progressiva (COHEN *et al.*, 2014; LEAL *et al.*, 2016; LEITE *et al.*, 2018; BARBOSA *et al.*, 2019).

Leite *et al.* (2018) publicaram um estudo com o objetivo de descrever a triagem auditiva em crianças de Fortaleza com SCZ. Os exames realizados foram triagem auditiva imitanciometria, emissões otoacústicas transientes (EOAT), reflexos acústicos e reflexo cócleo-palpebral (RCP). Quarenta e cinco crianças com idade média de dez meses foram incluídas na pesquisa. Dessas, 44 realizaram triagem timpanométrica, das quais 16 se apresentaram dentro da normalidade na orelha direita e 22 na orelha esquerda. Entre as 43 crianças avaliadas pelas EOAT, 30 “passaram” nas duas orelhas, nove “falharam” nas duas orelhas e quatro “falharam” em uma orelha; 13/43 “falharam”, sendo necessário repetir a triagem. Das 43 crianças avaliadas pelo RCP, 37 apresentaram respostas presentes. A maioria das crianças mostra função coclear íntegra no nível de células ciliadas externas e alterações de orelha média compatíveis com crianças em desenvolvimento normal para a idade. Sugere-se a realização da triagem auditiva em todas as crianças com a SCZ, logo após o nascimento, e o encaminhamento para diagnóstico médico e audiológico apenas das crianças com falhas, quando se encontram em idade precoce, o que também facilitaria a realização desses procedimentos.

Abramov *et al.* (2018) analisaram em 19 crianças microcefálicas o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) com clique neurodiagnóstico, a fim de avaliar a integridade da via auditiva, e não os valores dos limiares auditivos. Os autores encontraram apenas alterações leves de latência em três pacientes. Além disso, concluíram, em uma avaliação da condução das vias auditivas até o tronco encefálico em pacientes com exposição pré-natal ao ZIKV, que a fisiologia das vias auditivas do tronco cerebral não é afetada pela infecção congênita pelo ZIKV, mesmo quando ocorre durante o primeiro trimestre, e que não há uma correlação direta entre o grau de microcefalia e a função da via auditiva no tronco encefálico. A partir do achado do aumento de latência da onda I no PEATE com a idade, entende-se que esse dano progressivo pode ser responsável pela perda auditiva tardia. Nesse

viés, a necessidade de acompanhamento em longo prazo permanece controversa, já que, por um lado, a presença de alterações auditivas nas avaliações tardias, dos 19 aos 24 meses de vida, em 68,4% das crianças microcefálicas com evidência laboratorial de infecção congênita pelo ZIKV, reforça a necessidade de seguimento tardio. Essas avaliações, no entanto, estavam restritas ao *Hammersmith Infant Neurological Exam* (HINE) – uma resposta à estimulação sonora com chocalho ou sino em uma pequena amostra de crianças, na qual não foi possível identificar o tipo de alteração auditiva, central ou periférica, neurosensorial ou condutiva. Por outro lado, Leal *et al.* (2019) encontraram em sua pesquisa uma incidência de 4,3% de perda auditiva em RNs com infecção congênita por ZIKV em um acompanhamento auditivo normal dessas crianças após 18 meses, o que contrariou a possibilidade de perda auditiva progressiva ou tardia.

Não há confirmação de que a lesão tecidual se deve ao efeito direto do vírus ou à reação imune do hospedeiro (LEAL *et al.*, 2016; VINHAES *et al.*, 2017), o que pode envolver apenas a cóclea ou originar-se do SNC, especialmente em casos de malformações do SNC (LEAL *et al.*, 2016; MITTAL *et al.*, 2017), ou se a neurocondução do estímulo acústico está envolvida tanto com a exposição pré-natal (BORJA *et al.*, 2017) quanto com a pós-natal (MARTINS *et al.*, 2017), questões que exigem esclarecimentos. Há indicações de preservação da organização funcional no tronco encefálico de crianças microcefálicas expostas ao ZIKV durante a gravidez, sugerindo que os distúrbios causados pelo ZIKV estão restritos a regiões mais centrais. O mais importante a se destacar é que há evidências de um possível dano progressivo às regiões periféricas do nervo auditivo ou às estruturas neurosensoriais (ABRAMOV *et al.*, 2018).

Silva *et al.* (2019) avaliaram as respostas dos potenciais evocados do tronco cerebral em crianças com microcefalia – quatro crianças, de um a dois anos e meio, foram submetidas a estímulos síncronos repetidos de 80 dBNA – para analisar as latências absolutas das ondas I,

III e V e as latências interpicos I-III, III-V e I-V. Segundo os autores, as latências absolutas médias das ondas de crianças com microcefalia foram semelhantes às esperadas para crianças saudáveis da mesma idade. Essas latências de ondas sugerem integridade da via retrococlear, apesar da hipoplasia do tronco cerebral. No entanto, é indicado um acompanhamento regular, pois existe o risco de aparecimento tardio de perda auditiva.

Tenório *et al.* (2019) analisaram o PEATE em crianças com microcefalia associada ao ZIKV, estudando a função do tronco cerebral e sua dependência da idade cronológica e do PC – tratou-se de um estudo transversal de coorte; os pacientes foram recrutados entre os meses de agosto de 2016 a fevereiro de 2017. Os autores destacaram as latências dos picos das ondas I, III e V, as latências de latências de interpicos I-III, I-V e III-V e sua dependência das variáveis de confusão (idade cronológica ao exame e PC ao nascimento). Foram incluídas na análise estatística 19 crianças, sendo 12 do sexo feminino e sete do sexo masculino, com média de idade de  $29,57 \pm 17,84$  semanas e PC ao nascimento de  $28,06 \pm 2,02$  cm. Acerca da IG em que a criança foi infectada, 13 foram infectadas no primeiro trimestre, uma no segundo trimestre, uma no terceiro trimestre e quatro com data de infecção desconhecida, pois as mães foram assintomáticas.

De acordo com Tenório *et al.* (2019), os resultados do PCR de 11 crianças foram positivos e a sorologia (imunoglobulina G +) de duas foi positiva. O PEATE apresentou ondas de clara definição e amplitude, no tocante a uma perspectiva qualitativa. Ao serem comparadas as latências das orelhas direita e esquerda dos participantes, não foi observada significância estatística ( $p \geq 0,21$ ). Praticamente todas as latências apresentaram índices superiores ao valor normativo para as ondas I e III, enquanto que para a onda V apresentaram-se em torno do valor normativo estabelecido. Os autores concluíram que a fisiologia do tronco cerebral não é comprometida na população estudada, independentemente da IG em que a



infecção pelo ZIKV ocorre. Ressaltaram ainda que não existe dependência entre microcefalia e a função do tronco cerebral relacionada ao sistema auditivo (TENÓRIO *et al.*, 2019).

Tendo em vista que esse método de avaliação, o PEATE, analisa a integridade do sistema auditivo até o tronco encefálico apenas, ainda considerando o que propõe Tenório *et al.* (2019), é imprescindível que seja realizada uma avaliação mais aprofundada, utilizando-se também os potenciais evocados auditivos de média e longa latência, os quais analisam desde a orelha interna até o córtex cerebral. Dessa forma, poderão ser obtidas maiores informações sobre o funcionamento de áreas auditivas corticais e subcorticais, bem como o comprometimento auditivo a nível do sistema nervoso central, regiões essas possivelmente comprometidas em crianças com microcefalia (FIGUEIREDO *et al.*, 2002).

Nessa mesma linha, Lage *et al.* (2019), em seu estudo transversal retrospectivo, realizado no Centro de reabilitação de Salvador, no período de novembro de 2015 a setembro de 2016, analisaram 102 bebês com microcefalia e sintomas clínicos do ZIKV gestacional. Os autores fizeram a avaliação auditiva por meio do teste de triagem, que consiste na mensuração da audiometria de tronco encefálico (ABR) de curta latência para estímulos clique, sendo o PEATE considerado normal quando a onda V foi identificada em duas formas de onda médias consecutivas com nível de audição normal de 35 decibéis (dB nHL). Verificou-se uma resposta prejudicada no PEATE (17,3%) e potencial evocado visual (14,1%), sugestivos de perda neurossensorial. A prevalência de perda auditiva neurossensorial foi estimada em 5,8% entre 69 crianças com microcefalia e SCZ (LEAL, 2015). Esses lactentes precisam de acompanhamento regular, mesmo aqueles com testes iniciais normais de triagem, pois a perda auditiva, como em outras infecções virais congênitas, pode ser retardada e progressiva.

#### 2.1.7.6 Alterações articulares

Alterações medulares e nas raízes nervosas têm sido descritas, sendo que a gravidade dessas alterações apresenta aparente correlação com a presença de artrogripose (contratura de pelo menos duas ou mais articulações desde o nascimento). Com base na inspeção visual em sequências ponderadas em T2, nos planos sagital e axial na RM, foi demonstrada, por um lado, redução significativa de toda a medula espinhal, associada a importante redução das raízes anteriores do cone medular em pacientes com síndrome congênita pelo ZIKV e artrogripose. Por outro lado, os pacientes que não apresentavam tal alteração articular demonstravam somente redução da espessura medular na região dorsal e discreto afinamento das raízes anteriores do cone medular. Havia, ainda, o acometimento evidente dos tratos anteriores descendentes da medula, com aparente preservação dos tratos posteriores ascendentes, fato já descrito por Mlakar *et al.* (2016). Acerca dessa questão, Aragão *et al.* (2017b) demonstram correlação entre a presença de artrogripose e um dano cerebral mais grave, com um número maior de calcificações cerebrais e maior chance de calcificações infratentoriais e de hipoplasias do tronco cerebral e cerebelo. Além disso, todos os casos com artrogripose apresentavam paquigiria e ausência de polimicrogria, podendo indicar que a síndrome congênita pelo ZIKV com artrogripose ocorre em estágios mais precoces do desenvolvimento fetal, uma vez que a paquigiria decorre de uma falha da migração neuronal e da organização cortical em fases precoces, por volta da 12<sup>a</sup> à 16<sup>a</sup> semana de gestação, enquanto a polimicrogria acontece em fases mais tardias, por volta da 20<sup>a</sup> semana de gestação (MOURA *et al.*, 2016; SARNO *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2017).

Van der Linden *et al.* (2016b) verificaram as imagens cerebrais de sete participantes de sua pesquisa. Todos apresentaram características de infecção congênita e artrogripose. Duas crianças testaram positivo para IgM ao ZIKV no líquido cefalorraquidiano. A

artrogripose estava presente nos braços e pernas de 86% e somente nas pernas de 14% delas. As radiografias de quadril mostraram luxação bilateral em 100%, subluxação do joelho associada ao genu valgus em 43% e bilateral em 29%. Todos os participantes foram submetidos à ultrassonografia de alta definição das articulações e não houve evidência de anormalidades. Sinais moderados de remodelação das unidades motoras e um padrão de recrutamento reduzido foram encontrados na eletromiografia por agulha (monopolar). Cinco das crianças foram submetidas à TC do cérebro e RM e as duas restantes apenas à TC. Todos apresentaram malformações do desenvolvimento cortical, calcificações predominantemente no córtex e substância branca subcortical (especialmente na junção entre o córtex e a substância branca), redução no volume cerebral, ventriculomegalia e hipoplasia do tronco cerebral e cerebelo. A RM da coluna vertebral em quatro crianças mostrou afinamento aparente do cordão e raízes ventrais reduzidas. A artrogripose não estava relacionada às anormalidades das articulações, mas era possivelmente de origem neurogênica, com envolvimento crônico de neurônios motores centrais e periféricos, levando a deformidades como resultado de posturas fixas no útero. Com base nas observações neurofisiológicas, sugerimos dois mecanismos possíveis: tropismo de neurônios, com envolvimento de neurônios motores periféricos e centrais, ou uma relação com distúrbios vasculares. A figura 16, a seguir, mostra características de membros de crianças com a SCZ pelo ZIKV.

**Figura 16 – Características dos membros de crianças com a SCZ pelo ZIKV**



Fonte: Van der Linden *et al.* (2016b).

Destaca-se: (A) Contratura na flexão do joelho. (B) Hiperextensão do joelho (luxação do joelho). (C) Pé torto congênito. (D) Deformidades em 2º, 3º, 4º dedos. (E) Contraturas articulares nas pernas e nos braços, sem envolvimento do tronco.

Compreender todos os aspectos relacionados à SCZ é fundamental para oferecer uma avaliação, diagnóstico e intervenção fisioterapêutica, garantindo melhor qualidade de vida aos pacientes e seus familiares, pois assim haverá um acompanhamento mais adequado. Esse tipo de alteração em articulações requer um manejo de uma equipe multidisciplinar formada por pediatra, ortopedista, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional. O tratamento inclui o uso de órteses, cirurgias e reabilitação. Portanto, é necessário analisar a presença da artrogripose nas crianças pesquisadas, a severidade do quadro clínico e a repercussão no prognóstico.

De acordo com Alvino *et al.* (2016), em 18 pacientes com microcefalia congênita pelo ZIKV, foi encontrada artrogripose associada. Todos os neonatos apresentaram acometimento do quadril e em alguns houve comprometimento concomitante das articulações de joelhos, tornozelos e punhos. Apresentaram desconforto respiratório precoce 50% dos neonatos e 22% evoluíram para óbito. O comprometimento neurológico dos pacientes parece estar associado ao momento da infecção materna. O acometimento nas fases iniciais da embriogênese, além da microcefalia, pode estar relacionado à lesão de nervos motores periféricos e a um quadro de acinesia fetal, com consequente rigidez articular e artrogripose. Esses neonatos tendem a apresentar maior morbimortalidade, com prognóstico mais desfavorável.

#### 2.1.7.7 Epilepsia e sono

A coorte realizada por Oliveira-Filho *et al.* (2018) com 27 bebês, nascidos entre 31 de outubro de 2015 e 9 de janeiro de 2016, em uma maternidade estadual na cidade de Salvador, foi acompanhada por  $101 \pm 28$  dias por visitas domiciliares. A epilepsia foi a principal complicação entre os bebês com SCZ nos primeiros quatro meses de vida. As mães relataram movimentos convulsivos em 15 (60%) dos 25 bebês sobreviventes, já que dois foram perdidos no seguimento.

A avaliação neuropediátrica e as filmagens, conforme Oliveira-Filho *et al.* (2018), confirmaram a presença de convulsões 48% dos lactentes, enquanto os restantes tiveram movimentos não epiléticos, como asfixia. As crises pareciam ter ocorrido mais cedo e em uma taxa mais alta quando comparadas com outras etiologias da TORCH. A taxa geral de epilepsia foi de 15,6 por 100 pacientes-mês e não foi significativamente diferente entre os casos confirmados por laboratório e não confirmados ( $p = 0,306$ ). O tempo médio para o início das crises foi de 108 dias (intervalo interquartil: 67–195). Espasmos epiléticos e convulsões tônico-clônicas generalizadas representaram 40% e 60%, respectivamente, da epilepsia

confirmada. A eletroencefalografia mostrou ritmo basal anormal em todos os bebês com epilepsia documentada, picos focais em três, picos generalizados em dois e padrão de supressão de rajadas em um, indicando que bebês com epilepsia associada à SCZ tinham encefalopatia grave, semelhante ao relatado para a SCZ lactentes sem epilepsia (OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2018).

Sobre os aspectos relacionados à epilepsia e perfis de sono na infecção congênita pelo ZIKV, Van der Linden *et al.* (2018) detectaram epilepsia em 95 de 141 casos congênitos de ZIKV (67%), com idade média de início de 4,9 meses. Os tipos de convulsões foram espasmos infantis (72%), convulsões motoras focais (21%), convulsões tônicas (4%), clônicas tônicas (2%) e convulsões mioclônicas (1%). Em outro estudo, quando acompanharam 102 bebês com ZIKV congênito, demonstraram que 42,2% desenvolveram epilepsia: 21,6% espasmos infantis, 11,8% generalizados e 8,9% parciais; 22 pais descreveram os espasmos como breves movimentos bruscos de movimentos de flexão e/ ou extensão (cabeça, pescoço, tronco e membros) que duraram alguns segundos (ALVES *et al.*, 2018a). Em estudo que investigou as características do sono de 88 crianças congênitas infectadas pelo ZIKV, os resultados foram os seguintes: 34,1% foram definidas como sono ruim e 24% dormiram menos de nove horas. Essas porcentagens são altas, mesmo para bebês, nos quais se espera que o ciclo sono-vigília ainda não esteja consolidado, pelo menos antes do primeiro ano de vida. O fato de o grupo com SCZ apresentar menor tempo total de sono e menor duração do sono noturno do que crianças típicas destaca a importância desse aspecto na qualidade de vida das crianças e de suas famílias (PINATO *et al.*, 2018). A privação do sono tem um impacto negativo no padrão de neurogênese, plasticidade sináptica, desempenho cognitivo, comportamento, respiração, desenvolvimento neuronal e pressão arterial, contribuindo para o aumento da morbidade dos pacientes (PEEVER *et al.*, 2007).

Em crianças típicas, espera-se uma progressão na maturação do sistema circadiano e no ciclo sono-vigília, mas os bebês com SCZ não conseguiram atingir essa maturação e o sono continua fragmentado. No estudo de Armstrong *et al.* (1994), dos 3383 questionários oferecidos a pais, 96,5% foram concluídos. Cinco pais se recusaram a participar e 113 questionários foram levados, porém não retornaram preenchidos ou foram devolvidos sem a idade da criança incluída. De acordo com os autores: 3,5% das crianças tiveram mais de três despertares noturnos e 15% permaneceram acordados à noite por um período superior a uma hora. Esses despertares noturnos múltiplos e/ou prolongados são considerados um problema frequente de sono durante a primeira infância (ARMSTRONG *et al.*, 1994).

Além das causas, as consequências desses distúrbios do sono também devem ser estudadas, pois, se não tratadas, são persistentes e levam a consequências no comportamento das crianças e funcionamento neurocomportamental. Problemas de sono na primeira infância também podem resultar em estresse dos pais e condições psicopatológicas (FADINI *et al.*, 2015; SANTORO *et al.*, 2016).

#### 2.1.7.8 Outras manifestações clínicas

Além da microcefalia e das características dismorfológicas descritas anteriormente, outras manifestações, incluindo alterações da atividade motora (tônus, postura e mobilidade), comportamento anormal com acentuada excitabilidade e irritabilidade (choro de difícil consolo é característico), disfunção do tronco encefálico (distúrbio de deglutição) e alterações cerebrais detectadas por neuroimagem têm sido observadas em crianças expostas ao ZIKV durante a gestação (NHAN *et al.*, 2014; CALVET *et al.*, 2016; FALUYI *et al.*, 2016; FLORES *et al.*, 2016; WIWANITKIT *et al.*, 2016). Outro achado comumente encontrado nesses pacientes é a hidrocefalia, complicação tratável, mas que pode ser potencialmente fatal

(VAN DER LINDEN *et al.*, 2018). Outros estudos relatam que bebês nascidos com PC adequado para IG e sexo podem apresentar alterações neurológicas ou de neuroimagem não identificadas ao nascimento, como microcefalia pós-natal e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (VAN DER LINDEN *et al.*, 2016b).

Ao analisar os dados epidemiológicos coletados no Brasil a partir do período de surto de ZIKV, Barbeito-Andrés *et al.* (2020) encontraram uma prevalência significativa de microcefalia nos estados onde a desnutrição é mais frequente. O surto de ZIKV nas Américas sugere uma relação entre desnutrição e casos de microcefalia. Descobriu-se que a combinação de restrição protéica e infecção por ZIKV leva a graves alterações na estrutura placentária e no crescimento embrionário do corpo, com os filhos exibindo uma redução na neurogênese e no tamanho do cérebro pós-natal. A análise de RNA-seq revela desregulação da expressão gênica necessária para o desenvolvimento do cérebro na progênie de baixa proteína infectada. Esses resultados sugerem que a desnutrição protéica materna aumenta a suscetibilidade à SCZ (BARBEITO-ANDRÉS *et al.*, 2020).

#### 2.1.7.9 Alterações em crianças não microcefálicas expostas ao ZIKV

Atualmente, além da preocupação com as crianças expostas ao ZIKV que apresentaram a microcefalia após a SCZ, existe um grupo que deve receber um olhar atento em seu desenvolvimento: os RNs expostos ao ZIKV que não apresentaram a microcefalia após nascimento. Pesquisas constataram que esses lactentes sem microcefalia manifestaram anomalias cerebrais, tais como: hidrocefalia, alterações oftalmológicas, calcificações microcefalia pós-natal e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor em diversos graus de intensidade (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016b; DEL CAMPO *et al.*, 2017; FRANÇA *et al.*, 2018a; WALDORF *et al.*, 2018; VAN DER LINDEN *et al.*, 2019).



Em estudo realizado por Aragão *et al.* (2017a), em Pernambuco, no período de dezembro a novembro de 2016, verificou-se a RM e TC do encéfalo de RNs menores de um ano de idade. A amostra foi composta por três grupos: (1) RNs saudáveis; (2) casos de microcefalia; (3) casos de alterações de neuroimagem compatíveis com a SCZ. Esse terceiro grupo foi subdividido em (A) crianças com microcefalia congênita; (B) crianças com microcefalia pós-natal; e (C) crianças sem microcefalia. Detectou-se que os pacientes do grupo A apresentaram calcificações fora da junção da substância branca cortiço subcortical e, em outros locais, hipoplasia do tronco cerebral, padrão giral simplificado, mielinização retardada, malformações do corpo caloso (hipogênese e hipoplasia), ventriculomegalia moderada a grave, aumento do espaço liquórico extra-axial e da cisterna magna (ARAGÃO *et al.*, 2017a). No grupo B, não foram identificadas alterações características de padrão giral simplificado e calcificações da junção córtico-subcortical. Os RNs do grupo C apresentaram polimicrogiria frontal assimétrica, calcificações na junção córtico-subcortical, ventriculomegalia leve e mielinização tardia. Portanto, os RNs do grupo A apresentaram o maior número de anormalidades radiológicas e malformações cerebrais mais graves, seguidas pelo grupo B e finalmente pelos RNs do grupo C (ARAGÃO *et al.*, 2017a). Embora as crianças com PC adequado para IG para sexo e IG ao nascimento, que tiveram exposição intrauterina ao ZIKV, precisem ser acompanhadas por uma equipe multiprofissional pelo menos até seus seis primeiros anos de vida (WALDORF *et al.*, 2018).

A pesquisa de Fandiño-Cárdenas *et al.* (2019) tinha como objetivo descrever os achados da triagem auditiva em filhos de mães com ZIKV durante a gravidez ou com suspeita de ZIKV congênito, a fim de determinar se a perda auditiva ocorreu nos primeiros dois anos de vida, independentemente da presença de microcefalia. O grupo de casos foi composto por 43 crianças e 23 no grupo controle. A maioria das infecções por ZIKV foi diagnosticada no primeiro trimestre (22 de 43) e no segundo trimestre (19 de 43). Apenas duas mães foram

infectadas no terceiro trimestre. A idade média no grupo de estudo foi de três anos e cinco meses e no grupo controle foi de três meses. Encontrou-se no grupo de estudo um menino de dois meses com emissões otoacústicas por produtos de distorção (EOAPD) ausente e função normal da orelha média. Sua mãe teve infecção por ZIKV no primeiro trimestre. Infelizmente, o diagnóstico foi clínico, pois o teste de PCR não estava disponível. O PC era normal (PC:  $40,5 \pm 2$  DE).

No grupo controle, de acordo com Fandiño-Cárdenas *et al.* (2019), também havia um menino de três meses com EOAPD ausente e função normal da orelha média. O PC foi de 41cm ( $\pm 2$  DE) e considerado dentro da faixa normal. No grupo de casos, a microcefalia foi detectada em três pacientes. Todos tiveram um teste EOAPD normal: o Caso um, de cinco meses de idade e com PC de 38cm (IG: 39 semanas); o caso dois, um RN a termo (IG:36 semanas) com PC de 30cm; e o caso três, de três anos e cinco meses com PC de 37,5 cm (IG: 39 semanas) (FANDIÑO-CÁRDENAS *et al.*, 2019).

No grupo de caso, nove de 43 casos apresentaram emissões otoacústicas ausentes com timpanograma plano bilateralmente, enquanto, no grupo controle, três dos 23 casos apresentaram EOAPD ausentes na presença de otite média com efusão (unilateral =1, bilateral = 2), com um timpanograma plano de confirmação. Quatorze pacientes (10 de 43 e 4 de 23) não passaram no teste auditivo de triagem inicial e foram submetidos a uma segunda avaliação com PEATE e EOAPD três meses depois. Dois (de um total de 14) apresentaram timpanograma plano, ausência de emissões otoacústicas por produto de distorção ( $n = 2$ ) e PEATE normal; portanto, a perda auditiva neurosensorial foi descartada. No total, oito de 14 tinham PEATE normal. Infelizmente, os outros quatro pacientes não compareceram ao teste. Após 24 meses de acompanhamento, apenas 31 de 43 (72,09%) crianças, entre os casos de infecção por Zika, e 12 de 23 (52,1%) crianças sem infecção por Zika puderam ser reexaminadas com o procedimento mencionado. Todos os exames otológicos foram normais.

Nenhum paciente avaliado neste estudo apresentou perda auditiva neurossensorial (FANDIÑO-CÁRDENAS *et al.*, 2019).

## **2.2 DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR**

O estudo do desenvolvimento infantil mostra especificidades que merecem atenção. Em se considerando o processo neuropsicomotor, neste subcapítulo, serão consideradas as crianças típicas/ normocefálicas, as crianças microcefálicas expostas ao ZIKV e as crianças não microcefálicas expostas ao ZIKV.

### **2.2.1 Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças típicas**

A tecnologia dos últimos anos vem favorecendo as observações longitudinais e o acompanhamento do desenvolvimento dos movimentos fetais, cabe lembrar que esses movimentos estão relacionados ao desenvolvimento do sistema nervoso (EINSPIELER *et al.*, 2008; LÜCHINGER *et al.*, 2008). O desenvolvimento do cérebro humano é caracterizado por eventos ontogenéticos que iniciam no período fetal e permanecem até a fase adulta (HADDERS-ALGRA, 2004).

O desenvolvimento do cérebro se dá nas primeiras semanas de gestação com a proliferação de neurônios nas camadas germinais próximas aos ventrículos. As primeiras conexões sinápticas são formadas aproximadamente na quinta semana de gestação (TAU; PETERSON, 2010). Uma vez gerados os neurônios, eles migram de maneira ordenada para seus locais de destino e começam a se diferenciar. A diferenciação neuronal inclui a formação de dendritos e axônios, a produção de neurotransmissores, sinapses e a elaboração do mecanismo de sinalização intracelular e de membranas neurais complexas. A proliferação

neuronal ocorre entre quatro e 12 semanas de gestação, e a migração desses neurônios para os locais onde exercerão suas funções ao longo da vida tem um pico de atividade entre doze semanas de gestação e o nascimento. A sinaptogênese inicia-se por volta 18 semanas de gestação e continua após o nascimento, até a adolescência. Nas 29 semanas de gestação, ocorre a mielinização, que se estende até a vida adulta (ZOMIGNANI *et al.*, 2009). Uma importante função do desenvolvimento do cérebro é que ele não só cria seus elementos, mas também os elimina. Quase metade dos neurônios criados sofrem apoptose, especialmente no período gestacional. A modelagem do sistema nervoso por esses fenômenos é conduzida por processos neuroquímicos e atividade neural. Os elementos neurais que melhor se ajustam ao ambiente persistem, permitindo assim uma adaptação do cérebro ao seu próprio ambiente (HADDERS-ALGRA, 2004).

No intervalo das semanas 36 e 40 de IG, a proporção do volume cerebral total que contém matéria branca mielinizada aumenta de 1 a 5% (TAU; PETERSON, 2010). No entanto, nessa fase, as células neurais podem ser suscetíveis à hipóxia perinatal ou à isquemia, o que pode interromper os tratos neurais da substância branca nos lobos frontal e temporal acarretando lesões irreversíveis. Nesse viés, a exposição do cérebro em desenvolvimento às toxinas ambientais, abuso de drogas, tabaco, deficiências nutricionais, prematuridade e exposição a infecções congênitas, da mesma forma, pode interromper a mielinização e, portanto, predispor a desfechos negativos no neurodesenvolvimento comportamental e cognitivo (ZOMIGNANI *et al.*, 2009; TAU; PETERSON, 2010).

A IG e a maturação do SNC podem ser observadas no quadro 1.

**Quadro 1 – Relação da IG com o desenvolvimento do SNC**

<b>IG*</b>	<b>Desenvolvimento do SNC**</b>
7– 8ª semanas	Proliferação neural; Formação das primeiras sinapses;
10-15ª semanas	Aumento do número de sinapses; Começo da migração celular para áreas de função;
13-16ª semanas	Aumento expressivo do número de sinapses; Migração celular para áreas de função;
17 – 20ª semanas	Interferência das estruturas supraespinhais; Início da organização das colunas do córtex cerebral;
19ª semana	Início da atividade elétrica cortical;
20-29ª semanas	Estabelecimento do trato espinotalâmico;  Alinhamento e orientação dos neurônios, sinaptogênese, ramificações, dendríticas e axonais, morte celular e eliminação seletiva de sinapses, proliferação e diferenciação glial
24-26ª semanas	Estabelecimento das conexões talamocorticais;  Início da mielinização;  Proliferação, diferenciação e alinhamento dos oligodendrócitos;
29ª semana	Conexão entre periferia e córtex;  Mielinização do trato espinotalâmico;
32ª semana	Maturação do SNC
33-35ª semana	Conexão neuronal corticotalâmica e do tronco cerebral.

\*IG: idade gestacional; \*\*SNC: sistema do nervoso central

Fonte: Adaptado de Zomignani *et al.* (2009) e Guimarães Filho *et al.* (2013).

Simultaneamente ao desenvolvimento cerebral, surgem os movimentos fetais. A partir da oitava semana de IG, o bebê já apresenta padrões de movimentos espontâneos gerados endogenamente e produzidos em diferentes áreas do cérebro (EINSPIELER *et al.*, 2008). Na décima semana de IG, os movimentos fetais já podem ser diferenciados de movimentos isolados de braço e de perna, movimentos gerais; soluços e sobressaltos já são observados. Com 12 semanas de IG, verificam-se comportamentos de retroflexão, anteroflexão e rotação de cabeça, susto, respiração, bocejo, contato da mão na face e espreguiçar. Com 14 semanas, o bebê inicia a deglutição e sucção, e com 20 semanas, os movimentos de olhos já são notados. A maioria dos padrões de movimentos fetais desenvolve-se durante a primeira metade da gestação e continuam após o nascimento (DE VRIES *et al.*, 1982; EINSPIELER *et al.*, 2008; LÜCHINGER *et al.*, 2008).

A IG e os movimentos fetais podem ser observados no quadro 2.

**Quadro 2 – Relação da IG com os movimentos fetais**

<b>IG</b>	<b>Movimentos fetais</b>
7– 8 <sup>a</sup> semanas	Movimentos reflexos fortes.
10-15 <sup>a</sup> semanas	Atividade reflexa das mãos; Movimentos de cabeça; Atividade reflexa dos membros inferiores (MMII); Movimentos respiratórios; Abertura da mandíbula;
13-16 <sup>a</sup> semanas	Diferentes movimentos fetais; Movimentos isolados das mãos;
17 – 29 <sup>a</sup> semanas	Aumento do número de movimentos fetais generalizados até a 32 <sup>a</sup> semana, com consequente diminuição em decorrência da redução do espaço intrauterino.
32 <sup>a</sup> semana	Aumentos dos movimentos faciais
33-35 <sup>a</sup> semana	Sono REM e sono não REM*

\*REM (*rapid eye movement*): movimento rápido dos olhos.

Fonte: Adaptado de Zomignani *et al.* (2009) e Guimarães Filho *et al.* (2013).

É importante relatar que, após o bebê nascer, novas funções são vistas ao repertório intrauterino, como os reflexos (devido aos *inputs* somatossensoriais), reações de retificação e respostas vestibulares e visuais (DUSING, 2016), embora o repertório motor do bebê, nos primeiros dois meses, ainda apresente o comportamento fetal (EINSPIELER *et al.*, 2008).

### 2.2.1.1 Desenvolvimento neuropsicomotor do neonato

O neonato, isto é, RN até o 10º dia de vida, mantém a postura intrauterina típica, em flexão, resultado da maturação do SNC, com contração tônica dos músculos flexores, que são resistentes ao alongamento passivo. A posição pélvica faz com que as extremidades superiores e a cabeça concentrem a maior parte do peso corporal do bebê. Na postura em supino, observa-se que os músculos peitorais são alongados, pela ação gravitacional, expandindo a parte superior do tórax. A rotação da cabeça e os chutes alternados dos pés proporciona a mobilização da porção superior da coluna torácica, estimulando a função da escápula. Em prono, o suporte de peso ativa os músculos do manguito rotador, favorecendo a estabilidade da articulação glenoumeral. O bebê em decúbito lateral, as mãos ficam na linha média, abduzindo a escápula e alongando os músculos interescapulares (BLY, 2011).

Outra variável importante é o contorno das estruturas ósseas. A maior parte dos ossos não está completamente ossificada ao nascimento, e muitas áreas são cartilaginosas. O formato dos ossos será definido durante o crescimento, e, pelo menos parcialmente, ocorre por aplicação de forças mecânicas no esqueleto. A coluna é relativamente reta com exceção das duas curvaturas flexoras sendo uma torácica e outra sacro-coccígea. A curvatura torácica está localizada, aproximadamente, de C7 a T4/T6 (ALEXANDER *et al.*, 1993).

Os principais reflexos primitivos que aparecem no RN são: reflexo de Moro, busca, sucção e deglutição; reação cervical de retificação; reflexo de Galant; marcha automática e pode estar presente o RTCA. O reflexo de preensão palmar também está presente e ocorre em resposta a um estímulo na palma da mão, especialmente no lado ulnar, que o RN responde com flexão de dedos. Esse reflexo desaparece no final do quinto mês, quando o lactente inicia a preensão voluntária de objetos. O reflexo de preensão plantar aparece com o toque na planta do pé, abaixo do grande artelho, e, em resposta, os demais assumem a posição de garra



(FLEMHIG, 1987). O desaparecimento desse reflexo está relacionado com o começo da deambulação (BLY, 1994; FLEHMIG, 1987).

O desenvolvimento cognitivo está ligado à capacidade mental da criança (linguagem, aprendizagem, planejamento e solução de problemas, raciocínio lógico e memória), enquanto que a cognição tem relação com o desenvolvimento cerebral, o qual está incluindo os processos do crescimento com as mudanças no cognitivo. Além desses dois importantes aspectos, deve-se destacar o desenvolvimento social, o qual abrange como a criança interage com as pessoas, suas emoções e a forma de estabelecer o vínculo com pessoas significativas (PAPALIA *et al.*, 2006). As aquisições comportamentais nos primeiros anos de vida são intrinsecamente relacionadas à atividade sensório-motora (SMITH, 2005).

Os movimentos espontâneos nesse período incluem rodar a cabeça de um lado para o outro, trazer a cabeça até a linha média do corpo e chutar. A marcha automática é observada quando é colocado de pé e inclinado anteriormente (SHELDRIK; PERRIN, 2013).

A motricidade da mão é dotada de sensibilidade tátil, com capacidade de desencadear atividades reflexas, como o reflexo da preensão palmar. Na maioria das vezes, as mãos ficam fechadas, com polegar aduzido, abrindo-se com a movimentação espontânea aleatória (DOSMAN *et al.*, 2012; SHELDRIK; PERRIN, 2013).

Os neonatos respondem a variações de temperatura, textura, pressão, umidade e dor, apresentam facilidade de visualizar objetos próximo deles, mas a atenção visual é por pouco tempo. Essa atenção se dá mais para a face humana e objetos que se assemelham a ela (pontagudos e curvos), como também para o contraste entre cores claras e escuras (DOSMAN *et al.*, 2012; SHELDRIK; PERRIN, 2013).

No quesito auditivo, os neonatos diferenciam os sons familiares dos estranhos, sendo mais responsivos às vozes humanas, preferem vozes agudas e femininas, especialmente a da mãe. Distinguem sons de diferentes tipos, intensidade, altura e respondem através de tremos

nas pálpebras, movimentos da cabeça, franzimento da testa, choro e despertar do sono (DOSMAN *et al.*, 2012; SHELDRIK; PERRIN, 2013). Além disso, o bebê identifica a mãe pelo cheiro e possui o paladar altamente desenvolvido, diferenciando os quatro sabores básicos.

As principais modificações dos marcos motores do neonato típico podem ser verificadas a seguir.

#### 2.2.1.2 Desenvolvimento neuropsicomotor no primeiro trimestre

Desde a década de 40, a partir de quatro semanas até os seis anos de idade, as observações dos marcos motores da criança seguem, basicamente, o comportamento esperado. É possível observar não só a aquisição de sustentar a cabeça, rolar, sentar, engatinhar, ortostase e andar, como também os ganhos motores finos, segurar e manipular os objetos (SILVA *et al.*, 2011).

As aquisições motoras grossas adquiridas entre os quatro e os 24 meses de idade cronológica foram revisadas por um estudo multicêntrico da OMS, *Multicentre Growth Reference Study Group*, com o objetivo de estabelecer uma janela ou período para adquiri-las (WHO, 2006). Os seis marcos motores são: sentar sem apoio (entre quatro e nove meses), engatinhar em mãos e joelhos (entre cinco e 13,5 meses), ficar em pé com assistência (entre 4,5 meses e 11,5 meses), andar com assistência (entre seis e 14 meses), ficar em pé sozinho (entre sete e 16,5 meses) e andar sozinho (entre oito e 17,5 meses). Esses foram escolhidos por serem considerados universais e fundamentais para adquirir a postura ereta antigravitacional e da locomoção. Embora o nosso país tenha feito parte do estudo, o qual abrangeu países de regiões geográficas diversificadas e variedade étnica e genética (Gana, Noruega, Índia, EUA, Oman e Brasil), somente as informações antropométricas do

crescimento foram coletadas com a finalidade de estabelecer os padrões para a curva de crescimento da população infantil do Brasil (WHO, 2006).

No início do primeiro trimestre do bebê, ainda há uma forte interferência de atividades reflexas, porém, no final desse período, tais atividades se reduzem, até serem inibidas. A postura flexora é menos intensa ao final desse trimestre, com aumento da extensão promovida pela gravidade. Nesse período, o bebê está mais interessado no próprio corpo do que no ambiente à sua volta (PAPALIA *et al.*, 2009) e inicia a coordenação entre esquemas de diferentes sentidos (BEE, 2003).

Nos primeiros meses, o fator essencial para a evolução do movimento é o surgimento dos mecanismos reflexos e as reações posturais:

- Retificação (endireitamento) que possibilita o alinhamento postural – alinhamento do corpo, levando em conta a postura que permite equilíbrio frente à gravidade;
- Equilíbrio – tentativa de retorno à posição de equilíbrio por meio de contrações musculares tônicas e movimentos automáticos;
- Proteção – uso dos segmentos [membros superiores (MMSS) e/ou inferiores (MMII)] para proteção corporal contra um impacto com a superfície de apoio quando as reações de equilíbrio não fazem o corpo retornar à estabilidade inicial.

Essas reações contribuem para a modificação de movimentos primitivos sinérgicos em movimentos voluntários especializados, bem como para o aperfeiçoamento do tônus muscular, que gradualmente se modifica para vencer a ação da gravidade (CAMPBELL *et al.*, 1995).

Esse mecanismo dos reflexos posturais promoverá, por exemplo, o controle cervical no espaço em posição vertical, enquanto responde às mudanças de marcha impostas ao serem carregados pelo cuidador (DUSING, 2016), além de promover a coordenação da cabeça com

o tronco, e do tronco com os membros, por meio de adaptação entre músculos agonistas e antagonistas, sucedendo de acordo com as exigências ambientais (FLEHMIG, 2002).

A presença do RTCA é notória e a movimentação ainda é lenta e brusca, mas, no segundo mês, os movimentos em pequenas amplitudes de fluxo constante (*fidgety*) são perceptíveis (BLY, 2011; BECCARIA *et al.*, 2012; DOSMAN *et al.*, 2012; SHELDRIK; PERRIN, 2013). Quase não há mudanças na forma e no padrão dos movimentos nas primeiras semanas após o nascimento, apesar das profundas mudanças nas condições ambientais (EINSPIELER *et al.*, 2005; LÜCHINGER *et al.*, 2008). Esses padrões de movimentos específicos são chamados “movimentos gerais” (*general movements - GMs*), que mantêm suas características por várias semanas após o nascimento. Posteriormente, esse padrão de movimento fetal desaparece e é substituído por um padrão de movimento transitório qualitativamente diferente, que é logo seguido por comportamentos manipulativos (EINSPIELER *et al.*, 2005). Até cerca de seis a nove semanas de idade pós-termo, os GMs são chamados de *writhing movements*, caracterizados por amplitude pequena a moderada e por velocidade lenta a moderada, com sequência variável de movimentos do braço, perna, pescoço e tronco. Eles aumentam e diminuem em intensidade, força e velocidade, e têm um começo e um fim graduais. Por volta de nove semanas de idade pós-termo, época da grande transformação, um novo tipo de movimentos gerais aparece: os *fidgety movements* – pequenos movimentos de velocidade moderada e aceleração variável do pescoço, tronco e membros em todas as direções. Eles são contínuos na criança acordada, exceto durante a agitação e o choro. Eles podem ser concorrentes com outros movimentos e podem ser vistos das nove semanas pós termo e estão presentes até os quatro meses, momento em que iniciam os movimentos voluntários e antigravitacionais (EINSPIELER *et al.*, 2008), quando o bebê traz suas mãos à linha média e as manipula, faz manipulação das roupas e tenta alcançar um objeto, porém sem

sucesso para agarrar. No terceiro mês, movimentos espontâneos as aquisições do controle postural dão início ao processo do desenvolvimento típico (GAJEWSKA *et al.*, 2013).

O desenvolvimento cognitivo, social e comportamental da criança inclui uma comunicação através do olhar, da expressão facial e corporal, ela está atenta aos sons e às palavras e geralmente acalma-se ao ouvir a voz materna. Sua vocalização é automática: balbucios, arrulhos, sons guturais, vocálicos, gritos agudos, choro e sorriso são comportamentos característicos à comunicação entre as seis semanas e os três meses de vida. Ressalta-se que o bebê nessa fase tem capacidade de apresentar estratégias para atrair e manter a atenção dos adultos, pois o choro pode variar em tom, padrão e intensidade para indicar diferentes necessidades, ele também utiliza a linguagem corporal para se expressar, agitando braços, pernas e contraindo músculos em geral (AMORIM, 2011; PRATES; MARTINS, 2011; DOSMAN *et al.*, 2012).

O sorriso do RN é involuntário e ocorre em função da atividade do sistema nervoso subcortical (PAPALIA *et al.*, 2009). No primeiro mês, o sorriso do bebê se torna mais frequente e social; já aos dois meses, geralmente, acontece em resposta a um estímulo, principalmente o rosto de alguém conhecido (KAIL, 2004; PAPALIA *et al.*, 2006). Não há ainda capacidade de integrar informações provenientes de diferentes sentidos (BEE, 2003), mas, por meio deles, é capaz de perceber visualmente objetos posicionados a aproximadamente 25 cm (centímetros) do seu rosto, distingue o rosto e a voz da mãe e identifica odores familiares (BEE, 2003; KAIL, 2004; PAPALIA *et al.*, 2006).

No primeiro mês, no que tange à acuidade visual, é possível observar que o estímulo a olhar mais para os lados faz com que aumente a mobilidade da cabeça e da coluna cervical. O tônus proximal dos ombros e quadris diminui o suficiente para permitir que os ombros rodem externamente e os quadris estendam. Os cotovelos, quadris e joelhos têm tônus de flexão diminuído, mas a dorsiflexão do tornozelo apresenta poucas alterações (BLY, 2011).

### 2.2.1.3 Desenvolvimento neuropsicomotor no segundo trimestre

No segundo semestre, destaca-se a simetria e o controle dos músculos flexores e extensores, promovendo, assim, o controle completo da cabeça: o bebê pode flexionar e estender e/ou flexionar lateralmente a cabeça contra a gravidade no sexto mês. Além disso, o controle muscular favorece o alinhamento das articulações em posição neutra, assim como a movimentação independente das articulações (BLY, 2011; DOSMAN *et al.*, 2012; NEELON *et al.*, 2012; GAJEWSKA *et al.*, 2013; SHELDRICK; PERRIN, 2013).

De acordo com a teoria de controle craniocaudal e próximo-distal do desenvolvimento, durante o segundo semestre, o bebê inicia o controle e a movimentação do tronco, junto com a transferência de peso corporal lateralmente. Os movimentos de rolar de supino para lateral e para prono são considerados acidentais, sem o controle, porém pela transferência excessiva do peso para ambos os lados, começa a ter mais intenção nas suas ações, apesar de ainda não visar metas. O deslocamento lateral é importantíssimo porque facilita a dissociação dos movimentos dos MMSS como também dos MMII. No sexto mês, é possível conquistar a postura de sentar sem apoio (BLY, 2011; NEELON *et al.*, 2012; GAJEWSKA *et al.*, 2013).

Sobre as habilidades manuais, o bebê inicia a preensão palmar, apoiando o objeto na palma da mão e fechando os dedos sobre ele, torna-se mais consciente dos eventos que ocorrem fora do seu corpo. O bebê transfere o objeto de uma mão à outra e pega um objeto com o auxílio das duas mãos (ARIAS *et al.*, 2010). Nessa fase, o bebê apresenta coordenação olho-mão, e a sua acuidade visual está quase similar a de um adulto. Tem facilidade de reconhecer e emitir sons de tonalidades variadas. É capaz de realizar associações das diferentes percepções, identificando o que é agradável (SHELDRICK; PERRIN, 2013).

Dentre as modificações cognitivas, sociais e comportamentais do bebê estão: sorrir para sua imagem no espelho, diferenciar as pessoas e reagir diante de desconhecidos, estender

os braços para ser levado ao colo, acalmar-se com música. Quanto aos elementos de interações ambientais e sociais, são influenciados pelas reações maternas: na comunicação, observam-se balbucios e a emissão de sílabas sem sentido, além de rir, gritar e imitar os sons (AMORIM, 2011; PRATES; MARTINS, 2011). Aos quatro meses, o bebê ri alto quando lhe fazem cócegas ou quando beijado na barriga e já emprega estratégias simples para controlar suas emoções (KAIL, 2004; PAPALIA *et al.*, 2009). Nesse período, pode apresentar algum padrão de imitação, mas apenas de esquemas que fazem parte do seu repertório (BEE, 2003). Com seis meses, é capaz de olhar para e identificar quando escuta a palavra “mamãe” ou “papai”; e apresenta o sentimento de angústia à pessoa estranha/desconhecida, uma das primeiras manifestações de medo apresentadas pelo bebê (KAIL, 2004). Ainda no sexto mês, o bebê interage com pares, olha, sorri e aponta para outro bebê quando colocado em contato (KAIL, 2004).

No quarto mês, o bebê apresenta uma demora entre a atenção visual no objeto e a ativação para alcançá-lo. Às vezes, o lactente observa o objeto e movimenta todo o corpo sem alcançá-lo. Ele pode fixar visualmente um objeto por longo período de tempo. No quinto mês, em relação à sua acuidade visual, tem a possibilidade de ver o objeto e o alcança imediatamente. A coordenação olho-mão melhorou muito. Ele pode mover os olhos na horizontal, vertical e circular (BLY, 2011).

#### 2.2.1.4 Desenvolvimento neuropsicomotor no terceiro trimestre

Essa fase é marcada pela diversificação dos movimentos, isto é, mudança de decúbitos constantemente. Dentre as posturas, aquela que o bebê prefere no terceiro trimestre é a em prono, que favorece partir para novas ações e deslocamentos, propiciando assim novas sensações. Destaca-se também a dissociação dos movimentos entre os membros contralaterais

e o início da dissociação dos movimentos dos MMII dos movimentos do tronco. Essa dissociação facilita o sentar, a postura de gatas a partir de prono e ficar em ortostáse a partir da posição de gatas (BLY, 2011; NEELON *et al.*, 2012; GAJEWSKA *et al.*, 2013).

As reações de retificação, equilíbrio e proteção, conhecidas como reações posturais, são observadas nas posturas prono, supino, decúbito lateral, gatas e sentada. Essas reações permitem o deslocamento, ou seja, o bebê pode iniciar o arrastar em prono, pivotar e pode evoluir até o engatinhar. Em ortostáse, ele tem a capacidade de se deslocar lateralmente com apoio dos MMSS (BLY, 2011; SHELDRIK; PERRIN, 2013).

O bebê, por estar com maior estabilidade de tronco e maior ativação abdominal, consegue liberar suas mãos para manipular os objetos, apontar e bater palmas. Inicia a extensão, a abdução do polegar e a oposição do polegar contra o indicador, o que determina a preensão em pinça. Além disso, tem a facilidade de segurar os objetos menores entre a polpa do polegar e a face externa distal do dedo indicador. As atividades manuais vistas nesse terceiro trimestre são: transferir objetos de uma das mãos para a outra e manuseá-los; buscar ou resgatar objetos que estão fora de alcance; largar e pegar os objetos; imitar gestos como: bater palmas e dar tchau, tentar segurar dois objetos com a mesma mão, tocar os órgãos genitais (SHELDRIK; PERRIN, 2013).

As modificações cognitivas, sociais e comportamentais seguem similares ao segundo trimestre, porém o comportamento se torna deliberado e proposital, com ações direcionadas para metas (PAPALIA *et al.*, 2009). Há maior interesse do bebê em relação aos novos sons, imagens, objetos, pessoas e ambientes. Suas palavras começam a ter significado, emite sons o tempo todo com o objetivo de atrair a atenção das pessoas (AMORIM, 2011; PRATES; MARTINS, 2011). A habilidade de balbuciar apresenta variação na entonação (BEE, 2003; KAIL, 2004). Com sete meses, demonstra capacidade de distinguir expressões faciais associadas a diferentes emoções e estabelece a imagem do vínculo como alguém especial,



sendo normalmente a figura materna (KAIL, 2004). Aos nove meses, estabelece o vínculo com uma pessoa significativa (KAIL, 2004), e o bebê começa a entender as palavras ditas a ele (BEE, 2003), usa gestos para se comunicar e participa de jogos gestuais (PAPALIA *et al.*, 2009).

#### 2.2.1.5 Desenvolvimento neuropsicomotor no quarto trimestre

Na fase do quarto trimestre de vida, o bebê aumenta a dissociação dos movimentos entre os membros contralaterais e entre os MMII e o tronco. Com isso, ele se movimenta facilmente, trocando de posturas e adotando posturas intermediárias, com a decomposição do movimento, como de prono para sentado, passando por postura em gatas e vice-versa; de supino para sentado, passando pelo decúbito lateral; sentado, faz rotação em torno do próprio eixo e passa para ortostáse, segurando em objetos ou em pessoas; em ortostáse, consegue flexionar e estender os MMII e realiza a marcha lateral com apoio (BLY, 2011; NEELON *et al.*, 2012; DOSMAN *et al.*, 2012; SHELDRIK; PERRIN, 2013).

Em ortostáse, o bebê apresenta maior amplitude de movimento em todas as suas articulações, com a rotação pélvica e a extensão do quadril facilitando a distribuição unilateral de peso. Assim, ele tem a capacidade de deslocar o membro inferior anteriormente na marcha com apoio até alcançar a marcha sem apoio, embora ainda mantenha a base alargada e os MMSS em abdução e flexão, com adução da escápula, para favorecer a estabilidade do tronco (NEELON *et al.*, 2012; DOSMAN *et al.*, 2012).

Ao final desse quarto trimestre, o bebê pode estar independente em sua locomoção na postura ereta típica dos seres humanos e, a partir disso, continua desenvolvendo, modificando e aprimorando as aquisições desse período. Há motricidade fina nesse período, a preensão em pinça acontece entre as polpas do polegar e do dedo indicador, permitindo a precisão para

pegar pequenos objetos pelos quais o bebê tem interesse (ARIAS *et al.*, 2010). Nas investidas de exploração de lugares e objetos, a criança começa a executar ações conhecidas para novas situações. Dessa forma, chega-se até novos resultados e estabelece-se uma relação de coincidência entre o resultado e a ação praticada. Torna-se capaz de antecipar eventos (PAPALIA *et al.*, 2009) e de imitar comportamentos novos (BEE, 2003). Ao final do primeiro ano, o bebê fala algumas palavras com significado, imita sons intencionalmente e utiliza gestos sociais; se o ambiente onde vive for de grande interação, com uma comunicação saudável, seu vocabulário tende a ficar ainda mais variado (AMORIM, 2011; PRATES; MARTINS, 2011). Após o primeiro aniversário, começam as brincadeiras paralelas e, embora brinque sozinho, mantém grande interesse no que as outras crianças estão fazendo (KAIL, 2004).

#### 2.2.1.6 Desenvolvimento neuropsicomotor entre 12 e 24 meses

Após os 12 meses do bebê, o ritmo de aquisição motora vai reduzindo, mas o desenvolvimento motor continua intenso. Entre os 12 e os 24 meses, a criança tem a capacidade de adotar todas as posturas, passar por posturas intermediárias cada vez mais elaboradas e explorar os ambientes em ortostase. Ao ficar em ortostase a partir do chão, o bebê tende a apoiar as mãos e os pés com os joelhos e cotovelos em extensão e faz a elevação do tronco com as mãos para cima, postura esta chamada de levantar de urso (DOSMAN *et al.*, 2012; NEELON *et al.*, 2012; SHELDRIK; PERRIN, 2013). Tardamente, através da postura intermediária de agachamento, a criança fica em ortostase.

As reações de retificação, equilíbrio e de proteção em ortostase serão estabelecidas aos 18 meses, fazendo com que a marcha se torne a principal forma de locomoção. Na marcha, esse indivíduo mantém uma leve rotação interna dos MMII, com uma boa base de suporte,

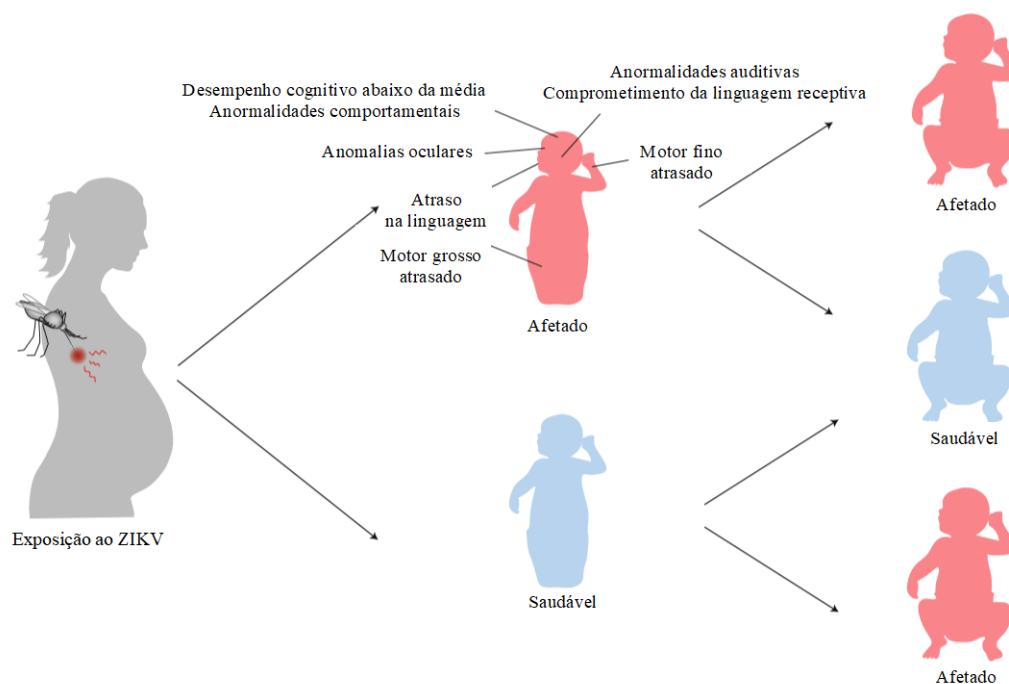
sem dissociação dos movimentos articulares dos pés e do tronco ereto. O bebê consegue carregar ou puxar objetos e se deslocar para trás, inicia o subir e descer as escadas na postura de gatas, especificamente, subindo de frente e descendo de costas, e, depois, passa a subir e descer em ortostase com duplo apoio dos pés e com apoio de uma das mãos no corrimão, corre de forma desordenada e sobe nos móveis e brinquedos (DOSMAN *et al.*, 2012; NEELON *et al.*, 2012; SHELDRIK; PERRIN, 2013). Entre os ganhos na motricidade fina, nesse período, estão: comer com colher sozinho (preensão com punho em pronação e rotação interna), rabiscar, colocar e retirar objetos de dentro de recipientes, tentar organizar os objetos e conseguir pegar objetos atrás de si (DOSMAN *et al.*, 2012).

As modificações cognitivas, sociais e comportamentais, após os 12 meses, mostram que as crianças são muito curiosas e experimentadoras, variam propositalmente suas ações para observar e analisar os diferentes resultados (BEE, 2003; KAIL, 2004; PAPALIA *et al.*, 2009). Entre 15 e 18 meses, os bebês, ao brincar com pares, se envolvem em atividades similares, falam ou sorriem entre eles e oferecem brinquedos uns aos outros (KAIL, 2004). Até a metade do primeiro ano de vida, a criança desenvolve o conceito de permanência de objeto (PAPALIA *et al.*, 2009). Nesse período também, faz o uso do método de tentativa e erro para a resolução de problemas (PAPALIA *et al.*, 2006). Ainda, entre os 12 e os 24 meses, as crianças brincam de se esconder, têm facilidade de brincar sozinhas, fazem torre de dois até cinco cubos, lembram onde esconderam os objetos, organizam e posicionam as figuras corretamente e exploram os ambientes andando. Também conseguem diferenciar texturas, cores, formas e tamanhos; emparelham e separam os objetos semelhantes e apontam para figuras quando são nomeadas; reconhecem e mostram partes do corpo humano; fantasiam em suas brincadeiras, contam experiências imediatas e referem a si mesmas pelo seu nome. O seu vocabulário passa de quatro a cinco palavras para mais de vinte palavras com significado (AMORIM, 2011; PRATES; MARTINS, 2011).

## 2.2.2 Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com Síndrome Congênita do Zika

O ZIKV identificado na placenta, no líquido amniótico e no cérebro do bebê indica fortemente que o vírus apresenta um neurotropismo pelo cérebro em desenvolvimento, resultando em alterações no DNPM dos RNs que nascem com essa infecção, como mostra a figura 17 (MLAKAR *et al.*, 2016; TANG *et al.*, 2016).

**Figura 17 – As crianças expostas ao Zika no útero podem apresentar anormalidades, nos olhos e no ouvido, reversíveis no desenvolvimento**



Fonte: Adaptado de Muller e Mulkey (2019).

Algumas crianças apresentam sintomas de desenvolvimento neurológico no nascimento, conforme indicado em vermelho na figura anterior. Tanto os sintomas nesses bebês podem se resolver com o tempo, quanto bebês inicialmente saudáveis (mostrados em azul) podem desenvolver sintomas de desenvolvimento neurológico tardiamente.

O quadro 3, a seguir, faz referência aos principais resultados de estudos recentes, pesquisas transversais, pesquisas transversais em comparação a grupo controle, estudo

experimental, bem como coorte prospectiva e retrospectiva – síndrômica e não-síndrômica, de casos de Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ) em crianças com tamanho de cabeça normal e em crianças com paralisia cerebral. O número de crianças, a idade de avaliação em meses e os instrumentos utilizados para identificar os resultados de cada estudo estão devidamente especificados.

### Quadro 3 – Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com Síndrome Congênita do Zika

<i>Desenho do estudo / tamanho da amostra (n) / referência</i>	<i>Nº</i>	<i>Idade de avaliação (meses)</i>	<i>Instrumentos</i>	<i>Principais resultados</i>
Série de casos: SCZ com tamanho de cabeça normal (1)  Van der Linden <i>et al.</i> (2016)	13	5-12	Exame neurológico	Deficiências motoras presentes. Comorbidades: disfagia em 11/13, epilepsia em 7/13, anormalidades coriorretinianas em 3/13, avaliação auditiva anormal em 2/13. Desenvolvimento pós-natal de microcefalia em 11/13.
Estudo de caso  Barbosa <i>et al.</i> (2016)	1	4	CIF <i>Ashworth</i> Modificada CSC	TC: presença de calcificações distróficas esparsas em ambos hemisférios cerebrais, ventrículos laterais e quarto ventrículo aumentado de volume, presença de padrão giral do tipo lissencefálico, bilateralmente, crânio com uma impressão radiológica compatível com alterações parenquimatosas secundárias à infecção congênita. PEATE: integridade retrococlear bilateral com limiares eletrofisiológicos dentro do padrão de normalidade. Oftalmológica: hipermetropia simétrica normal para a idade do bebê, o mapeamento de retina mostrou que a pupila estava corada e nítida, vasos retinianos normais, mácula com cicatriz coriorretiniana. <i>Brazelton</i> : estado seis ou choro. Reflexos: preensão palmar, preensão plantar, cutâneo plantar em extensão, moro, RTCA, marcha automática, presença de hiperreflexia do reflexo patelar (grau 3) para ambos os lados. <i>Ashworth</i> modificada: grau 3 em todos os grupos musculares avaliados: na avaliação inicial, foi identificada

				tendência muito forte para a hiperextensão; não aceitava a postura prono e supino; sem movimentação espontânea de MMSS e MMII; postura da cabeça com tendência a hiperextensão. Dificuldade na fixação ocular, não alcançava a linha média, sem interação com terapeuta/família e ausência do controle de cabeça.
Estudo de caso  Botelho <i>et al.</i> (2016)	4	4	TIMP	<u>Caso 1: TIMP:</u> R-score = 91 e Score Z = menos 1,8 traduzindo-se em desempenho motor atípico. <u>Caso 2: TIMP:</u> R-Score = 60 e Z-Score: menos 2,4, significando desempenho motor atípico. <u>Caso 3: TIMP:</u> R-Score = 68 e Z-Score menos 3,25, caracterizando-se como desempenho motor atípico. <u>Caso 4: TIMP:</u> R-Score = 74 e Z-Score menos 2,8, classificou-se com desempenho motor atípico.
Transversal  Flor <i>et al.</i> (2017)	22	8,9 ± 2,13	DENVER II	Médias de idade gestacional de 38,13 ± 2,38 semanas ao nascimento, peso de 2603.9 gramas ± 579,5 e PC de 28,86 ± 1.74 centímetros. 10 (45,45%) pacientes apresentaram histórico de convulsões, 11 (50%) alterações visuais, 2 (9,09%) auditivas e 4 (18,18%) articulares. Atrasos no DNPM. Os tônus de MMSS e MMII mostraram-se aumentados, sendo que os membros superiores resultaram no valor médio superior aos membros inferiores, porém sem significância estatística (p=0,1).
Estudo de caso  Besnard, Dub e Gérardin (2017)	2	30 e 32	CDAS	<u>Caso 1:</u> Aos 32 meses de idade, as pontuações CDAS indicaram a necessidade de monitorar o desenvolvimento motor, mas, no geral, não indicaram problemas neurocognitivos.  <u>Caso 2:</u> As pontuações CDAS não indicaram problemas neurocognitivos de desenvolvimento.
Transversal: SCZ (2)  Satterfield-Nash <i>et al.</i> (2017)	19	19-24	HINE, ASQ-3	79% das crianças apresentaram microcefalia, PC < -3 DP. 79% apresentaram deficiência motora grave [PC 10 (53%)]. 79% dos pacientes não passaram no questionário de intervalo de idade ASQ-3 projetado para uma criança de 6 meses. Comorbidades: 52,63% com distúrbios do sono, 47% com dificuldades de alimentação, 58% com alterações na visão e 68% com alterações auditivas.

Transversal  Costa <i>et al.</i> (2018)	12	27,25 ± 3,62	GMFM-88	Na avaliação do GMFM-88, as crianças apresentaram, na Dimensão A (deitar e rolar), a média de 24,41% das atividades avaliadas. Porém, na Dimensão B (sentar), a média das atividades executadas foi 3,50% menor em relação a dimensão A. O mesmo fato é observado nas dimensões C (engatinhar e ajoelhar) e E (andar, correr e pular), nas quais as crianças apresentaram a média das atividades avaliadas de 0,25% e 1,33%, respectivamente. Já na dimensão D, a média das atividades foi de 2,75%, sendo maior que a dimensão C e E, e menor que as dimensões A e B. Ao analisar a média total de todas as dimensões do GMFM-88, que foi de 7,25 ± 3,10, observa-se que, no escore bruto do teste, as habilidades motoras grossas se encontram comprometidas, principalmente nas que incluem sentar, engatinhar, ajoelhar e andar, impedindo a experimentação de padrões normais de movimentos funcionais.
Transversal  Avelino e Ferraz (2018)	8	Média de idade de 1,8 ± 0,11 anos	DENVER II	No pessoal-social: mediana de 14 meses (variação de 8 a 19 meses com ITQ de 4,25 meses). Linguagem: mediana de 14,5 meses (variação 9 a 17 e ITQ de 2,75). No TM, TA, TF e TG obteve-se mediana de 16,5 meses, variando de 14 a 18 com ITQ de 3,25, e 16,5 meses com amplitude de 13 a 19,25 meses com ITQ de 4,75 meses. O mais afetado foi motor grosso, seguido do fino adaptativo, tendo impacto menos expressivo no critério linguagem e pessoal-social.
Seção transversal: SCZ (3). Comparado a um grupo controle  França <i>et al.</i> (2018b)	8	Média 21±2	BSITD-III	Todos os pacientes apresentaram desempenho extremamente baixo nos domínios do desenvolvimento motor e cognitivo (47 ± 2 e 55 ± 0). Taxa média de crescimento (PC e peso) inferior à de crianças normais.
Série de casos: SCZ (4)  Alves <i>et al.</i> (2018b)	24	16-24	DENVER II	Todos os pacientes apresentam atraso grave nos domínios da linguagem, motor (bruto, fino / adaptativo) e pessoal / social. Persistência de microcefalia, taxa de crescimento corporal retardada, aumento do tônus muscular e reflexos miotáticos, clônus. Vinte e três (96%) crianças tiveram epilepsia.

Transversal: SCZ (5) Ferreira <i>et al.</i> (2018)	34	Média 21±7	(CIF-CJ-PC).	Todos os pacientes apresentaram deficiência severa das funções mentais da linguagem e > 80% deficiência severa ou completa nas funções motoras e intelectuais, bem como nas interações pessoais. Funções alteradas: sono (20,6%), funções mentais da linguagem (100%), sensação de dor (11,8%). Quase 95% da amostra demonstrou extrema dificuldade em realizar movimentos finos com as mãos, apropriados para a idade (d440), e eles foram incapazes de usar qualquer tipo de utensílios ou recipientes para beber.
Transversal (Coorte): SCZ (6) Wheeler <i>et al.</i> (2018)	47	16±3 12-24	ASQ-3 BISQ	Aos 16 meses de idade, nenhuma das crianças exibiu habilidades de desenvolvimento adequadas à idade; problemas de sono em 18%.
Transversal Soares-Marangoni <i>et al.</i> (2019)	2	4 e 12	AIMS GMs	<u>Caso 1:</u> a mãe apresentou infecção confirmada pelo ZIKV na 10ª semana de gestação, e o bebê nasceu a termo com alterações cerebrais e microcefalia. Na 16ª semana pós-termo, os <i>fidgety movements</i> estavam ausentes, os GMs sincronizados e apertados simultâneos foram identificados e o desenvolvimento motor estava gravemente prejudicado aos 12 meses de idade.  <u>Caso 2:</u> a mãe apresentou infecção confirmada pelo ZIKV na 34ª semana de gestação, e o bebê nasceu a termo sem sinais de alterações cerebrais ou microcefalia. Na 16ª semana pós-termo, o GMA identificou presentes <i>fidgety movements</i> contínuos, o que caracteriza os GMs normais nesse período e o resultado motor era típico em 12 meses.
Série de casos: SCZ (7) Marques <i>et al.</i> (2019)	39	6-18	AIMS (6, 12, 18 m) BSITD-III (em 12 m) AIMS (n=39) BSITD-III (n=25)* 14 não cooperaram	O escore bruto médio aos 6 meses foi de 9,74 ± 4,80, equivalendo de 2 a 3 meses de idade de desenvolvimento motor. Aos 12 meses, a média foi de 14,13 ± 11,90), correspondendo de 3 a 4 meses de idade de desenvolvimento motor. Aos 18 meses, a média foi de 15,77 ± 13,80, correspondendo de 4 a 5 meses de desenvolvimento motor. Todo o desenvolvimento motor grosso foi considerado atrasado; aos 18 meses, o AIMS médio corresponde a um desenvolvimento motor equivalente a 4 ou 5 meses de idade.



				A BSITD-III a 12 m no domínio da função motora bruta foi de $10,76 \pm 11,77$ . Paralisia cerebral em 35 crianças (90%).
Quase experimental Brandão <i>et al.</i> (2019)	GI=22 GC = 10	3 e 9	GAME	Mães do GI relataram melhorias significativas no desempenho de seus bebês nas prioridades funcionais ( $p = 0,0001$ ) e satisfação com o desempenho de seus bebês ( $p = 0,0001$ ), a extensão em que os serviços promoveram capacitação e parceria ( $p = 0,021$ ), forneceu informações gerais ( $p = 0,039$ ), informações específicas ( $p = 0,0001$ ) e um ambiente doméstico enriquecido ( $p = 0,0001$ ). Os bebês de ambos os grupos não melhoraram as HM ou cognitivas.
Série de casos: SCZ com PC (82)  Estudo prospectivo  Carvalho <i>et al.</i> (2019a)	82	Média $13 \pm 2,1$	BSITD-III GMFCS	Calcificações de neuroimagem (98%). Paralisia cerebral espástica (96%); GMFCS IV-V (86%), ausência de reações posturais esperadas (93%), persistência anormal dos reflexos primitivos (95%). Epilepsia (63%). Desempenho extremamente baixo nas pontuações de desenvolvimento cognitivo (95%), de linguagem (98%) e motor (98%). Correlação positiva entre o escore cognitivo com o PC de nascimento. Anormalidades nos potenciais visuais evocados (7%) e potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (13%).
Série de casos SCZ com paralisia cerebral  <i>Follow-up</i> (9)  Carvalho <i>et al.</i> (2019b)	69	Mediana 24  23-32	BSDTI-III GMFCS	Alterações de neuroimagem (100%). Paralisia cerebral espástica (100%); tetraplégico (91%), hemiplégico (6%), diplégico (3%). O GMFCS IV-V em 93% dos pacientes. Epilepsia (73%). BSITD-III: 94% de desempenho extremamente baixo em domínios cognitivos ( $57,0 \pm 7,6$ ), 96% em linguagem ( $49,4 \pm 6,9$ ) e 96% em domínios motores ( $47,8 \pm 6,7$ ).
Longitudinal: SCZ (10)  Lima <i>et al.</i> (2019)	16	6 -24	PEDI	Alterações de neuroimagem: calcificações (100%), ventriculomegalia (25%), lissencefalia (6%), hidrocefalia (12%). Atraso nos domínios do autocuidado, função social e mobilidade; alterações oftalmológicas (69%) e alterações auditivas (19%), convulsões (75%) e refluxo gastroesofágico (25%).
Longitudinal: SCZ (26)	26	Nascimento -18	DENVER II	Atrasos no desenvolvimento e anormalidades motoras ocorreram em todas as crianças com CZS e

Vianna <i>et al.</i> (2019)				<p>persistiram até 18 meses.</p> <p>A epilepsia ocorreu em 18 (69%) dos casos. Anormalidades de neuroimagem (92%). Anormalidades motoras e atraso no desenvolvimento (100%). Epilepsia (69%). Disfagia (92%). Oftalmológica: hipoplasia do nervo óptico, cicatriz macular, manchas retinianas pigmentares, coloboma (46%).</p>
Série de casos de CZS (35) e coorte não-sindrômica (76)	111	9-20 semanas 12 meses	GMA ( 9-20 semanas)  MOS	<p>333 crianças do grupo controle tinham <i>fidgety movements</i> normais. Exposição ao ZIKV no período pré-natal: 76 sem microcefalia, sendo 84% com inquietação normal.</p> <p>35 com microcefalia: na coorte SCZ, 100% <i>fidgety movements</i> aberrantes, com 9-20 semanas de idade.</p> <p>Todos (100%) apresentaram paralisia cerebral com GMFCS V. Bebês expostos no pré-natal à doença materna aguda que não desenvolveram microcefalia tiveram pontuação significativamente menor no MOS e em todas as 5 subcategorias, em comparação com controles neurotípicos. Os bebês com microcefalia pontuaram na faixa mais baixa do MOS e suas 5 subescalas.</p> <p>BSITD-III: Anormal em 10 crianças (18%) de 56 crianças expostas no pré-natal ao ZIKV sem microcefalia congênita. Os outros 46 (82%) eram saudáveis aos 12 meses. GMA foi um bom preditor de desenvolvimento em 12 meses.</p>
Einspieler <i>et al.</i> (2019)			BSITD-III até 12 meses	
Série de casos: SCZ (12)	121	Média 31±1.9	BSITD-III	<p>Quase todas as crianças (97,5%) apresentaram atrasos profundos no desenvolvimento em todos os domínios do funcionamento, com uma idade média de desenvolvimento equivalente a aproximadamente 2 a 4 meses. Domínio cognitivo: 55,3 ± 1,8 (intervalo 55-70). Domínio do motor: 46,3 ± 1,83 (intervalo 46-64). Domínio da linguagem: 47,7. ± 2,89 (intervalo 47-71). As pontuações equivalentes à idade da linguagem receptiva foram significativamente maiores do que a maioria dos outros domínios. O PC ao nascer foi o único fator mais forte associado aos resultados em todos os domínios do desenvolvimento. Microcefalia congênita (82%).</p>
Wheeler <i>et al.</i> (2020)				
Estudos de casos: SCZ (13)	59	14.7±3.9 5-29	GMFM-66 ( 11, 18 e 24 m)	Anormalidades de neuroimagem (100%).

Melo <i>et al.</i> (2020)			GMFCS	Paralisia cerebral (100%); comprometimento grave da função motora (GMFCS nível IV-V) 93%. Malformações graves do córtex e pequeno PC ao nascimento foram preditores de pontuações mais baixas.
Estudo de caso: SCZ (14)	77	24	GMFM-66 GMFCS	Anormalidades de neuroimagem (100%). Paralisia cerebral (100%); atraso grave nas habilidades motoras grossas (96%); tetraplegia (95%); GMFCS nível V (96%). A neuroimagem de crianças com hemiplegia e diplegia mostrou lesões assimétricas e localizadas, respectivamente, enquanto a de crianças com tetraplegia apresentou lesões difusas e malformações graves do desenvolvimento cortical.
Ventura <i>et al.</i> (2020)				
Transversal	120 com critérios antropométricos ou laboratoriais.	Média 23 19-26	HINE ASQ-3	<u>Ambos os critérios (43)</u> : 63% de atraso no desenvolvimento. 60% afetados de forma múltipla: Paralisia Cerebral (58%). Pontuação subótima em qualquer domínio HINE 61%. Resposta prejudicada a estímulos auditivos (54%). Resposta prejudicada a estímulos visuais - HINE (49%). Atraso no desenvolvimento (79%). Anormalidades retinianas (16%). Fixação anormal e seguimento (37%). Rastreamento de convulsões positivo (43%). <u>Apenas critérios de laboratório (57)</u> (grupo não-sindrômico): 24 (42%) apresentaram atraso de desenvolvimento leve a moderado, mas apenas 3 (5%) tiveram resultados neurológicos adversos afetados. Nenhuma anormalidade retinal e convulsão. <u>Apenas critérios antropométricos (20)</u> : Nenhum teve resultado neurológico adverso. Nenhuma anormalidade retinal e convulsão.
Bertolli <i>et al.</i> (2020)	43 ambos os critérios comparado com 57 atendendo apenas aos critérios laboratoriais ou 20 apenas aos critérios antropométricos			

Transversal: SCZ (16)	75	Mediana de 33 26-40	GMA GMFM MACS EADCS CFCS GMFCS Habilidades manuais Capacidade de comer e beber e função de comunicação	Todos os bebês recrutados tinham anomalias de neuroimagem de CZS. Crianças com microcefalia congênita (75%) e cabeça normal 25%, mas 79% delas posteriormente desenvolvem microcefalia. Grupo corticoespinal: 48 (64%) com predomínio de sinais piramidais (espástico). Grupo neuromuscular: 23 (31%) com hipotonia. Apenas discinético 4 (5%). No entanto, a discinesia foi associada em 19/48 (39,6%) no grupo corticoespinal e em 7/23 (30,4%) no grupo neuromuscular. GMFM, habilidades manuais e função de comunicação foram piores no grupo neuromuscular. GMFM: comprometimento grave (nível 5): corticoespinal (80%), neuromuscular (100%). Todas as escalas funcionais apresentaram predomínio de comprometimento grave. Comorbidades: 69% epilepsia, 60% disfagia; 37% distúrbios do sono, 43% luxação do quadril. Audição afetada em 11% e visão em 39%. Pneumonia 47%, infecção do trato urinário 44%. Tomografia computadorizada do cérebro: calcificações na junção da substância cinzenta e branca (100%).
Pereira <i>et al.</i> (2020b)				
Estudos de caso	50	25,6 ± 5,5	GMFCS GMFM-88	GMFCS: 71,7% foram classificados como nível V, 23,9% como nível IV e 4,3% como níveis I e II com base no GMFCS. Comorbidades: A maioria das crianças apresentou disfagia (90%) e deficiência visual (58%), seguida de epilepsia (48%), luxação do quadril (20%) e artrogripose (14%). Crianças com epilepsia e disfagia tiveram escores mais baixos nas dimensões A e B do GMFM-88 em comparação com grupo de crianças sem epilepsia e disfagia ( $p < 0,05$ ). A combinação de disfagia e epilepsia em crianças com SCZ (parece ter um impacto muito negativo) está associada à pior função motora grossa. O PC não foi associado a um repertório de habilidades motoras grossas mais pobre.
Frota <i>et al.</i> (2020)	Critérios de inclusão: diagnóstico neurológico de microcefalia por infecção pelo ZIKV admitida em instituição para tratamento.			
Coorte prospectiva (4)	3	25 – 39	BSITD-III	<u>Caso 1:</u> No acompanhamento a longo prazo, ambos os gêmeos positivos para ZIKV deste par tiveram avaliações normais de visão, audição e BSITD-III em 25 meses de

Sobhani <i>et al.</i> (2020)				acompanhamento.  <u>Caso 2:</u> No acompanhamento de longo prazo, aos 37 meses, ambos os gêmeos positivos para ZIKV desse par desenvolveram perda auditiva bilateral, demonstraram escores abaixo da média da linguagem BSITD-III, sendo que não houve alterações anatômicas na tomografia cerebral, mastóide e temporal, sugerindo uma etiologia sensorineural funcional da perda auditiva grave.  <u>Caso 3:</u> No acompanhamento a longo prazo, observou-se que o gêmeo positivo para ZIKV apresentava estrabismo significativo aos 39 meses; o cogêmeo negativo para ZIKV teve achados normais em todos os testes de acompanhamento, incluindo exame oftalmológico.
Coorte retrospectiva: SCZ (53); grupo não-sindrômico (112)  Cranston <i>et al.</i> (2020)	112	6-42	BSITD-III	Apresentavam microcefalia congênita 53 crianças (24,2%). As anomalias observadas em crianças expostas ao ZIKV com microcefalia ou sem microcefalia foram deficiência de crescimento (microcefalia: 38 de 53 [71,7%]; sem microcefalia: 73 de 143 [51,0%]), malformações cardíacas (microcefalia: 19 de 46 [41,3%]; sem microcefalia: 20 de 100 [20,0%]), excesso de pele nugal (microcefalia: 16 de 22 [72,7%]; sem microcefalia: 35 de 93 [37,6%]), anormalidades auditivas (microcefalia: 13 de 50 [26,0%]; sem microcefalia: 14 de 141 [9,9%]) e anormalidades oculares (microcefalia: 42 de 53 [79,2%]; sem microcefalia: 28 de 158 [17,7%]). Embora tenham experimentado menos anormalidades neurológicas do que crianças nascidas com microcefalia, aqueles sem microcefalia também tinham anormalidades neurológicas frequentes (109 de 160 [68,1%]), incluindo hiperreflexia (36 de 136 [26,5%]), tônus anormal (53 de 137 [38,7%]), sinais neuromotores congênitos (39 de 93 [41,9%]), dificuldades de alimentação (15 de 143 [10,5%]) e resultados de imagem cerebral anormais (44 de 150 [29,3%]). Entre 112 crianças sem microcefalia com avaliações de BSITD-III, 72 (64,3%) tiveram pontuação média ou acima da média; 30 (26,8%) pontuaram 1 DP abaixo da

média em pelo menos 1 domínio; e 10 (8,9%) pontuaram 2 DP abaixo da média em pelo menos 1 domínio. Entre 112 crianças sem microcefalia, um menor PC ao nascer foi significativamente associado a escores cognitivos abaixo da média subsequentes ( $U = 499,5$ ;  $z = -2,833$ ;  $p = 0,004$ ) e escores de linguagem ( $U = 235,5$ ;  $z = -2,491$ ;  $p = 0,01$ ).

<i>Follow-up</i>	120	19 a 26 meses	ASQ-3	As crianças no grupo de fenótipo dismórfico inespecífico tiveram um atraso provável ou possível em qualquer domínio em comparação com aquelas com fenótipo não dismórfico. As diferenças de atraso para esses dois grupos eram maiores nos domínios pessoal-social, resolução de problemas e motor grosso. Todas as crianças com o fenótipo específico do ZIKV tiveram grave atraso no desenvolvimento global, enquanto aproximadamente 9% das crianças nos outros dois grupos apresentaram atraso grave no desenvolvimento global. Entre os grupos de fenótipos dismórficos e não-dismórficos inespecíficos, 63,6% e 37,3% das crianças apresentaram atraso no desenvolvimento global de leve a moderado, respectivamente. O PC ao nascer e a taxa de crescimento associada foram os mais fortes preditores de atraso no desenvolvimento para todos os domínios do ASQ-3. As medidas de comprimento ao nascer e a taxa de crescimento do comprimento foram preditivos, mas menos consistentes do que o PC nos domínios do ASQ3. Estimou-se que o escore Z do QD para cada domínio do ASQ-3 em um, dois e três DP abaixo da média. Por exemplo, no domínio da comunicação, o modelo estimou que uma criança com PC de 2 DP abaixo da média (-2 DP, PC = 27,45 cm, média = 32,87 cm) teria um escore Z do QD de aproximadamente - 4. O PC ao nascer teve o maior efeito no escore Z do QD para cada um dos cinco domínios, seguido pela taxa instantânea de crescimento do PC e pelo comprimento ao nascer, respectivamente. Os efeitos estimados por uma diminuição de DP da média do PC foram reduzidos escores Z do QD na comunicação (-1,30), motor grosso (-1,57), motor fino (-1,67),
Rose <i>et al.</i> (2020)	com critérios antropométricos ou laboratoriais. 43 ambos os critérios comparado com 57 atendendo apenas aos critérios laboratoriais ou 20 apenas aos critérios antropométricos			

				<p>resolução de problemas (-1,29) e pessoal-social (-1,59). Para cada diminuição do DP da média na taxa de crescimento do PC, houve redução dos escores Z do QD, variando de - 1,27 DP (motor bruto) a - 0,86 DP (comunicação). O comprimento teve o menor efeito, variando de - 0,46 DP (resolução de problemas) para - 0,17 DP (motor bruto) por uma diminuição de DP abaixo da média.</p>
Coorte (11) Quilião <i>et al.</i> (2020)	11 Sem grupo controle	1ª avaliação idade média 24  2ª avaliação Idade média 36	GMFCS	<p>PC: oito crianças apresentaram padrão de microcefalia mais acentuado na última avaliação, sendo menor que 4 ou igual a 4 DP abaixo da média para a idade. Isso evidenciou um crescimento mais lento da cabeça entre o período de nascimento (escore Z -4,53 a -1,12) e o segundo ano de vida (escore Z - 8,84 a -4,8). Seis crianças mostraram uma desaceleração acentuada no crescimento da cabeça, o que persistiu até a 3ª em três dessas crianças, que mantiveram um escore Z abaixo de seis (escore Z -7,64 a -6,76). Uma criança com microcefalia pós-natal manteve o padrão de crescimento da cabeça entre dois e três anos de idade com um escore Z de -4,80 e -4,73. EEG: três crianças apresentaram traçado eletroencefalográfico com padrão de hipsarritmia associado a espasmos epiléticos, compatível com síndrome de West.</p> <p>1ª avaliação clínica: quatro crianças não tinham histórico de convulsões. Após um ano, permaneceram sem registro de convulsões. As outras sete crianças foram diagnosticadas com epilepsia na 1ª avaliação, e duas apresentaram alterações e permaneceram sob investigação após a 2ª avaliação devido à ausência de crise convulsiva por mais de 25 meses sem o uso de antiepiléticos</p> <p>2ª avaliação: nove crianças apresentaram nível V, uma apresentou nível III e outra nível II, nenhuma nos níveis IV e I. Foi possível analisar que crianças com menor comprometimento motor (GMFCS II e III) foram as que apresentaram maior alteração relativa do escore Z, menor alteração relativa do PC, EEG normal e não apresentaram crises.</p>
Coorte: CZS	60	20 e 30	EAD -1	Nove das 60 (15,0%) crianças tiveram resultados adversos no exame

neurológico, auditivo ou oftalmológico: hipotonia (n = 2), anormalidades oculares (n = 4) e anormalidades auditivas (n = 4); em uma das crianças foi verificada hipotonia e perda auditiva neurossensorial. Das 47 crianças sem anormalidades e com escore válido na EAD-1, 12,8% receberam pontuação de alerta no domínio da linguagem auditiva do rastreador. Nos outros domínios de desenvolvimento cobertos pela escala, a queda no intervalo de alerta foi inferior a 7%. A idade no início dos sintomas da doença infantil por ZIKV foi positivamente correlacionada com os percentis no domínio pessoal social (r = 0,3), mas não houve correlação no domínio motor grosso, motor fino ou linguagem auditiva.

Pacheco *et al.* (2021)

Série de casos

100

2 a 36

GMFCS  
GMFM-88  
GMFM-66

89% foram classificados como GMFCS nível V. Baixa classe econômica, microcefalia no nascimento, epilepsia e perda de volume do parênquima cerebral foram associados com baixos escores de GMFM-66. Baixa classe econômica, microcefalia no nascimento, epilepsia e perda de volume do parênquima cerebral foram associados a baixos escores de GMFM-66.

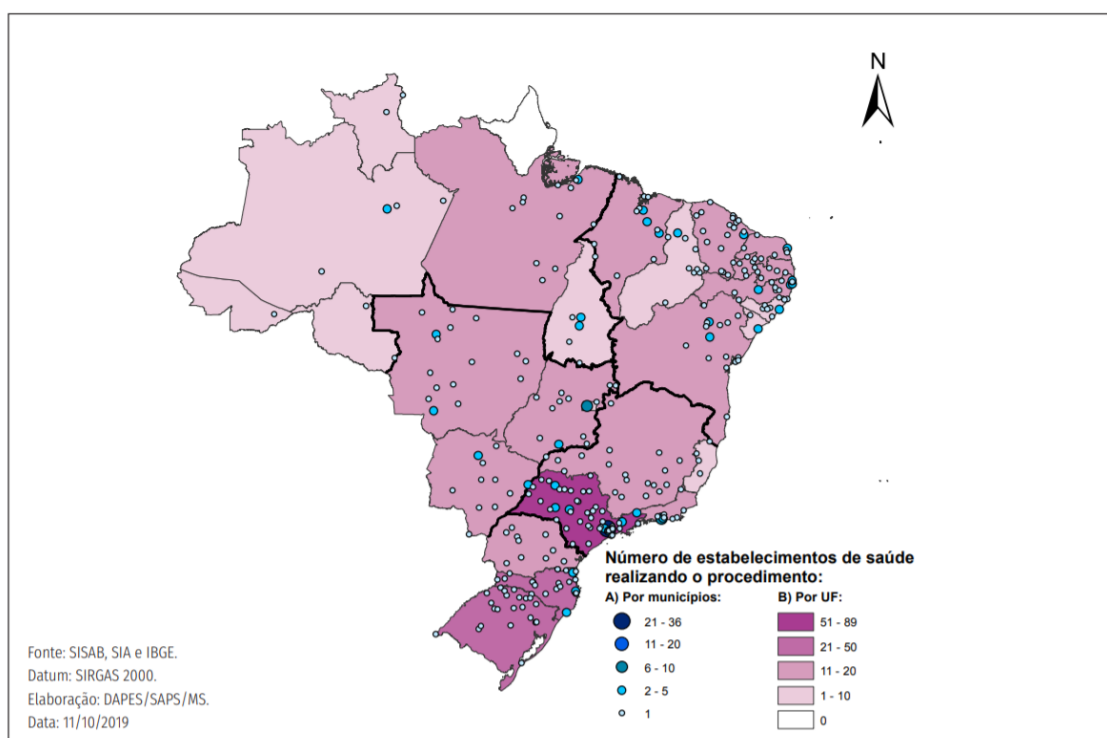
Takahasi *et al.*  
(2020)

AIMS: *Development Alberta Infant Motor Scale*; ASQ-3: *Ages and Stages Questionnaires – 3*; BISQ: *Brief Infant Sleep Questionnaire*; BSITD-III: *Bayley Scales of Infants and Toddler Development – 3rd*; CDAS: *Child Development Assessment Scale*; CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde; CIF-CJ-PC: *Core Sets* da CIF para Crianças e Jovens com paralisia cerebral; CFCS: Sistema de Classificação da Função de comunicação; CSC: Cardeneta de Saúde da Criança; DENVER II: Teste de Triagem do Desenvolvimento II; DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor; DP: desvio padrão; EAD-1: Escala Abreviada de *Desarrollo*; EADCS: Sistema de Classificação de Comer e Beber; EEG: Eletroencefalograma; GAME: *Goals Activity Motor Enrichment*; GI: grupo interventivo; GC: grupo controle; GMS: *General Movements*; GMA: *Gm Assessment*; GMFCS: Sistema de Classificação da Função Motora Grossa; GMFM: *Gross Motor Function Measure*; HINE: *Hammersmith Infant Neurological Exam*; HM: habilidade motora; ITQ: Intervalo Interquartil; MACS: *Manual Ability Classification System*; MMII: membros inferiores; MMSS: membros superiores; MOS: *Motor Optimality Score*; PEATE: Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico; RTCA: Reflexo Tônico Cervical Assimétrico; SCZ: Síndrome Congênita do Zika Vírus; TA: teste adaptativo; TC: tomografia computadorizada; TIMP: *Test of Infant Motor Performance*; TF: teste fino, TG: teste grosseiro; TM : teste motor; ZIKV: zika vírus.



Na edição especial do Boletim Epidemiológico (MS, 2019d), é possível verificar o número de estabelecimentos que realizaram o procedimento de estimulação precoce segundo os registros do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Percebe-se que grande parte das UF conta com serviços responsáveis por essa oferta no SUS, de acordo com a figura 18.

**Figura 18 – Número de estabelecimentos de saúde que realizaram procedimentos clínicos de estimulação precoce para desenvolvimento neuropsicomotor de crianças pelo SUS, segundo UF e municípios, no Brasil, de abril de 2016<sup>3</sup> até julho de 2019**

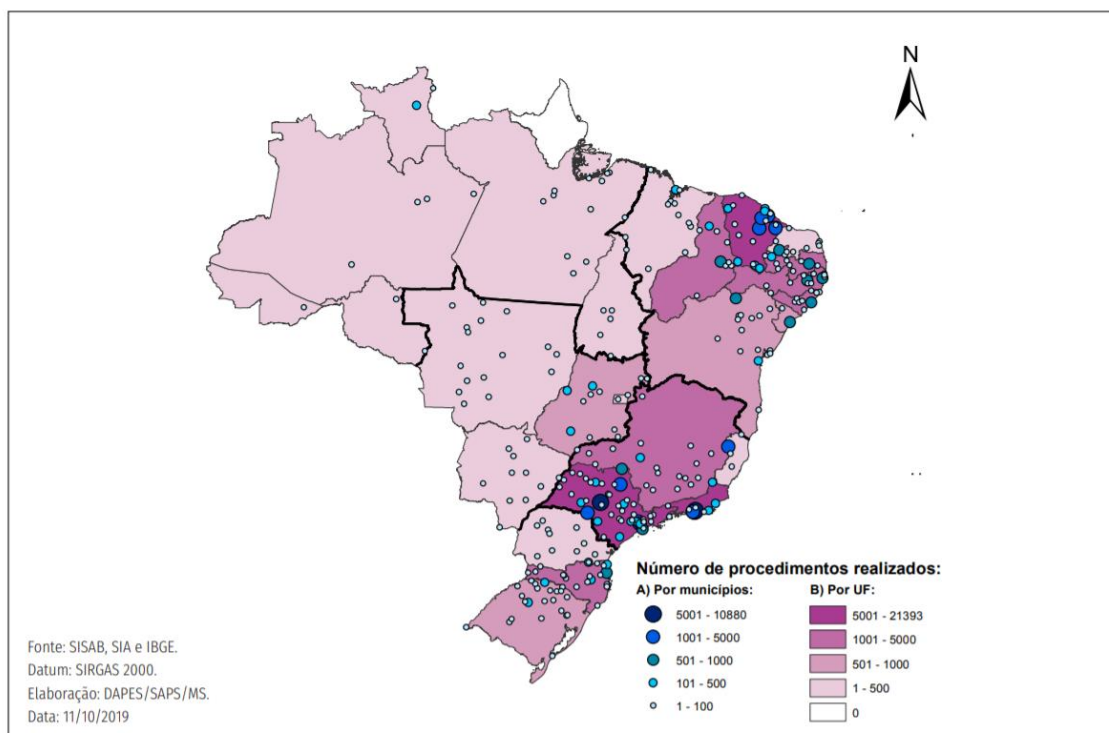


Fonte: Adaptado de MS (2019d).

<sup>3</sup> “Como estratégia para ampliação e acompanhamento da oferta da estimulação precoce no âmbito da APS, foi publicada a Portaria SAS nº 355, de 8 de abril de 2016, que incluiu o procedimento 03.01.07.020-2 - estimulação precoce para desenvolvimento neuropsicomotor na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses e Próteses Médicas (OPM) do SUS. Desde então, o Ministério da Saúde vem incentivando que esta oferta de cuidado seja realizada em todos os serviços”. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/05/be-sindrome-congenita-vfinal.pdf>. Acesso em: 02 dez. 2020.

Outro dado interessante nesse período foi o número de procedimentos de estimulação precoce registrados no SIA/SUS, demonstrando uma maior concentração do registro da produção desses procedimentos nos estados das regiões Sudeste e Nordeste. Observou-se que a região Nordeste e o estado de São Paulo promoveram uma maior regionalização da oferta desse procedimento, como descreve a figura 19, a seguir. Tal constatação permite observar que possivelmente nesses estados houve uma organização da rede assistencial de forma mais capilarizada, ampliando e facilitando o acesso da população.

**Figura 19 – Número de procedimentos de estimulação precoce para desenvolvimento neuropsicomotor de crianças no SUS, segundo UF e municípios, no Brasil, de abril de 2016<sup>4</sup> até julho de 2019**

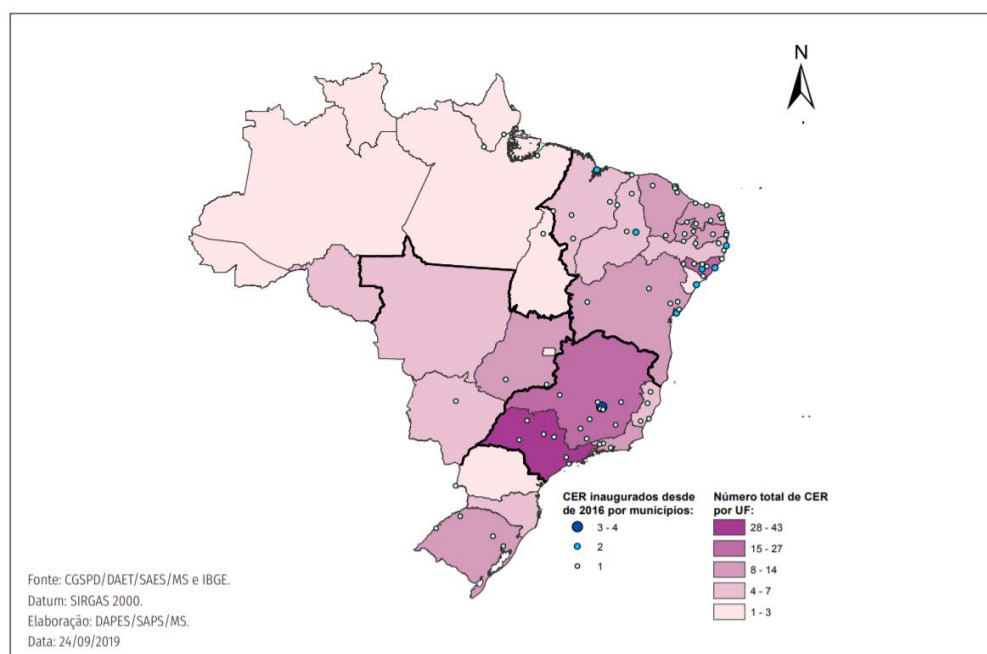


Fonte: Adaptado de MS (2019d).

<sup>4</sup> Ver nota anterior.

O MS buscou ampliar a oferta assistencial e, desde 2016<sup>5</sup>, foram habilitados 94 novos Centros Especializados de Reabilitação (CER), passando de 136 CER em 2016 para 230 em outubro de 2019 (datas de referência entre 1º de janeiro de 2016 a 15 de outubro de 2019). Observou-se que em todas as UF existem serviços de CER, com uma concentração maior em estados do Sudeste e Nordeste. Quando observados os serviços que foram habilitados pelo MS desde 2016, percebe-se que houve uma quantidade maior nos estados do Nordeste, considerando que foram mais afetados pelos casos de SCZ, bem como a necessidade de ampliação da rede anteriormente existente, como descreve a figura 20.

**Figura 20 – Número total de Centros Especializados em Reabilitação (CER) por Unidade da Federação e número de habilitados em funcionamento, por municípios, no Brasil, desde janeiro de 2016<sup>6</sup> até outubro de 2019**



Fonte: Adaptado de MS (2019d).

<sup>5</sup> “O Ministério da Saúde buscou ampliar a oferta assistencial e, desde 2016, foram habilitados 94 novos CER, passando de 136 CER em 2016 para 230 em outubro de 2019 (datas de referência entre 01/01/2016 a 15/10/2019)”. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/05/be-sindrome-congenita-vfinal.pdf>. Acesso em 02 dez. 2020.

<sup>6</sup> “O Ministério da Saúde buscou ampliar a oferta assistencial e, desde 2016, foram habilitados 94 novos CER, passando de 136 CER em 2016 para 230 em outubro de 2019 (datas de referência entre 01/01/2016 a 15/10/2019)”. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/05/be-sindrome-congenita-vfinal.pdf>. Acesso em: 02 dez. 2020.

### 2.2.3 Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas ao ZIKV no útero sem Síndrome Congênita do Zika

O quadro 4, a seguir, faz referência aos resultados de pesquisas recentes acerca do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas ao ZIKV no útero sem Síndrome Congênita do Zika. O número de crianças, a idade de avaliação em meses e os instrumentos utilizados para identificar os resultados de cada estudo estão devidamente especificados.

**Quadro 4 – Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas ao ZIKV no útero sem Síndrome Congênita do Zika**

<i>Desenho do estudo / tamanho da amostra (n) / referência</i>	<i>Nº</i>	<i>Idade de avaliação (meses)</i>	<i>Instrumentos</i>	<i>Principais resultados</i>
Coorte prospectiva: ZIKV exposto no útero (2) Lopes Moreira <i>et al.</i> (2018)	131  Sem grupo controle	12-18	Imagens do cérebro = 115; Olho e Audição = 112; BSITD-III = 104	Achados anormais em neuroimagem 39/115 (34%) em geral e em 35/94 testado. Destas, em 11% foram verificadas anomalias estruturais e em 21% anomalias não específicas. Do total de crianças, 63% tiveram escores de BSITD-III acima de 85 para todos os três domínios; 26% tiveram um ou mais escores BSITD-III entre 85 e 71 (1 a 2 DP abaixo do escore médio); e 12% uma ou mais pontuações abaixo de 70 (2 DP abaixo da pontuação média [ $\pm$ DP]). 6 bebês com BSITD-III <60. Neuroimagem normal em 2 crianças com atraso no desenvolvimento; 14% tiveram atraso no desenvolvimento neurológico grave, disfunção de órgãos sensoriais ou ambos. Crianças com imagens cerebrais normais tinham 20% menos probabilidade de ter uma pontuação BSITD-III 2 DP abaixo da pontuação média ( $\pm$ DP) do que aquelas com imagens cerebrais anormais.
Prospectivo: (18) Cabral <i>et al.</i> (2018)	18  Sem grupo controle	idade média de 1,7 anos	BSID-II BSITD-III IDM	A sorologia anti-zika IgG foi positiva em 75% e 16,6% apresentaram positividade para zika por PCR em amostras de urina até 24 horas após o nascimento. Com base no PC, no momento do nascimento, todos foram classificados como normais pela escala Intergrowth e atualmente estão dentro dos percentis normais de PC. Atraso

				cognitivo foi identificado em 33% lactentes, atraso de linguagem em 26,6% e atraso motor em 13,3%.
Coorte: SCZ (35) e grupo não-sindrômico (76)  Einspieler <i>et al.</i> (2019)	111 exposto no pré-natal ao ZIKV: 76 sem microcefalia 35 microcefalia Grupo de controle 333 pareado sexo, idade gestacional	9-20 semanas 12 meses	GMA das 9-20 semanas  MOS  BSITD-III aos 12 meses	333 crianças de controle tiveram <i>fidgety movements</i> normais. Coorte de 35 SCZ: 100% <i>fidgety movements</i> aberrantes com 9-20 semanas de idade. Todos (100%) apresentaram paralisia cerebral com GMFCS V. Os bebês com microcefalia pontuaram na faixa mais baixa do MOS e suas 5 subescalas. Do total de bebês, 76 que foram expostos no pré-natal nasceram sem microcefalia. 84% tinham inquietação normal e este grupo teve pontuação significativamente mais baixa no MOS e em todas as 5 subcategorias, em comparação com os controles neurotípicos. O BSITD-III foi anormal em 18% das 56 crianças sem microcefalia congênita. 5/10 delas tiveram BSITD 70-85, 4 <70. As outras 82% eram saudáveis aos 12 meses. GMA foi um bom preditor de desenvolvimento em 12 meses.
Coorte prospectiva: ZIKV exposto no útero (216)  Nielsen-Saines <i>et al.</i> (2019)	216  Eles não tinham um grupo de controle de crianças submetidas a testes de neurodesenvolvimento em paralelo.  Neste estudo, a grande maioria das crianças não tem SCZ (6 crianças podem ter SCZ)	7-32	BSITD-III em 146; Questionários em 70. HINE em 70 Exames oculares completos (137) e auditivos (114)	Prematuridade em 13%. Microcefalia em 3,5%. Neurodesenvolvimento abaixo da média e/ou avaliações oculares ou auditivas anormais em 31%. BSITD-III (n = 146): 71,3% Desenvolvimento normal. Mas escore <70 em pelo menos um domínio em 12%, e entre 84-70 em 28%. Função da linguagem afetada em 35%. Melhores resultados em bebês a termo, crianças com exames de vista normais e infecção materna no final da gravidez. Autismo em 3 crianças. Em 146 crianças, os parâmetros associados a uma pontuação de BSITD-III abaixo de -1 DP incluíram prematuridade (OR: 5,41; IC 95%: 1,66-20,56, p <0,01) e um exame fundoscópico anormal (OR: 20,35; IC 95%: 3,02, 412,72). Uma idade gestacional anterior no momento da infecção pelo ZIKV foi um indicador significativo de neurodesenvolvimento abaixo da média Microcefalia em 3,7%; 2 com crescimento normal.
Transversal: não-sindrômico (26)  Cardoso <i>et al.</i> (2019)	19  sem microcefalia, nascida de mães	1-7	Exame neurológico AIMS DENVER II	Apenas uma criança teve avaliação normal. Todos os outros (n=18,95%) apresentaram alguns sinais de anormalidade do desenvolvimento. Hipotonia (2), hipertonia (16), apenas

	infectadas com ZIKV durante a gravidez,  Sem grupo controle			um tom normal. Ataxia (10), discinesia (8), irritabilidade (8), assimetria postural (6). <u>AIMS</u> : normal (12); suspeito (4); atraso (3). <u>DENVER II</u> : normal (12, 63%); suspeito (7).
Transversal  Valdes <i>et al.</i> (2019)	Mães testadas com ZIKV durante a gravidez 65 bebês ZIKV positivos e 29 ZIKV negativos. Estudo comparativo entre ZIKV + pré-natal vs ZIKV - Avaliadores cegos para o status do ZIKV	3-6 or 9-12 média 8.98 ± 3.19	MSEL	Dos 29 bebês ZIKV +, 28 foram identificados por meio de teste sorológico e um foi identificado por meio de teste molecular. Os escores cognitivos gerais e específicos de domínio não diferiram entre ZIKV positivo e ZIKV negativo, exceto para o escore de linguagem receptiva. A exposição ao ZIKV + e ao furacão Maria foi associada à linguagem receptiva, embora bebês expostos ao ZIKV no pré-natal não tenham mostrado diferenças no desenvolvimento cognitivo e motor em relação àqueles não expostos ao ZIKV. No entanto, eles mostraram déficits nos escores de linguagem receptiva. Habilidades de linguagem receptiva também foram associadas ao grau de exposição ao furacão Maria <sup>7</sup> , com aqueles que ficaram mais tempo sem água após o furacão tendo escores de linguagem receptiva mais baixos.
Série de casos: não sindrômico (29)  Faiçal <i>et al.</i> (2019)	29  Sem grupo controle	18.2 ± 3.8	BSITD-III	Atraso em pelo menos um dos domínios da escala BSITD-III (34%), atraso de linguagem (31%). A função de linguagem foi o domínio mais prejudicado entre as crianças avaliadas. Avaliações oftalmológicas: nenhuma anormalidade identificada. <u>Cognitivo</u> : média 102,2 ± 16,9. Intervalo 70-145. <70: 0; 70-84: 13,8% <u>Linguagem</u> : média 93,8 ± 18,5. Faixa 47-135. <70: 2, 70-84: 24% <u>Motor</u> : média 103,5 ± 12,0. Intervalo 79-127. <70: 0, 70-84: 3,4%.
Série de casos (29)	29  Sem grupo controle	18.2 ± 3.8	BSITD-III	Do total de bebês, 28% apresentaram escores compostos abaixo de 90 em relação ao funcionamento socioemocional, o que representa

<sup>7</sup> O furacão Maria foi um ciclone tropical ocorrido na região do Caribe e Porto Rico. Considerado um furacão de categoria 5, teve um caminho direto sobre a ilha em 20 de setembro de 2017. Apesar de todos os preparativos e suposições de que a infraestrutura suportaria ventos de 144,84 a 241,4 km/h e rajadas de 281,64 km/h, toda a infraestrutura de energia, água e comunicações da ilha, que foi enfraquecida por anos de má manutenção e danos anteriores do furacão Irma, desmoronou completamente. Nesse contexto, as gestantes sofreram interrupção do acompanhamento e acompanhamento pré-natal, independentemente do trimestre. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822087/>. Acesso em: 02 dez. 2020.

Faiçal <i>et al.</i> (2020)				desempenho abaixo da média. Ao comparar aqueles com atraso e sem demora nessa função, a distribuição por gênero foi semelhante, dados de nascimento e idade no tempo da avaliação. Ambos os grupos apresentaram condições semelhantes ao nascimento, mas as características sociodemográficas foram ligeiramente melhores no grupo com anormalidades no DHS. AC, AL, AM e ACA foram identificados nos 2 grupos. Houve uma porcentagem maior de atraso no grupo com anormalidades no DHS. A capacidade de processamento sensorial foi mais afetada no GAS.
Tranversal  Bertolli <i>et al.</i> (2020)	População: lactentes com critérios antropométricos ou laboratoriais. 120 43 ambos os critérios comparado com 57 atendendo apenas aos critérios laboratoriais ou 20 apenas aos critérios antropométricos (microcefalia e macrocefalia)	Média de idade 23 19-26	HINE ASQ3	<u>Ambos os critérios (43)</u> : 63% de atraso no desenvolvimento. 60% afetados de forma múltipla: Paralisia Cerebral (58%); Pontuação subótima em qualquer domínio - HINE 61%. Resposta prejudicada a estímulos auditivos (54%). Resposta prejudicada a estímulos visuais - HINE (49%); Atraso no desenvolvimento (79%). Anormalidades retinianas (16%). Fixação anormal e seguimento (37%). Convulsões (43%). <u>Apenas critérios de laboratório (57) (grupo não síndromico)</u> : 42% apresentaram atraso de desenvolvimento leve a moderado. 5% apresentaram resultados neurológicos afetados. Nenhuma anormalidade retinal e convulsão. <u>Apenas critérios antropométricos (20)</u> : Nenhum teve resultado neurológico adverso (0/20). Nenhuma anormalidade retinal e convulsão.
Estudo de coorte  Mulkey <i>et al.</i> (2020)	70  Sem grupo controle	5.9 (5.3-6.5 IIQ) 4-18 40 (57%) foram avaliados entre 4 e 8 60 (86%) avaliados entre 9 e 18 Média de idade 13.0 (11.2-16.4)	WIDEA AIMS	Três das 82 mulheres (4%) tiveram achados anormais de neuroimagem fetal, 1 (1%) teve um natimorto e 1 (1%) teve um bebê com um infarto pós-natal em ressonância magnética cerebral. 70 (91%) não tinham SCZ e foram submetidos a avaliações de neurodesenvolvimento em 1 ou 2 pontos de tempo na idade de 4 a 8 meses e / ou 9 a 18 meses. 40 (57%) lactentes avaliados entre 4 e 8 meses de idade: idade mediana de 5,9. IIQ 5,3-6,5 meses. 60 (86%) avaliados entre 9 e 18 meses de idade: idade mediana de 13,0 (11,2-16,4). Os escores z do PC não apresentaram declínio ao longo do tempo. O escore WIDEA mediano total foi 60,5 (58-62 IIQ) no momento 1 e 102,5 (83,3-123,8) no momento 2, nos

				70 bebês. 33% dos 57 bebês que tiveram neuroimagem pós-natal tiveram achados leves e inespecíficos. A trajetória modelada mostrou um declínio em evolução das normas de teste. Embora as diferenças nos domínios da comunicação e do autocuidado não fossem dramáticas, as diferenças nos domínios da cognição, social e da mobilidade aumentaram significativamente ao longo do tempo.
Coorte: não-sindrômico (19)	84	9.7±3.1 (6-18)	BSITD-III	1ª avaliação; linguagem de atraso (12%), motor (3,5%). Nenhuma criança teve dois ou mais domínios afetados simultaneamente. 2ª avaliação: atraso em um dos três domínios (50%): cognição (5%), linguagem (37%), desempenho motor (24%). 7 crianças pelo menos dois domínios afetados. Bebês expostos ao ZIKV congênita que eram assintomáticos ao nascimento apresentaram neurodesenvolvimento subótimo quando avaliados pelas avaliações de BSITD-III. As anormalidades ocorreram principalmente no domínio da linguagem durante os primeiros dois anos de vida.
Peçanha <i>et al.</i> (2020)	Sem grupo controle	15.3±3.1 (12-24)		
Coorte prospectiva (124)	124	18	BSID-II	O risco de atraso no desenvolvimento na escala MDI foi 9 vezes maior nas crianças expostas no terceiro trimestre em comparação com as expostas no primeiro trimestre. Houve uma tendência clara no risco de atraso no desenvolvimento na escala MDI nos últimos trimestres de exposição (teste de pontuação para tendência, $P = 0,02$ ; $\chi^2$ , 5,17). Especificamente, para cada avanço no trimestre, o risco de ter atraso no desenvolvimento na escala do MDI é multiplicado por 2,2 (intervalo de confiança de 95%, 1,11-4,17). Embora não tenha havido associação entre MDI (como uma variável contínua) e semanas de gestação na exposição ao ZIKV, houve uma tendência linear entre a proporção de crianças com atraso no desenvolvimento nesta escala e semanas gestacionais na exposição (teste de pontuação para tendência, $p = 0,005$ ; $\chi^2$ , 7,63). Para cada semana de aumento na idade gestacional na infecção, o risco de atraso no desenvolvimento aumentou em 8% (IC de 95%, 2-14; $p = 0,005$ ). Não houve associação entre atraso no
López-Medina <i>et al.</i> (2020)	Sem grupo controle			



---

desenvolvimento em a escala PDI e o trimestre de exposição (teste de pontuação para tendência,  $p = 0,37$ ;  $\chi^2$ , 0,82) ou semana gestacional na exposição (teste de pontuação para tendência,  $p = 0,55$ ;  $\chi^2$ , 0,35).

---

AC: atraso cognitivo; ACA: atraso no comportamento adaptativo; AIMS: *Alberta Infant Motor Scale*; AL: atraso da linguagem; AM: atraso motor; ASQ3: *Ages and Stages Questionnaire, 3rd edition*; BSID-II: *Bayley Scales of Infant Development - II*; BSITD-III: *Bayley Scales of Infants and Toddler Development - 3rd edition*; DC: distrito de Columbia; DENVER II: *Screening test of development II*; DP: desvio padrão; DHS: desenvolvimento de habilidades socioemocionais; GAS: grupo com alterações socioemocionais; GMA: *GM assessment*; GMFCS: Sistema de Classificação da Função Motora Grossa; HINE: *Hammersmith Infant Neurological Exam*; IC: intervalo de confiança; IIQ: Intervalo interquartil; MDI: *mental developmental index*; MOS: *Motor Optimality Score*; MSEL: *Mullen Scales of Early Learning*; OR: *odds ratio*; PCR: *Polymerase Chain Reaction*; PDI: *psychomotor developmental index*; SCZ: síndrome congênita do zika vírus; WIDEA - *Warner Initial Developmental Evaluation of Adaptive and Functional Skills*; ZIKV: zika vírus.

### 2.3 ASPECTOS INFLUENCIADORES DO DESENVOLVIMENTO

A primeira infância é primordial no desenvolvimento neuropsicomotor da criança, pois é definida por mudanças significativas que ocorrem de forma acelerada (GERZSON *et al.*, 2016). Inúmeras habilidades psicomotoras nessa etapa continuam a ser praticadas, aprimoradas e refinadas, principalmente nos primeiros anos de vida, pois há grande influência do processo de desenvolvimento do sistema nervoso nas aquisições comportamentais, como também pelas experiências vivenciadas pela criança (BOYD; BEE, 2011). Nessa fase, o crescimento cerebral e amadurecimento das estruturas nervosas permitem a emergência de novas competências no bebê; e, no sentido adverso, a aquisição de novas habilidades provocam modificações plásticas nas células neurais, alterando a função, conexões e estrutura (WALKER *et al.*, 2011; PEREIRA *et al.*, 2011).

O sistema nervoso do bebê apresenta dois aspectos: 1) a plasticidade cerebral, a qual está relacionada com a maleabilidade, e 2) a modificabilidade do cérebro (BOYD; BEE, 2011; PAPALIA *et al.*, 2006). Sendo influenciado pela experiência e a capacidade de potencializar os ganhos desenvolvimentais (PAPALIA *et al.*, 2006), e o processo de mielinização das fibras nervosas que tem relação com a deposição de mielina em volta dos axônios, que proporciona

a condutividade do estímulo e tornando a transmissão do impulso nervoso mais ágil e simétrico (BOYD; BEE, 2011; PAPALIA *et al.*, 2006). A construção da bainha de mielina tem relação com o desenvolvimento céfalo-caudal e próximo-distal, evidentes no processo de aquisições motoras do bebê (BOYD; BEE, 2011; HAYWOOD; GETCHELL, 2016).

Sabe-se que as habilidades comportamentais são fixas, mas a velocidade com que o bebê vai desenvolver esses marcos será diferenciada, de acordo com as oportunidades vividas por ele no contexto em que está inserido. Portanto, a criança vivencia circunstâncias diferenciadas, nas quais convive com fatores de risco como protetivas ao seu crescimento e desenvolvimento. Através da intensidade e da combinação desses fatores é que se vai determinar o desenvolvimento de cada indivíduo e a ausência ou presença de atrasos. Além disso, quanto maior o número de fatores coexistindo, maior a repercussão do efeito cumulativo desses fatores no desenvolvimento (WALKER *et al.*, 2011).

O ambiente é influenciador no processo de aquisições comportamentais ao longo da infância, e a maneira como a criança é inserida nesse meio será de suma importância, pois a diversidade de informações, a disponibilidade de ter novos horizontes no meio da aprendizagem e o universo tecnológico é significativa para a formação intelectual, social e física da criança (ZAGO *et al.*, 2017; PUFAL *et al.*, 2018). A exploração do ambiente propicia diversificadas estratégias adaptativas que permitem à criança interagir com o meio. Esse fenômeno entre sujeito e ambiente é denominado *affordances*. As *affordances* serão construídas somente a partir da experiência, da percepção da criança em relação ao contexto, aos objetos, aos animais ou a outras pessoas (OLIVEIRA *et al.*, 2013; AMMAR *et al.*, 2013). Assim, o contexto em que a criança está inserida pode agir como facilitador do seu desenvolvimento, bem como um ambiente desfavorável pode restringir o ritmo e acabar por limitar as possibilidades de aprendizagem e aquisição motora das crianças (ALMEIDA *et al.*, 2013).

### 2.3.1 Aspectos ambientais

A família é o primeiro ambiente vivenciado pelo lactente no início da vida, local esse que propicia contato com o mundo exterior, estabelecendo, a partir de então, a estimulação para desenvolver sua cognição, linguagem e socialização (BRONFENBRENNER, 2005; DEFILIPO *et al.*, 2012; SOARES *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2017). Portanto, a estrutura física do ambiente, a forma como o seu entorno é organizado e o acesso aos materiais são movimentos decisivos nesse processo de evolução do desenvolvimento do mesmo.

O interior da casa, a limpeza e a segurança facilitam ou restringem as experiências da criança. A disponibilidade de espaço da habitação, seja interno ou externo, é fator de proteção ao desenvolvimento motor, fundamental na mediação da locomoção e influência certa para que o comportamento exploratório seja motor. Um exemplo para essa observação é durante o desenvolvimento da marcha independente, em que há disponibilidade de móveis nos quais a criança possa se apoiar e explorar a postura em ortostase (HAYDARI *et al.*, 2009; PILATTI *et al.*, 2011, SACCANI *et al.*, 2013).

Disponibilizar brinquedos adequados ao nível da criança influencia de forma positiva o seu comportamento mental e motor amplo e fino. Ofertar livros, jogos e objetos diversificados estimula novas e variadas ações motoras, contribui na resolução de problemas e na melhoria da coordenação olho-mão (CAÇOLA *et al.*, 2011; MIQUELOTE *et al.*, 2012; CORRER *et al.*, 2014). Embora haja estudos que relatem a importância dos brinquedos, ainda há poucos materiais nas residências para estimular as crianças (PILATTI *et al.*, 2011).

O perfil dos pais tem relação direta com os estímulos ofertados ao bebê. Estudos têm focado no contexto socioeconômico, renda familiar, nível de instrução e na profissão dos pais. Visto que a mãe se envolve de forma mais intensa nos cuidados diários com a criança, os dados acabam sendo mais reportados à figura materna (BORBA *et al.*, 2017; CHIQUETTI *et*

*al.*, 2018; ALVES; BUENO, 2018). Quanto maior o nível de escolaridade dos pais, melhores podem ser as condições de emprego e renda familiar, e melhor serão a qualidade e a quantidade de estímulos adequados ao desenvolvimento. De fato, a escolaridade dos responsáveis mostra-se um fator de proteção (COSTA *et al.*, 2015; GERZSON *et al.*, 2018). O maior grau de instrução dos responsáveis permite a estimulação de qualidade aos filhos, mesmo que, por vezes, o tempo dedicado a essa interação seja menor. Pode-se dizer que é uma variável de impacto persistente no desenvolvimento da criança, influenciando o cuidado, a organização e as oportunidades motoras disponibilizadas (GERZSON *et al.*, 2018). A maioria dos estudos sugere que níveis mais baixos de escolaridade estão relacionados a piores índices de desenvolvimento infantil (COSTA *et al.*, 2014; RAMOS *et al.*; 2015; NOBRE *et al.*, 2016; MACHADO *et al.*, 2017).

Reforçando essa ideia, Cavalcante *et al.* (2017) afirmaram que as mulheres com nove ou mais anos de estudo apresentam mais emoções positivas em relação ao filho e estabelecem melhor relação com ele. A educação dos pais pode oferecer benefícios para além dos recursos materiais viabilizados pela renda, por exemplo, há maior acesso a informações que podem influenciar no cuidado parental e nas necessidades de desenvolvimento das crianças (CAVALCANTE *et al.*, 2017).

Nesse sentido, de acordo com Saccani *et al.* (2013), as mulheres oferecem melhores condições físicas e emocionais para o desenvolvimento da criança, reconhecem de forma mais precisa a sua função enquanto protetoras do desenvolvimento do seu filho, têm maior acesso a informações que possibilitam a modificar o ambiente de forma a melhorar a sua qualidade de estimulação, disponibilizando jogos e materiais apropriados e mais oportunidades adequadas à criança (SACCANI *et al.*, 2013). As mães, cujo nível de escolaridade é inferior, podem ter associação com risco à ocorrência de prejuízos na relação mãe-filho. Mulheres inseridas nesses contextos podem apresentar maior incidência de padrões negativos quanto à

capacidade de responder às necessidades da criança. Pode haver maior dificuldade em reconhecer e responder aos sinais da criança, maior negatividade verbal, baixo calor afetivo, menor envolvimento e menos suporte às atividades da criança. Tais condições poderiam também influenciar negativamente a qualidade da interação materna por constituírem fonte de estresse familiar (POPP *et al.*, 2008; FERREIRA; LIMA, 2012).

A renda familiar tem estreita relação com o desenvolvimento da criança, já que uma boa condição econômica pode oferecer à criança melhor espaço físico, disponibilidade de brinquedos, experiências de lazer, sendo que rendas baixas estão associadas com inferioridade no desenvolvimento (SACCANI *et al.*, 2013). A pobreza está associada com a exposição a vários fatores de risco, ambientais ou biológicos, sendo que, quanto mais precária for a situação socioeconômica, maior é a incidência de atrasos neuropsicomotores (ALENCAR *et al.*, 2018). As pesquisas relatam que o rendimento familiar repercute na capacidade parental de organizar o ambiente domiciliar, disponibilizar materiais, brinquedos e interagir com as crianças são situações que impulsionem o desenvolvimento/ crescimento da criança (SON; MORRISSON, 2010; ÇELIKKIRAN *et al.*, 2015; ZAGO *et al.*, 2017).

Outro aspecto que pode afetar a relação mãe-bebê está relacionado ao bem-estar materno, uma vez que modula a disposição da criança em explorar e se arriscar. Mães que vivenciam *stress* pós-parto predisõem a criança a ter o seu desenvolvimento cognitivo e socioemocional prejudicado (KINGSTON *et al.*, 2012). Não é muito diferente para mães com quadro depressivo, o que dificulta o estabelecimento do vínculo mãe-bebê e gera consequências para o desenvolvimento da criança sob vários aspectos. Assim, pode-se dizer que os transtornos psicológicos parecem interferir no modo como a mãe interage com a criança, na sua responsividade, afetando o vínculo e criando uma relação de (in) segurança entre mãe-bebê (CAVALCANTE *et al.*, 2017).

### 2.3.2 Aspectos biológicos

Os aspectos biológicos agem mutuamente com os componentes neuromotores do desenvolvimento, o que de certa forma pode gerar mais sequelas e distúrbios, potencializando a vulnerabilidade da criança a problemas desenvolvimentais quando ocorrem de forma cumulativa (ZAGO *et al.*, 2017). No período pré-natal, os fatores ambientais e as experiências vivenciadas pela mãe nessa fase repercutem no desenvolvimento da criança. Inclui-se a alimentação e bem-estar materno, o uso de drogas, a exposição a doenças, e outros fatores que podem interferir na formação fetal e, conseqüentemente, podem conduzir a alterações genéticas e comportamentais (KINGSTON *et al.*, 2012; SINGER *et al.*, 2012; SÁ *et al.*, 2014).

Os fatores teratogênicos são conhecidos por gerar alterações negativas nos processos dinâmicos de crescimento e desenvolvimento fetal, como a toxoplasmose, sífilis, rubéola, CMV, herpes e ZIKV (SILASI *et al.*, 2015; CAPOBIANGO *et al.*, 2016; COFRE *et al.*, 2016). Mães que apresentaram intercorrências durante o período gestacional, podem ter bebês com tendência a limitações no desenvolvimento neuropsicomotor (SILASI *et al.*, 2015; PERLROTH; BRANCO, 2017; AMBOU *et al.*, 2018), porém pesquisas apontam que os resultados dos exames neurológicos e do desenvolvimento neuropsicomotor foram dentro do esperado para bebês expostos ao vírus HIV ou que suas mães que apresentaram hipertensão arterial durante a gestação (SÁ *et al.*, 2014; FRAGA-SOUSA *et al.*, 2016).

A respeito das mães expostas ao estresse materno durante a gestação, elevados níveis de cortisol que são liberados em resposta ao estresse físico ou psicológico são responsáveis por alterações no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal do feto, alterando a sua formação normal e prejudicando habilidades de aprendizagem e memória (KINGSTON *et al.*, 2012; WILKINSON *et al.*, 2016). Sobre as drogas, sugere-se que seu efeito é dose-dependente, com

maiores repercussões nos bebês em que as mães utilizaram maiores quantidades. O consumo de drogas no período pré-natal repercute no crescimento e no desenvolvimento da criança, podendo ocasionar problemas comportamentais e de saúde mental, seja pelas consequências diretas ou pelos efeitos indiretos (CAMPELO *et al.*, 2018). Referente às condições de parto e nascimento, os aspectos que se destacam são: o baixo PN e a prematuridade, considerados causadores de atrasos no desenvolvimento. Os bebês prematuros ou com baixo peso ao nascimento apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor comparado com os bebês a termo ou com peso adequado (MAGGI *et al.*, 2014). Essa situação do atraso no desenvolvimento se intensifica quanto menor for a IG e mais baixo PN (GIACHETTA *et al.*, 2010; SAMPAIO *et al.*, 2015; ROBERTO *et al.*, 2018). Além disso, o baixo peso ao nascimento e a prematuridade estão associadas com o período de internação em unidades de terapia intensiva (UTI), o qual é considerado, em alguns estudos, por repercutir negativamente no desenvolvimento dos bebês (NICOLAU *et al.*, 2011; ARAÚJO *et al.*, 2013; PANCERI *et al.*, 2017; RIBEIRO; BELTRAME, 2017).

### **2.3.3 Aspectos da tarefa**

Pensar na qualidade e ofertar estímulos para criança, por exemplo, estimular diversificadas posições tanto durante o seu período de sono quanto em momentos de vigília, influenciam no processo de aquisição motora (HADAMANI *et al.*, 2010). Manter bebês no colo, em carrinhos, no bebê conforto e em berços por muito tempo reflete negativamente no seu desenvolvimento, com maior incidência de atrasos (ALMEIDA *et al.*, 2005; SACCANI *et al.*, 2013; GERZSON *et al.*, 2016). Essas práticas são muito observadas nas mães brasileiras, pois elas tendem a ser superprotetoras, os bebês permanecem muito tempo no colo e quase

não são colocados na postura prona, sentado sem suporte ou em ortostase (LOPES *et al.*, 2009).

As crianças devem explorar posturas que ativem a musculatura antigravitária, assim, há a ativação da musculatura do tronco, propiciando maior controle postural e facilitando novas aptidões motoras. Estudos relatam que os pais estão propensos a não deixar seus filhos na postura em prona, isso pode ser decorrente de fatores culturais como predomínio da posição supino ao dormir, especialmente nos seis primeiros meses de vida, devido à possibilidade de óbito por sufocamento e o desconforto que a criança demonstra nessa postura, através do choro (LOPES *et al.*, 2009; SACCANI; VALENTINI, 2010). Entretanto, é de suma importância a criança experimentar essa posição, porque ela é potencializadora do controle e ajustes posturais, capaz de preparar o bebê para o controle cervical, sendo uma das primeiras experiências motoras para a exploração ambiental, além de favorecer a aquisição do engatinhar. Essa superioridade de desenvolvimento também pode ser analisada quando a criança explora a ortostase em brincadeiras que exigem a postura de sedestação (LUNG; SHU, 2011).

Durante o sono dos bebês, algumas pesquisas relatam efeitos negativos na postura supina (LOPES *et al.*, 2009; LUNG; SHU, 2011), enquanto outros não analisam esse aspecto (DARRAH; BARTLETT, 2013). É importante que a criança faça uma compensação na fase de vigília, permanecendo em posturas que exijam maior adequação e domínios posturais (CARMELI *et al.*, 2009; LIAO *et al.*, 2005).

Outro fator que deve ser levantado aqui é o aleitamento materno. O aporte de nutrientes é fundamental nos primeiros meses de vida, modulando processos associados à maturação da estrutura e atividade cerebral, interferindo na trajetória do desenvolvimento. Sabe-se que o aleitamento materno exclusivo pode ser considerado fator de proteção para desenvolvimento e desempenho motor, condição essa que não só fortalece a autoconfiança e



traz satisfação a mulher, mas também bebês que são aleitados por menos tempo apresentam maior chance de apresentar atraso motor. Esse ato faz aflorar sensações prazerosas de afetividade, e as mães que amamentam parecem mais responsivas aos sinais do filho durante os processos de interação no início da vida (JING *et al.*, 2010; PEREIRA *et al.*, 2016). Em relação a bebês que utilizam fórmula infantil, associam-se índices medianos nos escores socioemocionais, isso porque, ao amamentar, também se estabelece o vínculo mãe-bebê e o contato físico entre ambos estimula diretamente as habilidades do indivíduo (METWALLY *et al.*, 2016).

#### 2.4 INSTRUMENTOS AVALIATIVOS DO DESENVOLVIMENTO

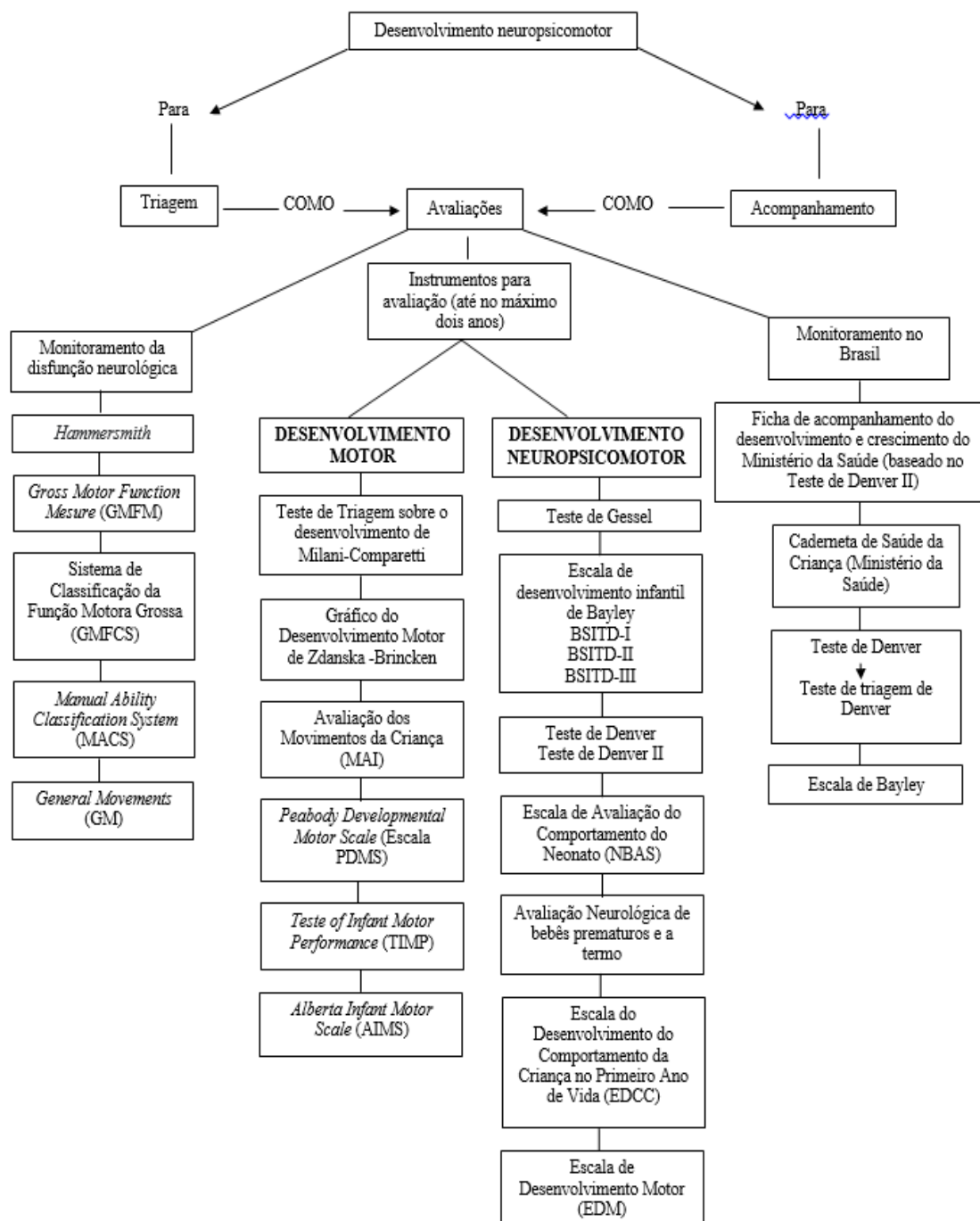
Escalas, testes e inventários estão sendo aplicados como instrumentos para tomadas de decisão, a fim de padronizar avaliações, classificações e diagnóstico das crianças tanto no âmbito individual quanto em grupos ou programas interventivos (URBINA, 2009). O fisioterapeuta neuropediátrico não deve abrir mão dos instrumentos avaliativos, seja para diagnóstico clínico, seja para a pesquisa, especialmente na triagem de crianças com risco para o desenvolvimento (SANTOS *et al.*, 2008).

As avaliações motoras favorecem discriminar as crianças com desenvolvimento típico daquelas com disfunções neurológicas e avaliar as mudanças ao longo do tempo, bem como prever quais crianças poderão apresentar futuramente alterações em sua função motora (SPITTLE *et al.*, 2008). A fase inicial da vida da criança apresenta muitas mudanças, portanto, é considerado um período crítico, mas desafiador, já que essa fase é marcada por ser acelerada, variável e influenciada por fatores ambientais, biológicos e sociais (BARBOSA *et al.*, 2007). Para isso, é necessário que haja a identificação dos bebês com disfunções

neurológicas precocemente, de modo a proporcionar-lhe a execução de intervenções (HADDERS-ALGRA, 2007).

A qualidade de um instrumento de avaliação constitui-se, principalmente, pela presença de três importantes propriedades psicométricas que são a validade, a confiabilidade e a responsividade. A validade é a garantia que o instrumento avalia o que ele realmente pretende avaliar. A confiabilidade permite obter achados similares por meio da repetição e da comparação de resultados encontrados com o mesmo instrumento em diferentes contextos e por diferentes avaliadores. A responsividade, por sua vez, também chamada de sensibilidade para mudanças, é a habilidade de o instrumento medir mudanças pequenas, mas clinicamente importantes, que o sujeito desenvolve em resposta a uma intervenção terapêutica efetiva (GERZSON *et al.*, 2015). A figura 21, a seguir, relaciona os instrumentos que avaliam o desenvolvimento neuropsicomotor.

**Figura 21 – Instrumentos que avaliam o desenvolvimento neuropsicomotor**



Fonte: Adaptado de Eyken e Garcia (2016).

Conforme a figura anterior, portanto, a validade, fidedignidade, padronização e interpretação dos escores são fundamentais para alcançar resultados precisos e, consequentemente, interpretar os resultados da criança através de diferentes tarefas. Além disso, a análise deve ser padronizada, apresentar documento de procedimentos para a

administração, ser adaptada de acordo a população/cultura na qual as crianças serão inseridas, visto que categorizar uma criança requer padrões de resultados consistentes abrangendo diferentes amostras populacionais e locais (PASQUALI, 2017).

É importante lembrar que os instrumentos, ao serem aplicados em diferentes culturas, exigem uma logística complexa, que inclui: a adaptação de palavras e expressões, a validação e a elaboração de normas, a construção de uma metodologia rigorosa, a consideração de possíveis limitações do instrumento escolhido e do contexto da criança (URBINA, 2009). A aplicação dos instrumentos tem um valor metodológico importantíssimo para a pesquisa na área da saúde. O profissional deve considerar, ainda, se o instrumento escolhido está correlacionado com outro teste ou instrumento “padrão-ouro” (EFFGEN, 2007). Sabe-se que muitos instrumentos são desenvolvidos em outros países e os pesquisadores brasileiros que precisam desses materiais acabam enfrentando limitações, uma vez que são poucos os instrumentos validados e traduzidos no Brasil. Cabe alertar o quanto é importante nosso país investir em pesquisas em prol de instrumentos que cuidem da saúde de nossas crianças (VALENTINI; SACCANI, 2011).

Os instrumentos de avaliação são classificados conforme suas finalidades: triagem, diagnóstico, avaliação instrucional e de programas de acompanhamento:

a) Instrumentos de Triagem: identificam problemas potenciais no desenvolvimento e asseguram se o desenvolvimento da criança está de acordo com o esperado. Podem ser aplicados em pesquisas com número elevado de participantes, para análise rápida. Os instrumentos de triagem possibilitam o acompanhamento por meio da utilização de um instrumento padronizado breve, de fácil e rápida aplicabilidade, e indicam a necessidade ou não da aplicação de instrumentos para diagnóstico.

b) Instrumentos de Diagnóstico: diagnosticam os pontos fortes e áreas em que a criança apresenta necessidade de apoio à instrução, desenvolvimento e (ou) comportamento,

para diagnosticar a gravidade e a natureza das necessidades especiais e para estabelecer a elegibilidade do programa de tratamento/ acompanhamento.

c) Avaliação instrucional: informam, apoiam e monitoram a aprendizagem da criança. Utilizados, na maioria das vezes, em escolas e centros de capacitação.

d) Avaliação para programas de acompanhamento: fornecem dados para prestação de contas e resultados, visando o aperfeiçoamento e a melhoria de um programa de tratamento/ acompanhamento.

## **2.4.1 Avaliações do desenvolvimento motor e neuropsicomotor**

### 2.4.1.1 Desenvolvimento motor

#### Triagem sobre o desenvolvimento de Milani-Comparetti

Os neurologistas italianos Milani Comparetti e Gidoni desenvolveram, em 1967, um teste que analisa o desenvolvimento motor com base na correlação entre as aquisições funcionais motoras da criança e as estruturas reflexas. O instrumento é indicado para crianças a partir do nascimento até dois anos de idade. O tempo para administrar esse exame de triagem é de quatro a oito minutos. Observam-se tanto comportamentos espontâneos (controle postural e padrões de movimentos ativos) quanto respostas evocadas (reflexos primitivos, reações de endireitamento e equilíbrio) (TECKLIN, 2002; UMPHRED, 2004).

A confiabilidade interobservador mostra uma porcentagem de concordância de 89 a 95% e a do teste reteste de 82 a 100%, porém a validade preditiva do teste Milani-Comparetti não foi bem estabelecida. A construção do teste depende de observações objetivas, além de declarações dos pais, o que constitui, em alguns casos, prejuízo quanto à fidedignidade das

informações. Tal avaliação apresenta melhores resultados quando analisadas alterações motoras, havendo outras avaliações mais completas para a identificação de alterações neurológicas. É considerado um teste prático, útil, de fácil aplicação, aprendizagem e pontuação, não necessitando de local ou equipamentos especiais (UMPHRED, 2004; EFFGEN, 2007).

### Gráfico do Desenvolvimento Motor de Zdanska –Brincken

Precisamente em 1969, Maria Zdanska-Brincken e Napoleon Wolanski, em estudo publicado na Polônia, objetivaram avaliar o controle postural dos bebês em seus primeiros 12 meses de vida, para que houvesse o monitoramento do seu desenvolvimento. Foi proposto um gráfico, baseado numa pesquisa longitudinal, de 1960 a 1964, com 212 crianças no período compreendido entre as quatro semanas até a marcha.

A partir disso, quatro *grids* foram criados para detalhar as mudanças do desenvolvimento, são eles: movimentos da cabeça e do tronco, postura sentada, postura bípede e locomoção. Assim, foi possível construir o gráfico do desenvolvimento motor, que tem como foco a obtenção do percentual de crianças conquistarem seus comportamentos; analisar o desenvolvimento de acordo com a idade, como também o grau de aceleração ou retardo; chegar ao gráfico final da representação total dos *grids*; e discernir diferenças entre o desenvolvimento motor e físico (ZDANSKA-BRINCKEN; WOLANSKI, 1969).

### Avaliação dos Movimentos da Criança

A Avaliação dos Movimentos da Criança (MAI) foi criada por Chandler e outros dois fisioterapeutas pediátricos, em 1980. O teste foi embasado na experiência clínica e na revisão

literária do desenvolvimento normal de crianças, destinando-se a avaliar o desenvolvimento motor em crianças de até um ano que demonstram alto risco para distúrbios motores, a fim de contribuir para estabelecer as bases para intervenção precoce. O teste também foi criado para acompanhar os efeitos da fisioterapia, bem como fornecer suporte para pesquisa como instrumento de avaliação (SANTOS *et al.*, 2008).

Esse teste exige habilidade específica do examinador e intenso manuseio da criança, sendo composto por 65 itens, distribuídos em quatro aspectos: tônus, reflexos primitivos, reações automáticas de endireitamento, equilíbrio e proteção, além de movimentos voluntários, obtidos por estímulos visuais e auditivos ou através da manifestação de marcos motores. Com a orientação de um treinamento acurado para a aplicação, foi destinado a ser utilizado por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais que atuam na área pediátrica, mas pode ser aplicado por diversos profissionais de saúde com experiência em desenvolvimento infantil. Cada escore questionável constitui um ponto de risco para classificar a criança como normal ou questionável. Esses somados oferecem, ao final, um critério de risco total; quanto maior a pontuação evidenciada pela criança, maior o risco para o desenvolvimento. Embora os autores do teste não tenham desenvolvido uma escala normativa, existem perfis de referência para quatro, seis, oito e 12 meses de idade (SALOKORPI *et al.*, 2001; LACERDA; MAGALHÃES, 2006).

A confiabilidade interobservador determinada pelos autores foi maior do que 90%. Considera-se uma das principais vantagens do teste a sua forma de abrangência, pois determina a qualidade do movimento. Como principal desvantagem, destaca-se o extenso tempo de aplicação e manuseio com a criança, alguns itens apresentam confiabilidade questionável, necessitando ainda de estudos de validade para melhorar a qualidade do teste (TECKLIN, 2002).

Peabody Developmental Motor Scale

A escala *Peabody Developmental Motor Scale* (PDMS) foi desenvolvida por Folio e Fewell, entre 1969 e 1982, sendo revisada e atualizada em 2000, dando origem a PDMS – 2ª edição. Em sua primeira edição (FOLIO; FEWELL, 1983), o instrumento PDMS-2 foi especialmente concebido para a detecção precoce de inadaptações ou atrasos no desenvolvimento motor da criança, sendo que atualmente a versão revisada (FOLIO; FEWELL, 2000) apresenta outras vantagens que permitem, especificamente: avaliar a competência motora da criança em relação aos seus pares; identificar défices motores e desequilíbrios entre o domínio motor fino e global; estabelecer metas e objetivos individuais na intervenção clínica ou educativa; e monitorar o desenvolvimento individual da criança.

A estrutura compósita das PDMS-2 inclui cinco subtestes distribuídos por duas componentes/escalas motoras: motricidade global e motricidade fina. Os seus resultados são expressos em três domínios do comportamento motor: o quociente motor fino (QMF), o quociente motor global (QMG) e quociente motor total (QMT), este último, resultante dos dois primeiros. O QMF é encontrado pelo somatório de dois conjuntos de subtestes, a saber, preensão fina e integração visomotora, enquanto para o QMG se utilizam três: controle postural, locomoção e manipulação de objetos (este último é substituído pelo subteste de reflexos para crianças de até onze meses de idade). Cada um desses subtestes é constituído por itens (tarefas motoras) ajustados à idade e colocados em uma sequência crescente de dificuldades (SARAIVA *et al.*, 2011).

A criança inicia o teste em um item determinado, segundo a sua idade, e prossegue na sequência até falhar a execução de três consecutivos. Cada item é classificado segundo uma escala de avaliação de três valores: 0= não executa, 1= proficiência mínima, 2= proficiência ótima. O valor da soma de todos os itens em cada um dos subtestes é localizado na tabela de



referência para a idade, daí resultando um valor padronizado e um valor percentual que podem ser comparados entre as idades. Posteriormente, a soma dos valores padronizados dos subtestes agrupados permite obter o quociente motor total, fino ou global, através da consulta de uma segunda tabela. As escalas padronizadas para a população infantil norte-americana estabelecem o valor médio de 10 pontos ( $\pm 3$ ) para cada teste e o valor médio de 100 pontos ( $\pm 15$ ) para os quocientes motores. Os valores padronizados podem também ser convertidos numa classificação qualitativa de sete categorias (entre "Muito Bom" e o "Muito Fraco") (SARAIVA *et al.*, 2011).

#### Teste of Infant Motor Performance

A primeira versão do teste, proposta por Girolami e Campbell (EUA), era composta de 43 itens, sendo criada para um estudo sobre a efetividade do tratamento em crianças prematuras de alto risco em 1983. O instrumento foi desenvolvido a partir das teorias de aprendizado motor que ressaltavam a importância da estabilidade e a orientação de alinhamento no espaço, relacionadas à interação do ambiente e às modificações neuromotoras de auto-organização do indivíduo. Seu objetivo era avaliar o desempenho motor funcional de bebês entre 34 semanas pós-concepcional a 17 semanas de idade corrigida. Atualmente consiste em 42 itens, sendo 13 itens de observação da movimentação espontânea dos bebês e 29 itens para avaliar as respostas dos bebês ao manuseio, ação contra a gravidade, resposta a estímulos visuais e auditivos. O tempo médio de aplicação é de 30 a 45 minutos. Os itens do teste refletem os movimentos vivenciados pelo bebê em seu contexto, durante a sua interação com sua mãe e/ou cuidador, como por exemplo, no banho, nas trocas de fraldas e brincadeiras (MURNEY; CAMPBELL, 1998), e através de uma escala hierárquica de dificuldade, o teste avalia o ajuste entre o padrão de resposta do bebê e níveis de dificuldade de cada item. A

diversidade de posicionamentos e de estímulos realizados nos itens do TIMP permite que o bebê demonstre o desempenho de suas habilidades em uma sucessão de tarefas e contextos ambientais. O critério de classificação do desempenho motor do bebê é baseado no escore-z alcançado (a partir da normalização do escore bruto pelas idades) como: média (escore-z entre -1 e +1), média baixa (escore-z entre 0,5 a -1), abaixo da média (escore-z entre -1 e -2), e muito abaixo da média com escore-z < 2.

### Alberta Infant Motor Scale

A *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS) é um instrumento observacional da motricidade ampla que avalia o controle da musculatura antigravitacional em diferentes posturas, utilizada na pesquisa, prática clínica e ação interventiva. A AIMS tem sido utilizada para identificar atrasos ou anormalidades no desenvolvimento, acompanhar o desenvolvimento de crianças, detectar mudanças sutis e avaliar a eficácia de intervenções. Durante a avaliação, o examinador observa a movimentação da criança em cada uma das posições, levando em consideração aspectos tais como a superfície do corpo que sustenta o peso, postura e movimentos antigravitacionais (SACCANI; VALENTINI, 2010).

Criada inicialmente para examinar o desenvolvimento de crianças canadenses, a AIMS foi validada em nosso país por Valentini e Saccani (2011). Os resultados da validação deste instrumento evidenciam: 1) validade de conteúdo para clareza ( $\alpha = 66,7$  a  $\alpha = 92,8$ ) e pertinência (superiores a 0,98); 2) índices de teste/reteste confiáveis, com estabilidade temporal e forte confiabilidade no geral ( $\alpha = 0,88$ ) e nas posturas ( $\alpha_{\text{prono}} = 0,86$ ;  $\alpha_{\text{supino}} = 0,89$ ;  $\alpha_{\text{sentado}} = 0,80$ ; e  $\alpha_{\text{em pé}} = 0,85$ ); e capacidade discriminante (-4,842;  $p < 0,001$ )<sup>14</sup>. A AIMS é composta por 58 critérios motores, distribuídos em quatro subescalas que descrevem o desenvolvimento da movimentação espontânea e das habilidades motoras nas posturas

prono (21), supino (9), sentado (12) e em pé (16) de crianças entre zero e 18 meses. O escore bruto é obtido a partir da soma do escore em cada uma das subescalas e é convertido em um percentil. Percentis são agrupados em categorias de desenvolvimento motor: abaixo de 5%, considera-se que a criança tem desempenho motor anormal; entre 5% e 25%, desempenho motor suspeito; e acima de 25%, desempenho motor normal (SACCANI; VALENTINI, 2012; GERZSON *et al.*; 2017).

#### 2.4.1.2 Desenvolvimento neuropsicomotor

##### Teste de Gesell

Na década de 20, Arnold Gesell *et al.* (2000) construíram um instrumento com o propósito de avaliar o comportamento da criança durante seu desenvolvimento e assim, facilitar o exame diagnóstico de seus desvios. O teste, devido a mudanças e melhorias, ficou conhecido como Escala de Desenvolvimento de Gesell e Amatruda.

Essa escala envolve a avaliação direta, a observação da qualidade e da integração de comportamentos. Aplica-se em crianças de quatro semanas até 36 meses de idade cronológica. As categorias analisadas são: comportamento adaptativo (organização e adaptação sensório-motora, cognição); comportamento motor grosso e delicado (sustentação da cabeça, sentar, engatinhar, andar, manipulação de objetos com as mãos); comportamento de linguagem (expressiva ou receptiva); comportamento pessoal-social (relação com o meio-ambiente) (FERREIRA *et al.*, 2008).

Esses comportamentos são observados nas idades-chave de: quatro semanas, 16 semanas, 28 semanas, 40 semanas, 12 meses, 18 meses, 24 meses e 36 meses. O resultado final é quantitativo e expresso como quociente de desenvolvimento (QD), quando a criança é

prematura, deve ser usada a idade corrigida na avaliação. Tais dados são comparados a uma escala elaborada a partir dos comportamentos padrão apresentados por crianças em determinadas faixas etárias (HAGE *et al.*, 2004). A avaliação apresenta a seguinte limitação: não considera a movimentação espontânea do bebê nem sua qualidade de movimentos e baseia-se na teoria neuromaturacional do desenvolvimento.

### Escala de desenvolvimento infantil de BSITD-III

Em 1933, as Escalas de Desenvolvimento Infantil de Bayley foram desenvolvidas por Nancy Bayley e colaboradores, sendo uma revisão das publicações de Bayley em 1969. O teste foi padronizado em uma amostra de 1262 crianças americanas com idade de dois a 30 meses, divididas em 14 grupos, no ano de 1960, e apresenta três versões: BSITD-I, publicada em 1969; BSITD-II, publicada em 1983, e a mais atualizada BSITD-III, publicada em 2006 (BAYLEY, 1969; TECKLIN, 2002).

As escalas BSITD-II estão reconhecidas entre as melhores existentes na área de avaliação do desenvolvimento infantil, fornecendo resultados confiáveis, válidos e precisos do estado de desenvolvimento da criança em teste. Quanto às propriedades psicométricas da Escala BSITD-II, pode-se verificar alta sensibilidade (principalmente no exame de oito meses) e alta especificidade, assim como seus valores preditivos negativo e positivo.

A BSITD-III e o Teste de Triagem BSITD-III (*Screeningtest*), ao serem aplicados, estão subdivididos em cinco domínios: Cognição, Linguagem (comunicação expressiva e receptiva), Motor (grosso e fino), Social-emocional e Componente adaptativo. Os três primeiros domínios são observados com a criança em situação de teste e os dois últimos são observados por meio de questionários preenchidos pelos pais ou cuidadores (BAYLEY, 1993).

A Escala de BSITD-III é uma atualização dos dados normativos da BSITD-II com amostra contemporânea e representativa, indicado para avaliar crianças de um a 42 meses de idade, apresentando melhora do conteúdo dos testes, melhora da qualidade psicométrica e, conseqüentemente, maior utilidade clínica. Dentre esses domínios está a Escala Cognitiva, que determina como a criança pensa, reage e aprende sobre o mundo ao seu redor, e está composta de 91 itens; a Escala de Linguagem está subdividida em dois subtipos: 1) Comunicação Receptiva – parte que determina como a criança reorganiza sons e como a criança entende, fala e direcionam palavras, composta de 49 itens; e 2) Comunicação Expressiva – parte que determina como a criança se comunica usando sons, gestos e palavras, composta de 48 itens (BAYLEY, 2006).

A Escala Motora está subdividida em Escala Motora Grossa e Fina. A Escala Motora Grossa determina como a criança movimenta seu corpo em relação à gravidade, composta de 72 itens, e a Escala Motora Fina determina como a criança usa suas mãos e dedos para fazer algo, composta de 66 itens (BAYLEY, 2006).

#### Teste de Denver (Teste de Denver II)

Desenvolvido por Frankenburg e Dodds, em 1967, e readaptado, em 1992, o Teste de Triagem Denver pode ser aplicado pelos profissionais da saúde com administração dos itens diretamente à criança ou questionados ao responsável. O teste registra o surgimento e a estabilização de cada comportamento a ser observado e permite notar a área de melhor desempenho. O teste tem como objetivos: prover os profissionais de saúde com uma impressão clínica e organizada do desenvolvimento global da criança; alertar para as dificuldades e avaliar este desenvolvimento baseado na performance de uma série de tarefas apropriadas para a idade (FRANKENBURG, 1992).

O Teste de Triagem de Denver II (Denver II) é a versão mais recente, é um teste de *screening* e não se apresenta um instrumento preditor definitivo de habilidades adaptativas ou intelectuais. Tem como objetivo detectar algum desvio/alteração de desenvolvimento, sendo utilizado no acompanhamento de todas as crianças, de risco ou não. O teste não fornece diagnóstico e leva em consideração o avanço da idade, avaliando quatro áreas do desenvolvimento: "Motor Grosso", "Motor Fino-Adaptativo", "Pessoal Social" e "Linguagem" (FRANKENBURG, 1992).

O instrumento já foi traduzido e adaptado culturalmente para a criança brasileira, apresenta bons índices de validade e confiabilidade (0,99 interobservador e 0,9 em teste reteste) (SABATÉS *et al.*, 2013). O Denver II avalia crianças de zero a seis anos de idade e é composto de 125 itens representados por tarefas organizadas em quatro áreas: a conduta "Pessoal-Social", que compreende aspectos da socialização da criança; a conduta "Motor Fino-Adaptativo", que inclui coordenação olho/mão; a do "Motor Grosso", que diz respeito ao controle motor corporal, e a conduta da "Linguagem", que envolve a capacidade de reconhecer, entender e usar a linguagem.

No final, são gerados quatro indicadores: "Normal", quando não houver nenhum atraso ou no máximo um cuidado/cautela em pelo menos uma área; "Risco", para duas ou mais cautelas e/ou um atraso em pelo menos uma área; "Atraso", quando se obteve dois ou mais itens de atraso, apontando que a criança apresenta grande suspeita de alteração do desenvolvimento; e "Não testável", se houver marcações de recusa em um ou mais itens que já deveriam fazer parte do repertório infantil. A validade do Denver II é estabelecida pela precisão com a qual as idades correspondentes a 25%, 50%, 75% e 90% de cruzamento para cada item e subgrupo foram determinados. Sendo assim, cada item seria denominado "normal" quando a criança passasse ou falhasse dentro da variação de 25 a 75% de acerto para a população de referência; "precaução" quando as falhas estivessem na variação de 75 a

90%; e atraso quando as falhas ultrapassarem a margem de 90%. Pelo teste, os desfechos seriam três: atraso, risco ou normal (COSTA *et al.*, 2015).

### Escala de Avaliação do Comportamento do Neonato

A Escala de Avaliação do Comportamento do Neonato (NBAS) foi desenvolvida originalmente por Brazelton e publicada pela primeira vez em 1973. É um instrumento de análise do comportamento neuromotor, desenvolvido para distinguir diferenças individuais entre bebês saudáveis, especialmente as relacionadas ao comportamento social interativo (BRAZELTON; NUGENT, 1995).

A NBAS é apropriada para testes em RNs de três dias até um mês de idade, tendo sido usada para estudar bebês a termo e prematuros próximos ao termo (mínimo de 36 semanas de gestação), assim como bebês de diferentes nacionalidades e etnias. O exame consiste em avaliar, analisar e graduar 28 itens comportamentais (capacidade interativa, comportamento motor, organização do estado comportamental e organização fisiológica) e 18 itens de reflexos, delineando, ainda, o estado comportamental da criança. Portanto, a NBAS avalia a relação entre o comportamento do neonato em diferentes estados de consciência e a performance reflexa (BRENNEMAN, 2002).

A NBAS é um preditor efetivo de problemas neurológicos, assim como um instrumento efetivo de ensino aos pais sobre o manejo do bebê. Consiste em uma técnica valiosa que serve para diferenciar características comportamentais de RNs normais com propósitos clínicos e de pesquisa. No entanto, recomenda-se seu uso em crianças brancas, cujas mães tiveram um parto sem muitas complicações e, quando aplicada em pré-termo exige-se critérios especiais e adaptações (BRENNEMAN, 2002; SWEENEY; SWANSON, 2004).

### Avaliação neurológica de bebês prematuros e a termo

Dubowitz e Dubowitz, em 1981, elaboraram a avaliação neurológica de bebês prematuros e a termo: uma avaliação neurológica e neurocomportamental. Consiste em um exame sistemático e rapidamente administrado (10 a 15 minutos), tanto para prematuros como para RN a termo, com a finalidade de detectar precocemente anormalidades neurológicas (SWEENEY; SWANSON, 2004).

Pode ser aplicado em crianças de zero a 12 meses, pois os criadores não possuem dados de acompanhamento por um tempo de mais de um ano. Sendo que o teste é composto de nove itens de neurocomportamento (capacidade do RN se habituar a estímulos luminosos e sonoros repetidos, movimentos espontâneos do corpo, reação defensiva, observação de movimentos oculares anormais; orientação auditiva e visual; atenção aos estímulos visuais e auditivos), 15 itens que avaliam o tônus muscular e seis itens que verificam os reflexos primitivos e profundos (DUBOWITZ; DUBOWITZ, 1981; MELLO *et al.*, 1998. BARRADAS *et al.*, 2006). Durante a aplicação do teste, também são acompanhadas as seis categorias do estado comportamental. Os RN são classificados em: normais, limítrofes ou anormais. Dubowitz e Dubowitz reavaliaram 116 bebês (27 a 34 semanas de gestação) com um ano de idade e, dos 62 bebês avaliados como neurologicamente normais no período neonatal, somente 35% se mostraram normais com um ano de idade; das 39 crianças consideradas anormais no período neonatal, 35% eram normais com um ano. O valor preditivo positivo foi de apenas 64% e o negativo de 92% (DUBOWITZ; DUBOWITZ, 1981).



### Escala do Desenvolvimento do Comportamento da Criança no Primeiro Ano

A Escala de Desenvolvimento do Comportamento da Criança (EDCC) é um instrumento de observação interativa, de fácil aplicação e avaliação, que foi especialmente estruturado para a análise do desenvolvimento do comportamento de crianças de um a 12 meses, que considera os comportamentos mais significativos nesta faixa etária e fornece uma indicação do ritmo e uma avaliação qualitativa do processo de desenvolvimento do comportamento da criança (PINTO *et al.*, 1997).

A escala é padronizada no Brasil e se mostra adequada para avaliar o desempenho de bebês saudáveis, nascidos a termo e sem fatores de risco para o desenvolvimento do comportamento. Esse instrumento pretende avaliar o desenvolvimento de bebês por meio das habilidades sensoriais, motoras, de linguagem e de cognição a partir da sua interação com o meio ambiente. Avaliações mensais do desenvolvimento do bebê são conduzidas, comparando seu desempenho com o desempenho padrão estabelecido pela escala, possibilitando o planejamento de atividades que otimizem o seu desenvolvimento (PINTO *et al.*, 1997).

A análise prevê protocolos diferentes para meninas e meninos, considera sessenta e quatro comportamentos observados no primeiro ano de vida, classificando-os em comportamento motor – axial e apendicular, espontâneo e estimulado – e em comportamento atividade – não-comunicativo e comunicativo. Na EDCC, os comportamentos são também analisados quanto ao tipo de ocorrência, o que permite uma indicação do seu ritmo de desenvolvimento e possibilita uma estimativa se um determinado comportamento apresenta um desenvolvimento conforme o esperado, isto é, está em aquisição ou em aparecimento; se o comportamento está normalizado (com frequência esperada de 67% a 89% da população da faixa etária) ou se é não-normalizado, ou seja, de risco; e se o comportamento está

estabilizado (com frequência esperada igual ou superior a 90% da população da faixa etária) ou não-estabilizado, isto é, apresenta atraso na sua aquisição (BATISTA, VILANOVA; VIEIRA, 1997).

### Escala de Desenvolvimento Motor

O Protocolo de testes da Escala de Desenvolvimento Motor (EDM) avalia as seguintes áreas do desenvolvimento: motricidade fina (IM1), motricidade global (IM2), equilíbrio (IM3), esquema corporal (IM4), organização espacial (IM5), organização temporal (IM6) e lateralidade. Esse instrumento determina a idade motora (obtida através dos pontos alcançados nos testes) e o quociente motor (obtido pela divisão entre a idade cronológica multiplicada por 100) (ROSA NETO, 2002).

Com exceção dos testes de lateralidade, as outras baterias consistem em dez tarefas motoras cada, distribuídas entre dois e 11 anos, organizadas progressivamente em grau de complexidade, sendo atribuído para cada tarefa, em caso de êxito, um valor correspondente a idade motora (IM), expressa em meses. Em cada bateria, o teste é interrompido quando a criança não concluir a tarefa com êxito, conforme protocolo. Ao final da aplicação, dependendo do desempenho individual em cada bateria, é atribuída à criança uma determinada IM, em cada uma das áreas referidas anteriormente (IM1, IM2, IM3, IM4, IM5, IM6), sendo, após isso, calculada a idade motora geral (IMG) e o quociente motor geral (QMG) da criança. Esses valores são quantificados e categorizados, permitindo classificar as habilidades analisadas em padrões: muito superior (130 ou mais), superior (120-129), normal alto (110-119), normal médio (90-109), normal baixo (80-89), inferior (70-79) e muito inferior (69 ou menos) (ROSA NETO, 2002).

## 2.4.2 Monitoramento das disfunções neurológicas

### Hammersmith

O Exame Neurológico Neonatal de *Hammersmith* (HNNE) foi desenvolvido inicialmente pela Dra. Lilly Dubowitz e pelo Prof. Victor Dubowitz, em 1981, e atualizada e revisada, em 1998, pelo Dr. Eugenio Mercuri (MERCURI; DUBOWITZ, 1999; NASCIMENTO *et al.*, 2011; WUSTHOFF, 2013).

É um exame rápido, prático e de fácil execução, abrangendo 34 itens que são subdivididos em seis categorias: tônus (dez itens), tipo de tônus (cinco itens), reflexos (seis itens), movimentos (três itens), sinais anormais (três itens) e comportamento (sete itens). As pontuações são calculadas pela soma de todos os itens, sendo a faixa de normalidade total de 30,5 a 34. Cada item pode pontuar 0,0, 0,5, ou 1,0 para anormal, intermediário ou normal, respectivamente (NASCIMENTO *et al.*, 2011; GEORGE *et al.*, 2018). Entretanto, um desafio de aplicação dessa avaliação é obter a melhor performance do RN quando está acordado, calmo, idealmente entre as mamadas.

A presença de um escore global limítrofe não significa necessariamente que a criança avaliada apresente anormalidades neurológicas, porém analisa que ela deve manter seguimento neurológico regular. O exame pode ser aplicado mesmo no RN instável, com duração de 15 minutos. O desempenho em cada um dos itens é registrado em uma folha, em sequência, sem a necessidade de seguir a ordem proposta na ficha avaliativa, que pode ser aplicada conforme o estado do bebê (DUBOWITZ *et al.*, 1999).

Devido à presença de RNs que necessitam de avaliação ou do número reduzido de médicos disponíveis para realizá-la, houve a necessidade de uma versão curta e simplificada do HINE-N para ser incluída na rotina de exame do RN a termo. Essa proforma é estruturada de

forma que a primeira coluna seja sempre anormal. Crianças com dois ou mais itens listados nessas colunas ou com um ou mais dos sinais anormais listados ao final do exame devem ser reavaliados.

Caso se mantenham as alterações, o exame completo deve ser aplicado. A versão simplificada é composta por 13 itens, sendo eles: postura e tônus-postura, tração de braço e perna, controle da cabeça extensor e flexor, resposta à tração e suspensão ventral, reflexos – reflexos de moro, movimentos – movimentos espontâneos qualitativos, padrões e sinais anormais – tremor, orientação e comportamento – orientação auditiva, orientação visual e alerta (OLHWEILER *et al.*, 2005). Romeo, em 2008, sugere que o mesmo protocolo reduzido pode ser aplicado em RN pré-termo.

O Exame Neurológico Infantil de *Hammersmith* (HINE) é baseado nos mesmos princípios do exame neonatal e consiste em 26 itens que avaliam diferentes aspectos da função neurológica: função do nervo craniano, movimentos, reflexos e reações e comportamentos protetores, além de alguns itens dependentes que refletem o desenvolvimento da função motora grossa e fina. O HINE deve ser utilizado em bebês entre três e 24 meses de idade (HAMMERSMITH NEUROLOGICAL EXAMINATIONS, 2020).

### Medida da Função Motora Grossa

A escala GMFM (do inglês, *Gross Motor Function Measure*), traduzida como escala de medida da função motora grossa, consiste em um sistema de medida quantitativo de aspectos motores estáticos e dinâmicos, que envolve cinco dimensões: 1) deitar e rolar; 2) sentar; 3) engatinhar e ajoelhar; 4) ficar em pé e 5) andar, correr e pular (RUSSELL *et al.*, 2005). A GMFM foi construída com a proposta de avaliar alterações na função motora grossa em crianças com paralisia cerebral, descrevendo seu nível de função e auxiliando no plano de

tratamento visando melhora da função e qualidade de vida (SILVA, 2013). A proposta do GMFM é quantificar quanto de função motora a criança é hábil para demonstrar e não como ela desempenha esta função (LEITE; PRADO, 2004). Na primeira versão do GMFM, selecionaram 85 itens baseados em uma revisão de literatura e em opiniões de clínicos. Nessa mesma época, foi feito um estudo com número significativo de crianças para validar a GMFM (PALISANO *et al.*, 2007). Cada item foi mensurado pela observação das crianças e classificado em uma escala ordinal de 4 pontos, sendo que: 0 = não faz; 1 = inicia < 10% da atividade; 2 = completa parcialmente 10% a <100% da atividade; 3 = completa a atividade (RUSSELL *et al.*, 2005). Em 1990, o original GMFM foi modificado; três itens foram adicionados aos 85 originais. Os itens foram agrupados em cinco dimensões (deitar e rolar; sentar; engatinhar e ajoelhar; ficar em pé; andar, correr e pular), que podem ser avaliadas em conjunto ou individualmente, permitindo ao examinador aplicar somente aquelas dimensões que são mais importantes e relevantes para seus pacientes (MANCINI *et al.*, 2004). Objetivando simplificar ainda mais a escala, porém mantendo a mesma confiabilidade, o estudo demonstrou que 66 dos 88 itens tiveram boa qualidade psicométrica, surgindo então o GMFM-66. A maioria dos estudos utiliza o GMFM em crianças com PC para avaliar diversas situações, mas já existem pesquisas em crianças com Síndrome de Down (DIAS *et al.*, 2010) e, em menor frequência, em crianças com outras desordens motoras.

### Sistema de Classificação da Função Motora Grossa

O Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) para crianças com paralisia cerebral pode ser usado em crianças com diagnóstico de microcefalia por ZIKV. O GMFCS é baseado no movimento iniciado voluntariamente, com ênfase no sentar, transferências e mobilidade. O GMFCS contém cinco níveis e o principal critério é que as

distinções entre os níveis devam ser significativas na vida diária. As diferenças são baseadas nas limitações funcionais, na necessidade de dispositivos manuais para mobilidade (andadores, muletas ou bengalas) ou mobilidade sobre rodas e, em menor grau, na qualidade do movimento. As distinções entre os Níveis I e II não são tão nítidas como a dos outros níveis, particularmente para crianças com menos de dois anos de idade. O GMFCS ampliado adicionou jovens entre 12 e 18 anos de idade e enfatiza os conceitos inerentes da CIF (CANCHILD CENTRE FOR CHILDHOOD DISABILITY RESEARCH, 2007).

O objetivo do GMFCS é determinar qual nível melhor representa as habilidades e limitações na função motora grossa que a criança ou o jovem apresentam. A ênfase deve estar no desempenho habitual em casa, na escola e nos ambientes comunitários, ao invés de ser no que se sabe que eles são capazes de fazer melhor. Logo, é fundamental classificar o desempenho atual da função motora grossa e não incluir julgamentos sobre a qualidade do movimento ou prognóstico de melhora. O enfoque de cada nível é o método de mobilidade que é mais característico no desempenho após os seis anos de idade. As descrições das habilidades e limitações funcionais para cada faixa etária são amplas e não se pretende descrever todos os aspectos da função da criança/jovem individualmente. A escala é ordinal, sem intenção de que as distâncias entre os níveis sejam consideradas iguais entre os níveis ou que as crianças e jovens sejam igualmente distribuídas nos cinco níveis. As manifestações da função motora grossa são dependentes da idade, especialmente durante a lactância e primeira infância. Para cada nível, são fornecidas descrições separadas em diferentes faixas etárias. Deve-se considerar a idade corrigida de crianças com menos de dois anos de idade se elas forem prematuras. As descrições para faixa etária de seis a 12 anos e de 12 a 18 anos de idade refletem o possível impacto dos fatores ambientais e dos fatores pessoais nos métodos de mobilidade (CANCHILD CENTRE FOR CHILDHOOD DISABILITY RESEARCH, 2007).

### Sistema de Classificação da Habilidade Manual

O Sistema de Classificação da Habilidade Manual (MACS, do inglês *Manual Ability Classification System*) descreve como as crianças com paralisia cerebral ou com diagnóstico de microcefalia por ZIKV usam suas mãos para manipular objetos em atividades diárias. O MACS descreve cinco níveis, baseados na habilidade da criança em iniciar sozinha a manipulação e objetos e a necessidade de assistência ou adaptação para realizar atividades manuais na vida diária. Os objetos referidos são aqueles relevantes e apropriados à idade da criança, usados em tarefas como, vestir-se, brincar, desenhar, escrever ou comer. Para obter informações sobre como a criança manipula vários objetos no seu cotidiano, é importante questionar a pessoa que mais tem contato com a criança. O instrumento visa classificar o que as crianças rotineiramente fazem e não seu melhor desempenho em uma situação específica de teste. A faixa etária para aplicação do instrumento é dos quatro e 18 anos. O nível I inclui crianças com pequenas limitações, enquanto limitações funcionais graves são encontradas nos níveis IV e V. Os cinco níveis do MACS constituem uma escala ordinal, que significa que os itens são “ordenados”, mas as diferenças entre os níveis não são necessariamente iguais, nem as crianças são distribuídas nos cinco níveis (ELIASSON *et al.*, 2006).

### General Movements

Os *General Movements* (GMs) são parte do repertório motor espontâneo infantil, considerados como movimentos endógenos e ativos que refletem a maturação do SNC. São movimentos espontâneos, com um repertório rico e complexo, com rotações ao longo do eixo dos membros e ligeiras alterações na direção do movimento que os tornam fluentes e elegantes, envolvendo o corpo inteiro em uma sequência variável de movimentos dos MMSS,

MMII, pescoço e tronco. Presentes desde o período fetal até o início dos movimentos voluntários no segundo trimestre de vida, as alterações desses padrões de movimento podem sinalizar comprometimento da função neural da criança. A qualidade da atividade motora endógena e espontânea é considerada como um indicador de maior sensibilidade para avaliar a função neural quando comparado a vários itens de exames neurológicos (ex.: reações estimuladas por reflexos) (EINSPIELER *et al.*, 2016b).

A análise aprofundada dos GMs permitiu identificar alguns padrões específicos de movimentos, de acordo com a idade avaliada. Um deles chama-se *writhing movements* (WMs), presentes desde o período a termo até os dois meses pós-termo. Os WMs compreendem movimento de todo o corpo e se manifestam em uma sequência variável de movimentos de braço, pernas, tronco e pescoço. Iniciam e terminam gradualmente, variando a intensidade e a velocidade. As rotações e variações na direção fazem com que aparentem ser complexos, mas são suaves. Os WMs normais se caracterizam pela sua fluência, complexidade e variabilidade (EINSPIELER; PRECHTL, 2005).

Na fase pré-termo e dos WMs, os GMs podem estar alterados, apresentando redução dessas três características, classificando-se assim como repertório pobre, *cramped synchronized* e caótico. Os movimentos de repertório pobre apresentam componentes de rigidez e hipocinesia. Essa alteração é inespecífica e pouco preditiva para o desenvolvimento motor, podendo ser encontrada em crianças com distúrbios do espectro autista, em crianças que vão desenvolver paralisia cerebral e em crianças com desenvolvimento normal. Os GMs *cramped synchronized* apresentam uma rigidez, falta de fluência e elegância no movimento, incluindo contração e relaxamento simultâneo dos músculos. Os GMs caóticos são caracterizados por movimentos desorganizados, com alta velocidade e amplitude. Os movimentos caóticos não são tão comuns, mas lactentes que apresentarem esse tipo de



movimento podem evoluir para o *cramped synchronized*, com grandes chances de paralisia cerebral espástica (EINSPIELER; PRECHTL, 2005; EINSPIELER *et al.*, 2015).

Os WMs se dissipam, sendo substituídos pelos *fidgety movements*, que são movimentos circulares de pequena amplitude, velocidade moderada e aceleração variável de pescoço, tronco e membros. Considerados movimentos contínuos no RN acordado, podem ser observados na sexta semana pós-termo, porém ocorrem em torno da nona semana e estão presentes até a 20ª semana ou tardiamente (PRECHTL, 1997). A persistência de movimentos anormais até o período dos *fidgety movements* é indicativo de futuros distúrbios neurológicos e a ausência alerta para casos de crianças desenvolverem a paralisia cerebral, com uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 96% (PRECHTL, 2001). Deve-se observar que os padrões de movimento em RNs pré-termo e a termo até 20 semanas de vida são preditores de paralisia cerebral e menores disfunções neurológicas (EINSPIELER *et al.*, 2012).

### **2.4.3 Monitoramento no Brasil**

#### Ficha de acompanhamento do desenvolvimento e crescimento do MS

No Brasil, em 1984 e em 2002, foram lançados manuais técnicos pelo MS destinados ao monitoramento do crescimento e do desenvolvimento infantil. O propósito desses manuais é oferecer uma Ficha de Acompanhamento do Desenvolvimento que sirva como roteiro de observação e identificação de crianças com prováveis problemas de desenvolvimento. O acompanhamento do crescimento e desenvolvimento se caracteriza como uma metodologia assistencial simples, aceitável culturalmente, econômica, não traumática e que propicia identificação oportuna de crianças doentes ou com risco de adoecerem. Favorece intervenções

precoces e possibilita a alocação maior de recursos assistenciais para grupos de crianças mais vulneráveis (ZEPPONE *et al.*, 2012).

Entende-se ainda o acompanhamento do crescimento e do desenvolvimento como o momento de oferta de ações de saúde que visam, dentro de um calendário mínimo de observações periódicas, avaliar e assistir a esse processo através de: (a) obtenção periódica e padronizada de informações que o caracterizam; (b) registro e interpretação das informações obtidas frente a um apropriado padrão de referência; (c) buscas de fatores explicativos de eventuais deficiências encontradas; (d) assistência contínua na promoção do crescimento e do desenvolvimento, seja assegurando a manutenção de condições favoráveis, seja possibilitando a correção de fatores capazes de comprometê-lo (BRASIL, 1984).

Para que essas ações possam ser devidamente executadas em nível de assistência primária, os serviços de saúde deverão possuir ou desenvolver: sistema eficiente de captação precoce da população infantil sob sua responsabilidade; conjunto de fichas e/ou prontuários para o acompanhamento das crianças no serviço; calendário mínimo de atendimento às crianças nos primeiros cinco anos de vida; conteúdos padronizados para as atividades de imunização, incentivo ao aleitamento materno, controle de doenças diarreicas, assistência as infecções respiratórias agudas e recuperação nutricional (BRASIL, 1984).

O MS, desde de 1996, vem investindo para promover a organização da atenção básica nos municípios. Para tanto, definiu os Programas de Agentes Comunitários de Saúde e de Saúde da Família (PACS/PSF) como as estratégias prioritárias capazes de resgatar o vínculo de corresponsabilidade entre os serviços e a população, favorecendo não só a cura e a prevenção de doenças, mas também a valorização do papel das pessoas, das famílias e da comunidade na melhoria das condições de saúde e de vida. Nesse contexto, as normas para o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento foram gradativamente incorporadas às atividades do PACS e do PSF, potencializando, assim, os esforços do MS e de Secretarias de

Saúde para a vigilância da saúde da criança, com destaque para a disseminação do uso do Cartão da Criança (CC) (BRASIL, 2002).

Em 2002, o Manual para o Acompanhamento do Crescimento e Desenvolvimento foi dividido em duas partes: a parte 1 aborda o crescimento e a parte 2 o desenvolvimento. Embora o crescimento e o desenvolvimento configurem um processo global, dinâmico e contínuo, a decisão de separar, do ponto de vista didático, a avaliação do crescimento da avaliação do desenvolvimento deve-se ao fato de sua abordagem apresentar sistemáticas e metodologias diferenciadas e específicas. Na parte 1: Crescimento - procedeu-se à atualização do conteúdo, abordando-se alguns aspectos fundamentais do processo biológico do crescimento de interesse para a prática clínica, assim como os principais fatores que interferem neste processo. Foram introduzidos, também, outros índices antropométricos como mais uma ferramenta para avaliar o crescimento e que poderão ser usados, em caráter complementar ao índice peso/idade, nos serviços de maior complexidade que tenham condições de utilizá-los. Na parte 2: Desenvolvimento - a avaliação foi modificada em relação às edições dos manuais anteriores de normas técnicas. O enfoque psicométrico foi acrescido de uma abordagem mais psíquica, valorizando o vínculo mãe/filho e criança/família como medida de promoção da saúde mental e prevenção precoce de distúrbios psíquico/afetivos (BRASIL, 2002).

### Caderneta de Saúde da Criança

O CC foi estruturado para documentar o processo de crescimento e sistematizar o calendário de imunizações de crianças de zero a cinco anos, em nosso território. Esse instrumento, confeccionado e distribuído pelos estados somente aos serviços públicos de saúde, constava do gráfico de crescimento, do quadro de vacinas e de poucas informações

sobre a saúde geral da criança (LINHARES *et al.*, 2012). Houve reformulação, sendo adicionados aspectos como o desenvolvimento neuropsicomotor e cidadania, cujo intuito foi integrar as ações de promoção da saúde da criança, monitorar o crescimento e o desenvolvimento (BRASIL, 2005b; 2007; 2011; 2017b).

Em 2005, após a aprovação da Resolução do MERCOSUL pelo MS, o CC foi revisto, estruturando a Caderneta de Saúde da Criança (CSC). Nesta, os países-membros unificaram informações básicas para instrumentos de acompanhamento da saúde infantil. A CSC mais que alterou os conteúdos do CC, criando uma nova concepção para esse tipo de instrumento, na medida em que descentralizou a vigilância à saúde, criando um instrumento de vigilância integral, que transformou o cenário da atenção à saúde da criança (BRASIL, 2005c). Dessa forma, a CSC apresentava dados contidos no antigo cartão e outras informações sobre a gravidez, o parto, além de informações ampliadas sobre a criança, desde o nascimento até os dez anos de idade. Havia espaço para registro de acompanhamento da saúde bucal, ocular e auditiva; acompanhamento das intercorrências clínicas e tratamentos efetuados; orientações de saúde relacionadas à prevenção de agravos como acidentes e violência; indicadores de crescimento e desenvolvimento; gráficos de PC; os dez passos para uma alimentação saudável para crianças com até dois anos de idade; informações e espaço para acompanhamento da suplementação profilática de ferro e vitamina A e calendário básico de vacinação (BRASIL, 2005b).

Esse instrumento passou a ser disponibilizado gratuitamente pelo próprio MS a instituições públicas ou privadas, integrantes ou não do SUS para todas as crianças nascidas a partir do ano de 2005. A distribuição passou a ser realizada ainda na maternidade, permitindo a continuidade da atenção prestada em caso de deslocamento entre os estados brasileiros e parte do MERCOSUL (BRASIL, 2005b). Após alguns anos de uso, houve a necessidade de atualizar esse instrumento de vigilância. Para isso, o MS propôs alterações em duas ocasiões,

sendo a primeira em 2007 e a segunda – e última – em 2009. Esse processo de atualização, no entanto, convidou os profissionais da atenção básica a conviver com os três modelos existentes até os dias atuais. Na primeira reformulação, a CSC foi intitulada de Passaporte da Cidadania. Documento que somava 82 páginas, seguindo a tendência mundial, por ser única para meninos (parte azul) e meninas (parte rosa). Essa versão foi necessária para acompanhar a alteração e adoção das novas curvas de crescimento da OMS, publicadas no ano anterior. Foram inseridos gráficos de peso x idade e de altura x idade, informações sobre o registro civil de nascimento, direito dos pais e da criança, os primeiros dias de vida do recém-nascido e dicas mais detalhadas sobre o desenvolvimento, alimentação, amamentação e desmame (BRASIL, 2007; GAIA; SILVA, 2014).

Em 2009, foi lançada a terceira versão da CSC, denominada de Nova Caderneta com o objetivo de acompanhar a saúde, o crescimento e o desenvolvimento da criança, do nascimento até os nove anos. A partir dos dez anos, seria assumida a Caderneta de Saúde do Adolescente. Uma das principais mudanças apresentadas foi o fato de estar disponível em dois modelos, dependendo do sexo da criança, com as respectivas adaptações dos gráficos de crescimento, peso e altura por idade. Outro aspecto relevante consiste em estar dividida em duas partes: a primeira para uso do cuidador e, a segunda, para uso dos profissionais da saúde. Também foram acrescentados conteúdos como: guia básico para o acompanhamento de crianças com diagnósticos de síndrome de Down e autismo, tabelas do Índice de Massa Corporal (IMC) e cuidados com a pressão arterial (BRASIL, 2009b). Essa publicação foi considerada mais completa por conter um maior número de informações, tornando-se mais abrangente como instrumento de vigilância à saúde e à educação.

A CSC possui espaço para registro dos dados sobre gravidez, parto e puerpério; informações ampliadas sobre o RN; saúde bucal, visual e auditiva; intercorrências clínicas e tratamentos efetuados; orientações de saúde relacionadas à prevenção de agravos como

acidentes e violência; indicadores de crescimento e desenvolvimento; gráficos de PC; alimentação saudável para crianças com até dois anos de idade; informações e espaço para monitoramento da suplementação profilática de ferro e vitamina A e calendário básico de vacinação (BRASIL, 2017b). Em 2019, a CSC incluiu as duas curvas de acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil (BRASIL, 2019).

A CSC constitui-se como instrumento de promoção da saúde que favorece o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento da criança e permite a identificação precoce de problemas de saúde, como atraso de crescimento e desenvolvimento; desnutrição e obesidade, o que possibilita a intervenção antes que evoluam para quadros crônicos ou irreversíveis (BRASIL, 2017b). Trata-se, portanto, de um instrumento de baixo custo para seguimento da saúde das crianças.

### 3 JUSTIFICATIVA

O presente estudo é relevante porque:

- a) Há pouca disponibilidade de dados avaliativos do desenvolvimento neuropsicomotor de bebês com microcefalia;
- b) Não são todos os RNs com a Síndrome da Zika Congênita que nascem com microcefalia, mas podem ter anomalias cerebrais como calcificações ou desenvolver problemas mais tarde (convulsões, hidrocefalia, microcefalia pós-natal), bem como atraso no seu desenvolvimento neuropsicomotor. Essas observações motivam a incluir crianças com PC dentro da normalidade, bem como o acompanhamento destas até completarem o segundo ano de vida.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo desta pesquisa foi realizar a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor de bebês expostos ao ZIKV (com e sem microcefalia) nos primeiros 24 meses de vida, comparados com não-expostos a infecções congênitas.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

a) Avaliar o desenvolvimento motor grosso em crianças expostas ao ZIKV sem microcefalia, aos 12 e 18 meses de vida, em comparação com bebês não expostos.

b) Avaliar o desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor de crianças sem microcefalia, nascidas de mães com infecção pelo ZIKV durante a gravidez, após 18 meses de vida.

c) Avaliar o desenvolvimento motor de crianças expostas ao ZIKV com microcefalia a partir do modelo biopsicossocial da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF).



## **5 HIPÓTESE DE TRABALHO**

- a) A exposição pré-natal ao ZIKV pode causar alterações na cognição do bebê, na linguagem expressiva e receptiva, no desenvolvimento motor grosso e fino, mesmo que na ausência de microcefalia ao nascimento.
  
- b) A avaliação fisioterapêutica é um instrumento importante para diagnóstico precoce de efeitos da infecção pré-natal ao ZIKV em bebês nascidos sem microcefalia.

## **6 METODOLOGIA**

### **6.1 DELINEAMENTO**

Trata-se de um estudo de delineamento observacional, quantitativo e analítico.

### **6.2 LOCAL DO ESTUDO**

A área de estudo escolhida foi o estado do Mato Grosso, no Brasil, região que sofreu um surto de ZIKV e que ainda contém dados escassos sobre o ocorrido. Para seleção de municípios elegíveis para o estudo, realizou-se um levantamento dos dez municípios do estado de Mato Grosso com maior incidência de casos suspeitos de febre pelo ZIKV no ano de 2016, segundo dados disponibilizados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Considerou-se, também, o número absoluto de casos suspeitos e os registros da doença em gestantes, de acordo com o trimestre de gestação de ocorrência. Além disso, informações complementares foram obtidas a partir do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (população total), do Sistema de Informações de Nascidos Vivos – SINASC (média de nascimentos no período de 2004 a 2014), do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil – CNES (número de hospitais e maternidades). Tais informações são apresentadas na tabela 2.

**Tabela 2 – Características dos 10 municípios do estado de Mato Grosso com maior incidência de febre pelo ZIKV no ano de 2016**

Características	Lucas do Rio Verde	Barra do Garças	Tangará da Serra	Sinop	Cáceres	Primavera do Leste	Sorriso	Várzea Grande	Cuiabá	Rondonópolis
Ranking de incidência de Zika (2016) <sup>1</sup>	13	25	55	113	190	191	197	208	238	847
População total <sup>2</sup>	57285	58398	94289	129916	90518	57423	80298	268594	580489	215320
Média de nascidos vivos (2004-2014) <sup>3</sup>	821	873	1400	2191	1653	980	1227	4696	9629	3460
Número de casos suspeitos de Zika (2016) <sup>1</sup>	1433	1123	1204	972	428	271	359	1170	2196	81
Incidência de Zika (2016) <sup>1</sup>	2502	1923	1277	748	473	472	447	436	378	38
Número de gestantes com suspeita de Zika (2016) <sup>1</sup>	53	37	97	43	8	37	108	30	425	13
1º trimestre	17	13	35	13	0	11	23	11	82	4
2º trimestre	15	12	30	12	2	17	38	11	169	4
3º trimestre	18	10	31	16	2	9	47	3	162	5
Número de hospitais/ maternidades <sup>4</sup>	1	3	3	4	3	4	5	5	25	5

<sup>1</sup> Dados da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue (CGPNCD/SVS/MS).

<sup>2</sup> Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

<sup>3</sup> Dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC/SVS/MS).

<sup>4</sup> Ministério da Saúde - Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil – CNES (abril/2016)

Foram estabelecidos os seguintes critérios de elegibilidade para seleção do município:

(I) ser um município de médio porte, com população entre 50 e 100 mil habitantes; (II) ter entre 1 mil e 2 mil nascimentos por ano, o que representa cerca de 500 a 1 mil nascimentos nos seis meses de realização do estudo; (III) ter apresentado alta incidência de infecção pelo ZIKV no primeiro semestre de 2016; (IV) ter número de hospitais-maternidade inferior a 5, o que torna viável a identificação de todos os partos realizados no município no período em estudo; e (v) ter menor distância em relação à capital do estado, o que facilita a logística do estudo e supervisão por parte da Instituição proponente.

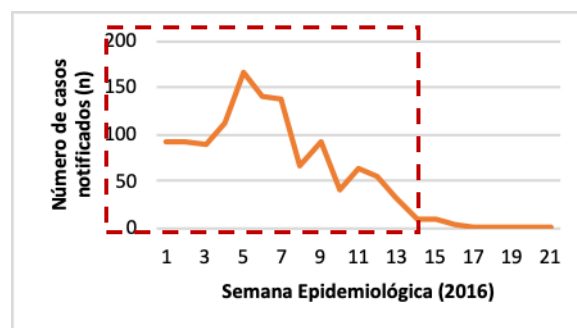
Com base nos critérios de elegibilidade, selecionou-se o município de Tangará da Serra, localizado na região Sudoeste mato-grossense, distante cerca de 250 km de Cuiabá, a capital do estado. A população estimada para 2015 era de 94.289 habitantes, sendo a principal cidade de sua microrregião, com cerca de 3% da população do estado de Mato Grosso. Da população total de Tangará da Serra, 90% residem na área urbana, o que representa 25.581 domicílios particulares permanentes.

Este estudo faz parte do projeto intitulado: “A história natural da epidemia por ZIKV em uma comunidade brasileira: incidência na população, anomalias congênitas em RNs e consequências para o desenvolvimento infantil”, o qual foi aprovado no CAAE: 56176616.2.1001.5327, sendo também aprovado em Tangará da Serra. A pesquisadora e organizadora local, Juliana Herrero da Silva, estava a par da pesquisa e da logística em que os estudos foram realizados.

### 6.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO

A população alvo foi constituída por indivíduos que residiam na área urbana de Tangará da Serra, durante o ano de 2016, e que permaneciam como residentes na época da coleta de dados, durante o ano de 2017. Os nascidos nesse período foram aqueles cuja gestação ocorreu no período de maior transmissão do ZIKV no município, ou seja, entre as SEs 1 e 16 de 2016 (3 de janeiro a 23 de abril), conforme mostrado na figura 22. A taxa de nascimentos anuais é de 1.400, com base na média histórica do SINASC.

**Figura 22 – Curva epidêmica da febre pelo ZIKV em Tangará da Serra – MT em 2016**



Fonte: Elaborada pelas autoras.

## 6.4 AMOSTRA

### 6.4.1 Critérios de inclusão

Todos os RNs nascidos no ano de 2016 foram inicialmente incluídos a partir das medições de PC ao nascimento. De acordo com as Declarações de Nascidos Vivos registradas no SINASC, houve 1.440 NVs em 2016 de mães residentes em Tangará da Serra. As crianças foram classificadas conforme categorias de PC por IG e sexo, utilizando-se *software* do padrão *InterGrowth*. Após consentimento informado por escrito da mãe, foram incluídos:

- a. Todos os RNs com  $PC < -2$  escore Z (ou DP) para a IG e sexo;
- b. Todos os RNs cujas mães tiveram infecção por ZIKV confirmado durante a gravidez por PCR e que nasceram com PC entre  $-2$  e  $+2$  escores Z em relação à média da população, considerando sexo e IG;
- c. O grupo controle foi composto pelo mesmo número de bebês, pareados por sexo e idade aleatoriamente por sorteio.

### 6.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos bebês com microcefalia por causas genéticas e aqueles cujas mães ou responsáveis não concordassem em participar da pesquisa através do aceite e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

Foram considerados para ambos os grupos como perdas aqueles que não preencheram totalmente os questionários ou que não aceitaram fornecer seus dados, bem como aqueles que não compareceram à entrevista para obtenção de dados contemporâneos.

### 6.4.3 Tamanho e caracterização da amostra

A amostragem foi consecutiva, por conveniência, e contou com todos os bebês nascidos de mães que contraíram o ZIKV na cidade de Tangará da Serra durante o período de transmissão continuada desse vírus. O grupo controle foi composto por 385 nascimentos de bebês cujas gestantes não contraíram o ZIKV no mesmo período e cidade dos casos. Esse tamanho amostral foi baseado em um nível de confiança de 95% e margem de erro de 5%, e foi realizado no programa *WinPEPI* versão 11.43.

## 6.5 VARIÁVEIS

### 6.5.1 Variável preditora

Exposição pré-natal ao ZIKV

#### Variáveis Secundárias:

Idade materna: em anos

Cor ou Raça: classificada de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE 2004).

Classificação sócio-econômica: referente à renda familiar média mensal de acordo com o número de salários mínimos (IBGE 1998)

Escolaridade: materna e paterna

Tipo de parto: vaginal ou cesariana

## 6.5.2 Desfecho

Desenvolvimento Neuropsicomotor.

## 6.6 INSTRUMENTO

### 6.6.1 Tipos e elaboração

No início, a avaliação foi realizada com as mães, a partir de uma entrevista referente aos dados clínicos do bebê (APÊNDICE II), baseada no modelo teórico (BORBA, 2013) e sociodemográfica (RESTIFFE, 2004), no momento do ingresso do bebê no estudo, que variou entre 12 e 24 meses de idades. O bebê foi avaliado duas vezes. A primeira nos 12 meses iniciais de vida e a segunda no ano que completou 24 meses com a *Alberta Infant Motor Scale* e a *Bayley Scales of Infants and Toddler Development – 3rd edition*, respectivamente. As crianças com microcefalia, na mesma faixa etária, foram avaliadas pela *Gross Motor Function Measure*.

- ***Alberta Infant Motor Scale (AIMS)***: A *Alberta Infant Motor Scale* é um instrumento de observação, desenvolvido no Canadá, criado com o objetivo de avaliar a evolução de desenvolvimento dos RNs a termo e pré-termo a partir de 38 semanas de IG até 18 meses de idade corrigida (PIPER; DARRAH, 1994). O instrumento é composto por 58 itens agrupados em quatro sub-escalas que descrevem o desenvolvimento da movimentação espontânea e de habilidades motoras em quatro posições básicas: prono (21 itens), supino (9 itens), sentado (12 itens) e em pé (16 itens). Durante a avaliação, o examinador observa a movimentação da criança em cada uma das posições, levando em consideração aspectos tais como a superfície do corpo que sustenta o peso, postura e movimentos antigravitacionais (PIPER *et al.*, 1992).

O principal objetivo desse instrumento é avaliar o desenvolvimento sequencial do controle de movimento nas quatro posturas citadas. A AIMS possibilita: a) identificar crianças cujo desempenho motor esteja atrasado ou anormal em relação ao grupo normativo; b) fornecer informações aos profissionais da saúde (médicos, fisioterapeutas, educadores físicos) e aos familiares sobre os comportamentos motores que a criança possui, os que estão se desenvolvendo e aqueles que a criança ainda não realiza; c) medir mudanças no desempenho motor que são muito sutis e assim mais difíceis de serem detectadas usando medidas motoras mais tradicionais, d) agir como uma ferramenta de pesquisa apropriada para avaliar a eficácia de programas de intervenção em crianças com disfunções motoras e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (PIPER; DARRAH, 1994; PIPER *et al.*, 1992).

Cada critério motor observado no repertório das habilidades motoras da criança recebe escore 01 (um) e cada critério motor não observado recebe escore 0 (zero). Os critérios observados em cada uma das sub-escalas são somados resultando em quatro sub-totais, onde o escore total (0-58 pontos) resulta da soma destes sub-totais. Este é convertido em percentil de desenvolvimento motor, de acordo com os seguintes critérios de classificação: a) desempenho motor normal/esperado: acima de 25% da curva percentílica; b) desempenho motor suspeito: entre 25% e 5% da curva percentílica; c) desempenho motor anormal: abaixo de 5% da curva percentílica (PIPER; DARRAH, 1994; PIPER *et al.*, 1992).

**- *Bayley Scales of Infants and Toddler Development – 3rd edition (BSITD III):***

Originalmente publicadas em 1969, as BSITD-III são consideradas de ótimas propriedades psicométricas para a avaliação do desenvolvimento infantil (DIAMOND, 2000).

Os estudos teóricos iniciados por Nancy *Bayley et al.* (1933) resultaram na publicação de uma primeira versão da *Bayley Scales of Infant Development (BSDI)*, em 1969, após 40 anos de pesquisa e prática clínica com crianças pequenas. No ano de 1960, foi padronizada



com base em uma amostra de 1.262 crianças americanas com idade entre dois e 30 meses, dividida em 14 grupos (BAYLEY, 1969).

Na versão dois, publicada em 1983 (BAYLEY, 1993), houve uma incorporação no formato de administração dos testes, categorizando-os e ordenando-os de acordo com o seu grau de dificuldade, mas mantendo certo grau de flexibilidade. Na BSITD-II, foi expandida a faixa etária de dois a 30 meses para um a 42 meses, mas preservando as qualidades básicas das escalas, incluindo sua facilidade de utilização e formato de administração flexível.

A atual versão foi publicada em 2006 (BAYLEY, 2006). Entre as escalas de desenvolvimento infantil reconhecidas pela comunidade científica, a BSITD-III possui todas as propriedades psicométricas, sendo considerada uma escala de padrão ouro por fornecer resultados confiáveis, válidos e precisos do desenvolvimento infantil (ANDERSON *et al.*, 2010).

Esse instrumento é destinado a avaliar crianças de 16 dias a 42 meses de idade e é composto por 602 itens distribuídos em cinco dimensões do desenvolvimento infantil: a) escala cognitiva; b) escala de linguagem (linguagem receptiva e expressiva); c) escala motora (motor grossa e fino); d) escala sócio-emocional; e) adaptativo (241). Além disso, inclui questionário para os pais sobre os aspectos sócio-emocionais, e comportamento adaptativo.

Os três primeiros domínios (motor, cognitivo e de linguagem) são observados com a criança em situação de teste e os dois últimos (escala socioemocional e de comportamento adaptativo) têm formato de questionário aplicado a pais ou a cuidadores. Essas duas últimas são consideradas complementares (ANDERSON *et al.*, 2010) e são menos utilizadas na prática clínica e em pesquisa.

De acordo com o Manual Técnico original, dentre os domínios observados diretamente com a criança temos (BAYLEY, 2006):

a) Escala cognitiva: determina como a criança pensa, reage e aprende sobre o mundo ao seu redor. É composta por 91 itens, aplicados segundo a divisão por faixa etária proposta pelo instrumento;

b) Escala de linguagem subdivida em duas subescalas: 1) linguagem receptiva, que determina como a criança reorganiza sons e como entende, fala e direciona palavras, composta de 49 itens; e 2) linguagem expressiva, que determina como a criança se comunica usando sons, gestos e palavras, composta por 48 itens. Ambas as subescalas são aplicadas segundo a divisão por faixa etária proposta pelo instrumento;

c) Escala motora: subdivida em duas escalas: 1) Escala Motora Grossa, que determina como a criança movimenta seu corpo em relação à gravidade, composta por 72 itens; e 2) Escala Motora Fina, que determina como a criança usa suas mãos e dedos para fazer algo, composta por 66 itens. Ambas as subescalas são aplicadas segundo a divisão por faixa etária proposta pelo instrumento.

As escalas apresentam regras de reversão e descontinuação na administração dos itens, e de início do item correspondente à faixa etária do bebê (*start point*), considerando a idade corrigida. O subteste motor grosso, composto por 72 itens, avalia a movimentação axial e apendicular, o equilíbrio estático e dinâmico e o planejamento motor. A soma de todos os itens pontuados fornece o escore bruto (*total raw score*), transformado em *scaled score* de acordo com a tabela de conversão normativa para a faixa etária do bebê. O valor normativo médio deste escore é  $10 \pm 3$ . São considerados com atraso motor aqueles bebês que apresentam resultado abaixo de dois desvios-padrão de média, isto é, valores iguais ou inferiores a três, e desempenho suspeito quando abaixo de sete (BAYLEY, 2006).

- **Gross Motor Function Measure (GMFM):** A escala GMFM, traduzida como escala de medida da função motora grossa (GMFM), é destinado a avaliar crianças de cinco meses a 16 anos de idade. Consiste em um sistema de medida quantitativo de aspectos motores

estáticos e dinâmicos, que envolve cinco dimensões: 1) deitar e rolar; 2) sentar; 3) engatinhar e ajoelhar; 4) ficar em pé e 5) andar, correr e pular (RUSSELL *et al.*, 2005). A GMFM foi construída com a proposta de avaliar alterações na função motora ampla em crianças com paralisia cerebral, descrevendo seu nível de função e auxiliando no plano de tratamento visando melhora da função e qualidade de vida (SILVA, 2013). A proposta do GMFM é quantificar o quanto a criança é hábil para demonstrar a função motora e não como ela desempenha esta função (LEITE; PRADO, 2004). Na primeira versão do GMFM, Russell *et al.* (PALISANO, 2007) selecionaram 85 itens, baseados em uma revisão de literatura e em opiniões de clínicos. Nessa mesma época, foi feito um estudo com número significativo de crianças para validar a Medição da Função Motora Grossa. Cada item foi mensurado pela observação das crianças e classificado em uma escala ordinal de 4 pontos, sendo que: 0 = não faz; 1 = inicia < 10% da atividade; 2 = completa parcialmente 10% a <100% da atividade; 3 = completa a atividade (RUSSELL *et al.*, 2005). Em 1990, o original GMFM foi modificado; três itens foram adicionados aos 85 originais. Os itens foram agrupados em cinco dimensões (deitar e rolar, sentar, engatinhar e ajoelhar, ficar em pé, andar, correr e pular), que podem ser avaliadas em conjunto ou individualmente, permitindo ao examinador aplicar somente aquelas dimensões que são mais importantes e relevantes para seus pacientes (MANCINI *et al.*, 2004). Objetivando simplificar ainda mais a escala, porém mantendo a mesma confiabilidade, o estudo demonstrou que 66 dos 88 itens tiveram boa qualidade psicométrica, surgindo então o GMFM-66. A maioria dos estudos utiliza o GMFM em crianças com paralisia cerebral para avaliar diversas situações, mas já existem pesquisas em crianças com Síndrome de Down (DIAS *et al.*, 2010), e em menor frequência, em crianças com outras desordens motoras.

### **6.6.2 Equipamentos e materiais**

- Tatames (50cm x 50cm x 15mm);
- Colchonetes de espuma (0,60 x 1,00 x 3 cm);
- Aquecedor portátil de ambiente do Modelo - Mondial A03 c/ 3 Níveis de Potência;
- Brinquedos: 4 chocalhos; 4 ação e reação; 2 móveis;
- Tripé para vídeo-filmadora (Canon);
- Câmera de vídeo Samsung Dx200 Digital Zoom 34x HDMI;
- Câmera fotográfica Sony 7,2 megapixels - Cyber Shot – Modelo DSC-W35.

### **6.6.3 Aplicação**

Todos os pais/responsáveis foram contatados pela Secretaria de Saúde do Município de Tangará da Serra. Esses pacientes foram atendidos em uma Unidade de Saúde da Família disponibilizada pelo município e tiveram, no mesmo dia, a avaliação médica programada.

Os pais e/ou responsáveis, após o processo de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE V, APÊNDICE VI) deveriam assinar esse documento, no qual constavam todas as explicações necessárias acerca desse trabalho científico. Se os pais e/ou responsáveis não conseguissem ler, o pesquisador fez a leitura, para que no final pudessem manifestar sua anuência à participação do estudo.

Um questionário sociodemográfico foi realizado (APÊNDICE I) solicitando informações sobre o grau de instrução e profissão dos pais, tipo de moradia, e número de pessoas que residem na casa. O questionário tem como propósito classificar o perfil socioeconômico familiar e garantir uma homogeneização da amostra. Quem realizou o preenchimento foi o pesquisador responsável pelos dados. Os dados médicos foram disponibilizados em seus prontuários (APÊNDICE II).

As datas para as avaliações foram estipuladas aos 12 e 24 meses de vida do bebê, sendo marcado de acordo com a disponibilidade do responsável em comparecer ao seguimento da pesquisa. Os bebês que não compareceram aos retornos marcados foram comunicados por telefone ou e-mail para o retorno numa data estipulada.

Na primeira avaliação, os bebês foram avaliados pela Escala Motora Infantil Alberta (ANEXO I). A escala foi traduzida e validada por Nádia Valentini e Raquel Saccani (2011) e elaborada por Piper *et al.* (1992), quem detêm os respectivos direitos autorais. Os mesmos foram filmados em câmera de vídeo nas posturas de supino, prono, sentado e em pé, por aproximadamente 20-50 minutos (permaneceram em média, em cada postura, cinco minutos), com o mínimo de intervenção ou manuseio por parte do pesquisador; podendo, no entanto, serem estimulados com brinquedos para mudanças ou aquisições de posturas específicas. Os vídeos deveriam conter a marcação do tempo e da data da filmagem sobreposta à imagem e a gravação foi feita no plano sagital (lateral) e no plano médio, com a câmera estabilizada por um tripé, focalizando de uma altura de 45° (graus), distante o suficiente para enquadrar o corpo inteiro do bebê. O operador da câmera foi o próprio pesquisador que permaneceu em pé ou ajoelhado atrás da câmera, e, ocasionalmente, deixou a câmera e participou da interação com o bebê durante a filmagem.

Os bebês foram avaliados por meio da observação de 58 itens totais da AIMS, distribuídos em quatro posturas: prono, supino, sentado e de pé (21 itens, em prono; nove, em supino; 12, sentados; 16, em pé), por um fisioterapeuta, neste caso o pesquisador, num ambiente discreto, com o mínimo de manuseios e facilitações e todas as observações foram anotados no roteiro de avaliação da AIMS (APÊNDICE IV). Se o bebê estivesse doente ou irritado, a avaliação não era completada, e os itens que faltaram foram replicados numa nova sessão marcada com os pais. O roteiro da filmagem está no APÊNDICE III, no entanto, à medida que os bebês já conseguissem se sentar independentemente, o pesquisador iniciou a

filmagem por esta postura, já que a postura em supino não foi a favorita. Embora o bebê devesse ser avaliado nas quatro posições, a avaliação não seguiu a sequência, a observação foi feita à medida que o bebê se movia espontaneamente nas quatro posições.

Se o bebê não tomasse uma determinada postura voluntariamente, o pesquisador ou o responsável colocava-o na postura, desde que não facilitasse, somente sendo permitidos os estímulos visuais, auditivos e verbais para encorajar o bebê a adquirir determinada postura. De acordo com a escala, só era permitido ao examinador segurar o bebê nas seguintes posições: sentado com apoio (abaixo das axilas); ao ser tracionado de supino para sentado (segurado pelos punhos dos bebês); e em pé com apoio (apoio abaixo da axila). Uma vez que o bebê conseguisse se manter ou passar para essas posturas independentemente, os apoios foram retirados.

Em relação à aplicação da escala, não havia a necessidade de administrar toda ela (ANEXO I), isto é, o bebê seria avaliado nos itens pertencentes ao seu estágio do desenvolvimento motor.

Ao assistir os vídeos, o pesquisador identificou os itens menos e mais evoluídos do desenvolvimento motor, traçou uma linha horizontal e creditou um ponto para aqueles itens intermediários, denominadas janelas. Se o pesquisador não observou determinado item, exatamente segundo as instruções do instrumento de avaliação, não foi creditado nenhum ponto para aquele item. Após serem avaliados os itens pertencentes àquela janela do estágio de desenvolvimento motor, o examinador somou os pontos creditados nas quatro posturas para obter o escore total da AIMS.

Essa soma (escore total da AIMS) foi colocada no eixo vertical (y) do gráfico percentil. Para determinar o item no eixo horizontal (x) (as idades cronológica ou corrigida em meses, ou em dias, ou em semanas), o examinador realizava os seguintes cálculos: para a idade cronológica, subtraiu-se o ano, meses e dias da data de nascimento (DN) do ano, meses

e dias da data da avaliação (DA) (DA-DN); a idade corrigida foi calculada por meio da subtração dos dias do índice de prematuridade (IP) do ano, mês e dia da idade cronológica (ICro):  $ICo = (ICro - IP)$ . O índice de prematuridade foi calculado por meio da subtração da IG do bebê em semanas, de 40 semanas (40 sem - IG).

Uma vez que a idade (cronológica e/ou corrigida) em meses do bebê foi localizada no eixo horizontal (x) do gráfico percentil (ANEXO II) e o escore total do bebê no eixo vertical (y), traçaram-se duas linhas perpendiculares para se obter o ponto de intersecção e determinar o percentil (percentis: 5, 10, 25, 50, 75, 90) dos bebês na escala da AIMS. Esse percentil indicaria quantos bebês da mesma idade obtiveram o mesmo escore. Portanto, quanto menor o percentil, maior a probabilidade de o bebê estar apresentando um desenvolvimento atípico para sua idade, e quanto maior a sua colocação menor a probabilidade de apresentar um atraso no desenvolvimento motor quanto comparado com o instrumento de avaliação da AIMS.

Na segunda avaliação, os bebês que se enquadraram na faixa etária dos 24 meses foram avaliados pela escala BSITD-III (ANEXO III). A escala foi traduzida e validada por Madashi *et al.* (2016) e elaborada por Nancy *et al.* (2018), que detêm os respectivos direitos autorais. As crianças foram filmadas em câmera de vídeo por aproximadamente 45-70 minutos, com o mínimo de roupa possível, já que este foi o tempo de administração para os bebês a partir de 13 meses, mas variou devido à familiaridade do examinador com o teste, da resistência e das limitações do bebê e de seu comportamento durante a sessão de testagem. O bebê foi colocado nas posturas prono, supino, sentado ou em ortostase com ou sem apoio, a fim de se observar a qualidade dos movimentos. A idade cronológica foi calculada para determinar o ponto de partida para administração de cada sub-teste. Durante a avaliação, foi registrado o dia em que o bebê foi avaliado, a data de nascimento, a idade, sendo convertidos anos, meses e dias para idade em meses e dias. A correção da prematuridade devia ser realizada até os 24 meses da idade cronológica, sendo realizada em duas etapas: a) subtrair a

data de nascimento da criança da data esperada de nascimento – deveria registrar o número de meses e dias na linha da categoria “correção para prematuridade”; b) subtrair a correção para prematuridade do bebê para obter a idade corrigida. Os aspectos do ambiente foram controlados para a obtenção de uma avaliação confiável das habilidades dos bebês, devia estar livre de distrações sonoras, iluminado e confortável. A área de avaliação era espaçosa para que a criança demonstrasse os itens de habilidade motora grossa e foram observadas as necessidades de tapete e/ou escadas. Deveria ter o mínimo de pessoas dentro da área de avaliação, para estabelecer e manter a harmonia. Como foi mencionado anteriormente, a escala avalia o desenvolvimento cognitivo, motor, socioemocional, do comportamento adaptativo e da linguagem de bebês entre 16 dias e 42 meses de idade.

A BSITD-III pontua o desempenho da criança de acordo com sua idade, e para cada idade há um ponto de início dos itens a serem administrados. O escore bruto é dado pela soma de todos os itens para os quais o bebê recebeu crédito, acrescido da soma dos itens das idades anteriores. Através do escore bruto, é possível se obter o escore escalonado e o escore composto (escores padronizados). A classificação do desempenho da criança é feita através do escore composto: muito superior ( $> 130$ ), superior (120-129), médio alto (110-119), médio (90-109), médio baixo (80-89), limítrofe (70-79) e extremamente baixo ( $< 69$ ).

Os bebês com diagnóstico de microcefalia na faixa etária dos 12 e 24 meses foram observados e avaliados pela escala GMFM (ANEXO IV). A referida escala foi traduzida por Laura Cyrillo e Maria Cristina Galvão (2015) e elaborada por Russell *et al.* (2015), que detêm os respectivos direitos autorais. As crianças foram filmadas em câmera de vídeo por aproximadamente 45-70 minutos, com o mínimo de roupa possível, mas esse tempo variou de acordo com a familiaridade do examinador com o teste, da resistência e das limitações da criança e o seu comportamento durante a sessão de testagem. A GMFM foi aplicada em um ambiente confortável para o bebê e grande o suficiente para conter o equipamento necessário,



permitindo que o bebê se movesse livremente. O chão foi suficientemente firme e liso. Uma vez que a GMFM foi delineada para medir mudanças ao longo do tempo, foi importante manter as condições do ambiente e da avaliação tão consistentes quanto possível em cada avaliação sucessiva do mesmo bebê.

A GMFM é uma escala de confiança e sensibilidade para detectar mudanças importantes na função motora de crianças apenas com Paralisia Cerebral, ou seja, esse instrumento não avalia crianças com desenvolvimento típico. Essa escala foi desenvolvida em duas versões, a primeira com 88 itens e a mais atual com 66. Ambas avaliam atividades motoras desde rolar e sentar, até andar e correr, como citado no item instrumentos. Os itens são agrupados no formulário de classificação pela sequência de desenvolvimento (CURY *et al.*, 2006). As pontuações são feitas por porcentagens para cada uma das cinco dimensões do GMFM. Quanto mais altas forem, melhor será a capacidade funcional da criança. Drouin *et al.* (1996) relatam alto índice de coeficiente intraclassa na utilização da GMFM, ou seja, alto índice de confiança quando comparada à análise por vídeo. Na GMFM-88, havia limitações, como o escore percentual limitado para demonstrar crianças com perfis clínicos diferentes. A análise total não permite identificar qual item era o que se encontrava atrasado, e o tempo prolongado para avaliação e o uso da escala ordinal não permitiam que a distância entre os escores fosse igual, sub ou superestimando às mudanças (Russell *et al.*, 2002). Assim, em setembro de 2000, foi desenvolvido um novo sistema utilizando 66 itens principais, validado somente para crianças com paralisia cerebral, o GMFM-66. Russell *et al.* (2000) realizou um estudo com 537 crianças com paralisia cerebral para verificar a validade e a confiabilidade do GMFM-66. Os autores obtiveram como resultados que a confiabilidade teste re/teste foi de 0,99 e concluíram, portanto, que o instrumento apresenta boas propriedades psicométricas. A GMFM-66 permite o cálculo do escore total mesmo quando todos os itens não foram administrados e analisa as mesmas dimensões do GMFM - 88: deitar e rolar (4 itens), sentar

(15 itens), engatinhar e ajoelhar (10 itens), de pé (13 itens), e, andar, correr e pular (24 itens). Os itens são marcados em quatro pontos ordinais: 0 (não pode iniciar), 1 (inicia, mas completa menos que 10%), 2 (parcialmente completa - 11 a 99%), 3 (completa independentemente). Cada item é observado e pontuado e, então, os valores são somados para se obter o valor total da dimensão avaliada. Cabe ressaltar que a pontuação mencionada serve apenas para fornecer uma diretriz geral sobre a escala. É indispensável seguir as instruções de pontuação específicas de cada item.

Além do menor tempo de administração, da menor dificuldade, da maior confiabilidade, da validade e da responsividade, a GMFM-66 permite uma estimativa dos escores da criança utilizando uma amostra de pelo menos 13 itens. No entanto, quanto maior a quantidade de itens avaliados, mais acurado será o escore analisado. Os escores do GMFM-66 requerem um *Software* denominado *Gross Motor Ability Estimator* (GMAE). Este *Software* fornece escore total, DP, intervalo de confiança e mapas de interpretação das habilidades motoras grosseiras (RUSSELL *et al.*, 2002). Drouin *et al.* (1996) analisaram a correlação entre aspectos espaço temporais – da marcha com e a GMFM e também encontraram índices de excelentes a moderados com a utilização da escala.

Terminadas as avaliações, os responsáveis são informados sobre as condições neuromotoras e físicas de seus bebês. Se foram observadas quaisquer anormalidades, os pais e/ou responsáveis receberam a orientação de procurar ajuda especializada.

#### **6.6.4 Análises estatísticas**

A descrição dos dados foi realizada por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%) para variáveis qualitativas, e por média e desvio padrão (DP) para variáveis quantitativas, em caso de distribuição simétrica. Em caso de distribuição assimétrica, foi adequado a utilização

da mediana e da amplitude interquartilica. Foi aplicado o teste de *Shapiro – Wilk* para verificar a normalidade dos dados. Para a comparação entre as médias, foi aplicada a Análise de Variância (ANOVA) de uma via complementada por *Tukey*. Em caso de assimetria, o teste de *Kruskal-Wallis* complementado por *Dunn* foi utilizado. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de *Pearson* ou *exato de Fisher*, complementados pela análise dos resíduos ajustados, foram aplicados. Para controle de fatores confundidores, a análise multivariada de Regressão Linear foi utilizada para os desfechos quantitativos e a Regressão de Poisson foi utilizada para os desfechos qualitativos. O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que a mesma apresentasse um valor  $p < 0,20$  na análise bivariada. Para todas as análises foi utilizado o *software* SPSS versão 22.0, considerando um nível de significância de 5%.

#### **6.6.5 Considerações éticas**

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com o número do parecer: 2.262.816 (CAAE: 71804517.2.0000.5327).

Riscos: de acordo com a Resolução 466/12, versão 2012 das Normas de Pesquisa em Saúde do Conselho Nacional de Saúde, não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, mas poderia apresentar algum desconforto com relação à entrevista realizada e à avaliação do bebê. A avaliação foi feita com observação da movimentação espontânea, com pouco de manuseio por parte do examinador. A mãe ou o examinador colocaram a criança nas posturas de barriga para baixo, para cima, sentado ou de pé com ou sem apoio, a fim de se observar a qualidade dos movimentos. Inicialmente, o bebê podia estranhar o examinador, o local, ou mesmo o manuseio, através do choro, mas a mãe ou o responsável pode acalantar

seu filho a qualquer momento que achar necessário, assim como apresentar a ele um brinquedo ou a chupeta. Caso o bebê ainda apresentasse desconforto, a avaliação era finalizada imediatamente. Se o bebê estivesse doente, sonolento ou irritado, a avaliação era adiada ou remarcada na mesma semana que o grupo estava no processo de avaliação com os demais bebês.

Benefícios: os benefícios encontrados foram de que as crianças com diagnóstico de microcefalia foram acompanhadas por fisioterapeutas, cujas funções eram investigar se existia algum atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e orientar a mãe quanto aos estímulos e posturas a que seu filho deveria ser estimulado. Além disso, foi acompanhado por neuropediatras que estavam prontos para qualquer intercorrência ou dúvida.

Banco de dados: o armazenamento dos dados coletados foi realizado pelo programa Excel 2013 e posteriormente exportado para o programa SPSS versão 22.0 para o tratamento estatístico.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: foi entregue ao(s) cuidador(es) e/ou responsável(is), o termo apresentando o estudo, contendo também a descrição dos riscos, da não obrigatoriedade da participação sem prejuízo da manutenção do atendimento que seria recebido no ambulatório, entre os outros detalhes e informações a serem prestados, para que pudessem decidir se aceitariam participar junto com as crianças da pesquisa em questão (APÊNDICE V e VI). Após a assinatura, uma cópia ficou com o(s) responsável(is) e/ou pai(s) e a outra com o pesquisador.

## REFERÊNCIAS

ABBASI, A. U. Zika virus infection; vertical transmission and foetal congenital anomalies. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad**, Abbottabad, vol. 28, n. 1, p. 1-2, 2016.

ABRAMOV, D. M. *et al.* Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection, **Neurology**, Minneapolis, vol. 90, n. 7, p. e606-e614, 2018.

ALBUQUERQUE, M. F. P. M. *et al.* Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol. 34, n. 10, p.: e00069018, 2018.

ALENCAR, C. N. *et al.* Associação entre a pobreza familiar e o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças na educação infantil. **Revista de Psicologia da IMED**, vol. 10, n. 2, p. 89-102, 2018.

ALEXANDER, R. **Normal development of functional motor skills: the first year of life**. Bellevue: Therapy Skill Builders, 1993.

ALMEIDA, C. S. *et al.* A influência de um programa de intervenção motora no desenvolvimento de bebês em creches de baixa renda. **Temas sobre Desenvolvimento**, São Paulo, vol. 14, n. 83/84, p. 40-82, 2005-6.

ALMEIDA, C. S.; VALENTINI, N. C. Contexto dos berçários e um programa de intervenção no desenvolvimento de bebês. **Motricidade**, Portugal, vol. 9, n. 4, p. 22-32, 2013.

ALMEIDA, I. M. L. M. D. *et al.* Clinical and epidemiological aspects of microcephaly in the state of Piauí, northeastern Brazil, 2015-2016. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 95, n. 4, p. 466-474, 2019.

ALMEIDA, T. G. A. *et al.* Comparisons between motor performance and opportunities for motor stimulation in the home environment of infants from the North and Southwest regions in Brazil. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, vol. 22, n. 2, p. 142-147, 2015.

ALVES, L. V. *et al.* Congenital zika syndrome and infantile spasms: case series study. **Journal of Child Neurology**, Littleton, vol. 33, n. 10, p. 664-666, 2018a.

ALVES, L. V. *et al.* Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. **BMJ Open**, London, vol. 8, n. 7, p. e021304, 2018b.

ALVES, S. P.; BUENO, D. O perfil dos cuidadores de pacientes pediátricos com fibrose cística. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, vol. 23, n.5, p. 1451-1457, 2018.

ALVINO, A. C. M. I. *et al.* Association of arthrogyriposis in neonates with microcephaly due to Zika virus a case serie. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, vol. 16, n. (Supl. 1): p. 83-S88, 2016.

AMBOU, F. I. *et al.* Clinical manifestations associated to the TORCH syndrome. **Revista Cubana de Oftalmologia**, Cuba, vol. 31, n. 1, p. 132-144, 2018.

AMMAR, D. *et al.* Affordances in the home environment for motor development: A cross-cultural study between American and Lebanese children. **Child Development Research**, Reino Unido, vol. n. ID152094, p. 1-5, 2013.

AMORIM, R. Avaliação da criança com alteração da linguagem. **Nascer e Crescer**, Porto, vol. 20, n. 3, p. 174-6, 2011.

ANDERSON, P. J. *et al.* Underestimation of developmental delay by the new Bayley III scale. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, Chicago, vol. 164, n. 4, p. 352-356, 2010.

ARAGÃO, M. F. V. V. *et al.* Nonmicrocephalic infants with congenital Zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: how large is the Zika virus “iceberg”. **AJNR. American Journal of Neuroradiology**, Baltimore, vol. 38, n. 7, p. 1427-34, 2017a.

ARAGÃO, M. F. V. V. *et al.* Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika syndrome with and without arthrogryposis. **AJNR. American Journal of Neuroradiology**, Baltimore, vol. 38, n. 5, p. 1045-53, 2017b.

ARAGÃO, M. F. V. V. *et al.* Congenital Zika Syndrome: The main cause of death and correspondence between brain CT and postmortem histological section findings from the same individuals. **Topics in Magnetic Resonance Imaging: TMRI**, Frederick, vol. 28, n. 1, p. 29-33, 2019.

ARAÚJO, A. T. C. *et al.* Fatores associados ao atraso do desenvolvimento motor de crianças prematuras internadas em unidade de neonatologia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, vol. 13, n. 02, p. 119-128, 2013.

ARAÚJO, T. V. B. *et al.* Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **The Lancet. Infectious diseases**, New York, NY: Elsevier Science, vol. 16, n. 12, p. 1356-1363, 2016.

ARIAS, A.V. *et al.* Desenvolvimento das habilidades motoras finas no primeiro ano de vida. **Revista de Neurociências**, São Paulo, vol. 18, n. 4, p. 544-554, 2010.

ARMSTRONG, K. L. *et al.* The sleep patterns of normal children. **The Medical Journal of Australia**, Sydney, vol. 161, n. 3, p. 202-206, 1994.

ASHWAL, S. *et al.* Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, Minneapolis, vol. 73, n. 11, p. 887-897, 2009.

ATIF, M. *et al.* Zika virus disease: a current review of the literature. **Infection**, München, vol. 44, n. 6, p. 695-705, 2016.

AVELINO, M. O. A.; FERRAZ, P. C. S. Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com síndrome pós- zika vírus: um estudo transversal. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, Bahia, vol. 8, n. 2, p. 147-154, 2018.

AZIZ, H. *et al.* Zika virus: global health challenge, threat and current situation. **Journal of Medical Virology**, New York, vol. 89, n. 6, p. 943-951, 2017.

BARBEITO-ANDRÉS J. *et al.* Congenital Zika syndrome is associated with maternal protein malnutrition. **Science Advances**, Washington, vol. 6, n. 2, p. eaaw6284, 2020.

BARBOSA, A. P. *et al.* O uso da CIF como proposta para o acompanhamento das crianças com síndrome congênita do zika vírus: relato de um caso. **Revista CIF Brasil**, Jandira, vol. 6, n. 6, p. 18-33, 2016.

BARBOSA, M. H. M. *et al.* Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, vol. 85, n. 5, p. 642-63, 2019.

BARBOSA, V. M. *et al.* Discriminating infants from different developmental outcome groups using the Test of Infant Motor Performance (TIMP) item responses. **Pediatric Physical Therapy**, Baltimore, vol. 19, n. 1, p. 28-39, 2007.

BARJAS-CASTRO, M. L. *et al.* Probable transfusion-transmitted zika virus in Brazil: transfusion-transmitted zika virus. **Transfusion**, Arlington, vol. 56, n. 7, p. 1684-1688, 2016.

BARRADAS, J. *et al.* Relationship between positioning of premature infants in Kangaroo Mother Care and early neuromotor development. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, vol. 82, n. 6, p. 475-80, 2006.

BARONTI, C. *et al.* Complete coding sequence of zika virus from a French polynesia outbreak in 2013. **Genome Announcements**, Washington, vol. 2, n. 3, p. pii: e00500-14, 2014.

BAYLEY, N. **Bayley Scales of Infants and Toddler Development**. 3. ed. Santo Antonio: Psychological Corporation, 1969.

BAYLEY, N. **Bayley scales of infant and development-second edition**. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1993.

BAYLEY, N. **Bayley Scales of Infants and Toddler Development**. 3. ed. Santo Antonio: Psychological Corporation, 2006.

BECCARIA, E. *et al.* Poor repertoire general movements predict some aspects of development outcome at 2 years in very preterm infants. **Early Human Development**, Amsterdam, vol. 88, n. 6, p. 393-6, 2012.

BECKER, R. Missing link: Animal models to study whether Zika causes birth defects. **Nature Medicine**, New York, vol. 22, n. 3, p. 225-227, 2016.

BEE, H. **A Criança em Desenvolvimento**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

BESNARD, M. *et al.* Outcomes for 2 children after peripartum acquisition of zika virus infection, French Polynesia, 2013-2014. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, vol. 23, n. 8, p. 1421-1423, 2017.

BESNARD, M. *et al.* Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Euro Surveill**: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles, Saint-Maurice, vol. 19, n. 13, p. pii: 20751, 2014.

BERTOLLI, J. *et al.* Functional outcomes among a cohort of children in Northeastern Brazil meeting criteria for follow-up of congenital zika virus infection. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, vol. 102, n.5, p. 955–963, 2020.

BLÁZQUEZ, A. B.; SAIZ, J. C. Neurological manifestations of Zika virus infection. **World Journal of Virology**, Hong Kong, vol. 5, n. 4, p. 135-143, 2016.

BLY, L. **Motor skills acquisition in the first year**. Therapy Skill Builders, 1994.

BLY, L. **Components of typical and atypical motor development**. Laguna Beach: Neuro-Developmental Treatment Association, 2011.

BOORMAN, J. P. T.; PORTERFIELD, J. S. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of Zika virus. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, vol. 50, n. 3, p. 238-242, 1956.

BORBA, L. S. **Desenvolvimento motor e cognitivo de bebês de mães adolescentes e adultas ao longo de quatro meses: os principais preditores motores e cognitivos**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Escola de Educação Física, UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Porto Alegre (RS), [2009] 2013.

BORBA, L. S. *et al.* Motor and cognitive development predictors of infants of adolescents and adults mothers. **Journal of Physical Education**, Maringá, vol. 28, n. 1, p. e-2811, 2017.

BORJA, A.; ARAÚJO, R.P.C. Hearing screening in children exposed to zika virus during pregnancy. **Revista Ciências Médicas e Biológicas**, Bahia, vol. 16, n.3, p. 271-276, 2017.

BOTELHO, A. C. G. *et al.* Presumed congenital infection by Zika virus: findings on psychomotor development-a case report. **Revista Brasileira de Saúde Materno-Infantil**, Recife, vol. 16, n. 1, p. 39-44, 2016.

BOYD, D.; BEE, H. **A Criança em crescimento**. Porto Alegre: Artmed, 2011.

BRANDÃO, M. B. *et al.* Family-centered early intervention program for brazilian infants with congenital zika virus syndrome: a pilot study. **Physical and Occupational Therapy in Pediatrics**, New York, vol. 39, n. 6, p. 642-654, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro de Documentação do Ministério da Saúde. **Assistência integral à saúde da criança: ações básicas** [Série B: Textos básicos de saúde, 7]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 1984.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde - Departamento de Atenção Básica. **Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil** [Série A. Normas e Manuais Técnicos]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 30, de 7 de julho de 2005. **Institui o Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde, define suas atribuições, composição e coordenação**. Brasília: MS, 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.058/GM, de 4 de julho de 2005. **Disponibilização gratuita da Caderneta de Saúde da Criança**. Brasília; 2005b.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Área Técnica da Saúde da Criança e Aleitamento Materno**. Manual para utilização da Caderneta de Saúde da Criança. Brasília, 2005c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderneta de Saúde da Criança: Passaporte da Cidadania**. 3 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007, Série A: 82 p.

BRASIL. Decreto Legislativo no 395/2009. Aprova o texto revisado do Regulamento Sanitário Internacional, acordado na 58ª Assembleia Geral da Organização Mundial de Saúde, em 23 de maio de 2005. **Diário Oficial da União**, Brasília, p. 11, 10 jul. 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Temática promoção da saúde IV**. Brasília: Ministério da Saúde: Organização Pan-Americana da Saúde; 2009b.

BRASIL. Presidência da República. Decreto de 6 de dezembro de 2010. Institui o Grupo Executivo Interministerial de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e Internacional (GEI-ESPII), e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 7 dez. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Área Técnica de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. **Gestões e gestores de políticas públicas de atenção à saúde da criança: 70 anos de história**/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Área Técnica de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 80 p.: il. – (Série I. História da Saúde)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 1.378, de 9 de julho de 2013. Regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 217, 7 nov. 2013.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Ministério da Saúde. **Atenção à saúde do recém-nascido, volume 1: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao\\_saude\\_recem\\_nascido\\_v4.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v4.pdf)  
Acesso em: 21 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Saúde. Nota à imprensa: **Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia**. Portal da Saúde, Brasília, 28 nov. 2015a. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/combate-ao-aedes/50399-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>. Acesso em: 10 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de Vigilância e Resposta a Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/Microcefalia-Protocolo-vigilancia-resposta-versao2.1.pdf>. Acesso em: 05/10/2019. Acesso em: 10 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_resposta\\_microcefalia\\_relacionada\\_infeccao\\_virus\\_zika.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_resposta_microcefalia_relacionada_infeccao_virus_zika.pdf). Acesso em: 10 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação MS/ GM nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília (DF), 2017a, out 3; Suplemento:288.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderneta de Saúde da Criança: Passaporte para a cidadania**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderneta de Saúde da Criança: Passaporte da Cidadania**. 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL, P. *et al.* Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. **The New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 375, n. 24, p. 2321-4, 2016.

BRAZELTON, T. B.; NUGENT, J. K. **Neonatal behavioral assessment scale**. 3. ed. London: Mac Keith Press, 1995.

BRENNEMAN, S. K. Testes de desenvolvimento do bebê e da criança. Tecklin JS (Ed). **Fisioterapia pediátrica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

BRÈS, P. Données récentes apportées par les enquêtes sérologiques sur la prévalence des arbovirus en Afrique, avec référence spéciale à la fièvre jaune. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, vol. 43, n. 2, p. 223–267, 1970.

BRITO, C. Investigação de um surto: aprendizado para a comunidade assistencial e para a saúde pública. In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus\\_zika\\_brasil\\_resposta\\_sus.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf). Acesso em: 19 nov. 2019.

BROGUEIRA, P.; MIRANDA, A. C. Vírus Zika: Emergência de um velho conhecido. **Medicina Interna**, Lisboa, vol. 24, n. 2, p. 146-153, 2017.

BRONFENBRENNER, U. The Bioecological theory of human development. In: BRONFENBRENNER, U. (Ed.) **Making human being human: Bioecological perspectives on human development**. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2005, p. 315.

BROOKS, R. B. *et al.* Likely sexual transmission of zika virus from a man with no symptoms of infection. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, vol. 65, n. 34, p. 915-916, 2016.

CABRAL, C. M. *et al.* Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. **Epidemiologia e Serviço de Saúde**, Brasília, vol. 26, n. 2, p. 245-254, 2017.

CABRAL, J. *et al.* Neurodevelopmental delays arising from in utero exposure to Zika virus in Salvador, Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, vol. 73, n.1, p. 48-49, 2018.

CALVET, G. *et al.* Detection and sequencing of zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, vol. 16, n. 6, p. 653-660, 2016.

CAMPBELL, S. K. *et al.* Construct validity of the Test of Infant Motor Performance. **Physical Therapy**, Alexandria, vol. 75, n. 7, p. 585-596, 1995.

CAMPELO, L. L. C. R. *et al.* Effects of parental drug use on child development and mental health: integrative review. SMAD. **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, Ribeirão Preto, vol. 14 n. 4, p. 245-256, 2018.

CAMPOS, G. S. *et al.* Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, vol. 21, n. 10, p.1885-6, 2015.

CANCHILD CENTRE FOR CHILDHOOD DISABILITY RESEARCH, McMaster University Sistema de Classificação da Função Motora Grossa. Ampliado e Revisto. GMFCS – E & R © Versão Brasileira. Traduzido por Daniela Baleroni Rodrigues Silva, Luzia Iara Pfeifer e Carolina Araújo Rodrigues Funayama, 2007. Disponível em: [https://www.canchild.ca/system/tenon/.../GMFCS-ER\\_Translation-Portuguese2.pdf](https://www.canchild.ca/system/tenon/.../GMFCS-ER_Translation-Portuguese2.pdf). Acesso em: 21 maio 2018.

CANDELO, E. *et al.* Microcephaly in Colombia before the Zika outbreak: A systematic literature review. **Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud**, Bogotá, vol. 38, n. 1, p. 127-134, 2018.

CAO-LORMEAU, V. M. *et al.* Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, vol. 20, n. 6, p. 1085-6, 2014.

CAPOBIANGO, J. D. *et al.* Toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita: uma abordagem prática na notificação da doença. **Epidemiologia e Serviço de Saúde**, Brasília, vol. 25, n. 1, p. 187-194, 2016.

CARDOSO-DOS-SANTOS, A. C. *et al.* High prevalence of severe microcephaly in a Brazilian municipality after a ZIKV outbreak: A populational study. **Reproductive Toxicology**, Elsevier Science, vol. 72, n. 1, p. 22-23, 2017.

CARDOSO, T. F. JR. *et al.* Congenital Zika infection: neurology can occur without microcephaly. **Archives of Disease in Childhood**, London, vol. 104, n. 2, p. 199-200, 2019.

CARMELI, E. *et al.* Preferred sleep position and motor gross achievement in early infancy. **European Journal of Pediatrics**, vol. 168, n. 6, p. 711-715, 2009.

CARVALHO, A. *et al.* Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. **Brain & Development**, Tokyo, vol. 41, n. 7, p. 587-594, 2019a.

CARVALHO, A. L. *et al.* Cerebral palsy in children with congenital zika syndrome: a 2-year neurodevelopmental follow-up. **Journal of Child Neurology**, Littleton, vol. 35, n. 3, p. 202-207, 2019b.

CASOLARI, S. *et al.* A fatal case of encephalitis associated with Chikungunya virus infection. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Stockholm, vol. 40, n. 11-12, p. 995-6, 2008.

CASSEB, A. R. *et al.* Arbovírus: importante zoonose na Amazônia Brasileira. **Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, vol. 20, n. 3, p. 391-403, 2013.

CAUCHEMEZ, S. *et al.* Association between zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-2015: a retrospective study. **Lancet**, London, vol. 387, n. 10033, p. 2125-2132, 2016.

CAVALCANTE, M. C. V. *et al.* Relação mãe-filho e fatores associados: análise hierarquizada de base populacional em uma capital do Brasil-Estudo BRISA. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, vol. 22, n. 5, p. 1683-1693, 2017.

ÇELIKKIRAN, S. *et al.* Denver developmental test findings and their relationship with sociodemographic variables in a large community sample of 0-4-year-old children. **Nöro Psikiyatri Arşivi**. İstanbul, vol. 52, n. 2, p. 180-184, 2015.

CHEN, L. *et al.* Cutaneous eruption in a U.S. woman with locally acquired zika virus infection. **The New England Journal of Medicine**. Boston, vol. 376, n. 4, p. 400-401, 2017.

CHIQUETTI, E. M. S. *et al.* Fatores de risco e desenvolvimento motor de bebês pequenos para idade gestacional (pig) a termo e pré-termo. **Revista Varia Cientia Ciências da Saúde**, Paraná, vol. 4, n. 1, p. 110-118, 2018.

COELHO, A. V. C.; CROVELLA, S. Microcephaly prevalence in infants born to zika virus-infected women: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, Switzerland, vol. 18, n. 8, p. pii: E1714, 2017.

COFRE, F. *et al.* Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad

Chilena de Infectología. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, Chile, vol. 33, n. 2, p. 191-216, 2016.

COHEN, B. E. *et al.* Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. **Trends Hear**, Thousand Oaks, CA, vol. 18, n. 1, p. 1-7, 2014.

COSTA, C. L. A. *et al.* Efeito de um programa de intervenção motora sobre o desenvolvimento motor de crianças em situação de risco social na região do Cariri-Ceará. **Journal of Physical Education**, Maringá, vol. 25, n. 3, p. 353–364, 2014.

COSTA, E. F. *et al.* Language development profile of children in Belem, according to Denver developmental screening test. **Revista CEFAC**, Campinas, vol. 17, n. 4, p. 1090102, 2015.

COSTA, V. A. A. *et al.* Desenvolvimento motor de crianças portadoras da síndrome congênita do zika vírus. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS**, Maceió, vol. 5, n. 1, p. 131, 2018.

COSTELLO, A. *et al.* Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, vol. 94, n. 6, p. 406-406, 2016.

COUNOTTE, M. J. *et al.* Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: A living systematic review. **F1000Research**, London, vol. 8, p. 1433, 2019.

CRAGAN, J.D. *et al.* Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: An analysis of potential sources of variation. **Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology**, Hoboken, vol. 106, n. 11, p. 972-982. 2016.

CRANSTON, J. S. *et al.* Association between antenatal exposure to zika virus and anatomical and neurodevelopmental abnormalities in children. **Jama Network Open**, Chicago, vol. 3, n. 7, p. E209303, 2020.

CUNHA, A. J. L. A. *et al.* The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 91, n. 6, p. S44-S51, 2015.

CURY, V. C. R. *et al.* Efeitos do uso de órtese na mobilidade funcional de crianças com paralisia cerebral. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Paulo, vol. 10, n. 1, p. 67-74, 2006.

DARRAH, J.; BARTLETT, D. J. Infant rolling abilities – the same or different 20 years after the back to sleep campaign? **Early Human Development**, Amsterdam, vol. 89, n. 5, p. 311-4, 2013.

DEFILIPO, É. C. *et al.* Oportunidades do ambiente domiciliar para o desenvolvimento motor. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, vol. 46, n. 4, p. 633-641, 2012.

DEL CAMPO, M. *et al.* The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, Hoboken, vol. 173, n. 4, p. 841-857, 2017.

DE VRIES, J. I. P. *et al.* The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. **Early Human Development**, Amsterdam, vol. 7, n. 4, p. 301-322, 1982.

DIALLO, D. *et al.* Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. **PloS one**, San Francisco, vol. 9, n. 10, p. e109442, 2014.

DIAMOND, A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. **Child Development**, Chicago, vol. 71, n. 1, p. 44-56, 2000.

DIAS, A. C. B. *et al.* Desempenho funcional de crianças com paralisia cerebral participantes de tratamento multidisciplinar. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, vol. 17, n. 3, p. 225-229, 2010.

DIAS, J. R. O. *et al.* Zika and the eye: pieces of a puzzle. **Progress in Retinal and Eye Research**, Oxford, vol. 66, n. 10, p. 85-106, 2018.

DICK, G. W. *et al.* Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, vol. 46, n. 5, p. 509-20, 1952.

DICK, G. W. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, vol. 47, n. 1, p. 13-48, 1953.

DONALISIO, M. R. *et al.* Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, vol. 51, n. 30, p. 1-6, 2017.

DORNELAS, L. F. *et al.* Neuropsychomotor developmental delay: conceptual map, term definitions, uses and limitations. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, vol. 33, n. 1, p. 88-103, 2015.

D'ORTENZIO, E. *et al.* Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. **New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 374, n. 22, p. 2195-2198, 2016.

DOSMAN, C. F. *et al.* Evidence-based milestone age as a framework for developmental surveillance. **Paediatrics & Child Health**, vol. 17, n. 10, p. 561-568, 2012.

DRIGGERS, R. W. *et al.* Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. **The New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 374, n. 22, p. 2142-51, 2016.

DROUIN, L. M. *et al.* Correlation between the gross motor function measures scores and gait spatiotemporal measures in children with neurological impairment. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, vol. 38, n. 11, p. 1007-1019, 1996.

DUBOWITZ, L. M. S. *et al.* Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, vol. 77, n. 1, p. 1-10, 1970.

DUBOWITZ, L. M. S.; DUBOWITZ, V. **The neurological assessment of the preterm and fullterm newborn infant.** Clinics in Developmental Medicine, United Kingdom: SIMP, Blackwell, vol. 79, 1981.

DUBOWITZ, L. M. S. et al. **The neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant.** 2. ed. [s/d]. Reino Unido: Cambridge University Press, 1999.

DUFFY, M. R. *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 360, n. 24, p. 2536-43, 2009.

DUPONT-ROUZEYROL, M. *et al.* Infectious Zika viral particles in breastmilk. **The Lancet**, London, vol. 387, n. 10023, p. 1051, 2016.

DUSING, S. C. Postural variability and sensorimotor development in infancy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, London, vol. 58, n. S4, p. 17-21, 2016.

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. **Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic.** Stockholm: ECDC, 24 nov. 2015.

ECLAMC. Latin American Network of Congenital Malformations. **Microcefalias en el ECLAMC y en Brasil.** Dec 5, 2015. Disponível em: <http://www.eclamc.org/microcefalia/archivos.php>. Acesso em: 10 maio 2019.

EFFGEN, S. K. Desenvolvimento infantil e avaliação. In: EFFGEN, S. K. **Fisioterapia pediátrica: atendendo às necessidades das crianças.** Rio de Janeiro: Guanabara. Koogan. 2007, p. 36-64.

EICKMANN, S. H. *et al.* Evaluation of child development: beyond the neuromotor aspect. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 92, n. 3, p. 71-83, 2016.

EINSPIELER, C.; PRECHTL, H. F. R. Prechtl's assessment of general movements: A diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, New York, vol. 11, n. 1, p. 61-67, 2005.

EINSPIELER, C. *et al.* Human motor behavior prenatal origin and early postnatal development the motor repertoire of the fetus. **Journal of Psychology**, vol. 216, n. 3, p. 148-154, 2008.

EINSPIELER, C. *et al.* Early markers for cerebral palsy: insights from the assessment of general movements. **Future Neurology**, vol.7, n. 6, p. 710–717, 2012.

EINSPIELER, C. *et al.* The general movement optimality score: a detailed assessment of general movements during preterm and term age. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, vol. 58, n. 4, p. 361-8, 2015.

EINSPIELER, C. *et al.* Fidgety movements – tiny in appearance, but huge in impact. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 92, n. 3, p. S64–S70, 2016a.

EINSPIELER, C. *et al.* The General Movement Assessment Helps Us to Identify Preterm Infants at Risk for Cognitive Dysfunction. **Frontiers in Psychology**, Pully, Switzerland, vol. 7, n. 1, p. 406, 2016b.

EINSPIELER, C. *et al.* Association of infants exposed to prenatal zika virus infection with their clinical, neurologic, and developmental status evaluated via the general movement assessment tool. **JAMA Network Open**, Chicago, vol. 2, n. 1, p. e187235, 2019.

ELIASSON, A. C. *et al.* The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, vol. 48, n. 7, p. 549-554, 2006.

ELLINGTON, S. R. *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 Pediatrics**, Chicago, vol. 170, n. 10, p. 940-945, 2016.

EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies. Special report: geographic inequalities in public health indicators related to congenital anomalies [Internet]. **Northern Ireland: European surveillance of congenital anomalies**, 2014. Disponível em: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Geographical-Inequalities.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2019.

EUROCAT. Prevalence Data Tables [Internet]. **Ispra: European Surveillance of Congenital Anomalies**, 2016. Disponível em: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. Acesso em: 15 jun. 2019.

EYKEN, E. B. B. D. V; GARCIA, C. S. N. B. Acompanhamento ambulatorial do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças nascidas a termo e pré-termo. In: GARCIA C.S.N.B, FACCHINETTI, L.D. (Org.). **PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Neurofuncional: Ciclo 3**. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2016, p. 107-42. (Sistema de Educação Continuada a Distância, vol. 2).

FADINI, C. C. *et al.* Influence of sleep disorders on the behavior of individuals with autism spectrum disorder. **Frontiers in Human Neuroscience**, Lausanne, vol. 9, n. 1, p. 347, 2015.

FAIÇAL, A. V. B. *et al.* Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. **BMJ Paediatrics Open**, London, vol. 3, n. 1, p. e000486, 2019.

FAIÇAL, A. V. B. *et al.* Socioemotional Status of Children With Uterine Exposure to the Zika Virus. **Pediatric Neurology**, Chippewa Falls, vol. 103, n.2, p. 86-88. 2020.

FALUYI, U. *et al.* Complications associated with Zika virus infection: a systematic review study. **American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences**, vol. 24, n. 1, p. 151-161, 2016.

FANDIÑO-CÁRDENAS, M. *et al.* Zika virus infection during pregnancy and sensorineural hearing loss among children at 3 and 24 months post-partum. **Journal of Tropical Pediatrics**, London, vol. 65, n. 4, p. 328-335, 2019.



FANTINATO, F. F. S. T. *et al.* Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, vol. 25, n. 4, p. 683-90, 2016.

FARIA, N. R. *et al.* Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. **Science**, New York, vol. 375, n. 6283, p. 345-9, 2016.

FAUCI, A. S.; MORENS, D. M. Zika virus in the Americas - yet another arbovirus threat. **The New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 374, n. 7, p. 601-4, 2016.

FAYE, O. *et al.* Molecular evolution of Zika Virus during its emergence in the 20 th century. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, vol. 8, n. 1, p. e2636, 2014.

FEITOSA, I. M. *et al.* Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. **Boletim Científico de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 05, n. 3, p. 75-80, 2016.

FELIX, A. C. *et al.* Cross reactivity of commercial anti-dengue immunoassays in patients with acute Zika virus infection. **Journal of Medical Virology**, New York, vol. 89, n. 8, p. 1477-9, 2017.

FERREIRA, A. T. *et al.* Desempenho comunicativo em trigêmeos prematuros. **Revista CEFAC**, Campinas, vol. 10, n. 1, p. 15-21, 2008.

FERREIRA, H. N. C. *et al.* Functioning and disability profile of children with microcephaly associated with congenital zika virus infection. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, vol. 15, n. 6, p. pii: E1107, 2018.

FERREIRA, T.; LIMA, I. A. Responsividade materna e risco psicossocial: Implicações práticas. **Revista Amazônica**, Amazônia, vol. VIII, n. 1, p. 33-52, 2012.

FIGUEIREDO, M. S.; CASTRO JÚNIOR, N. P. Capítulo 42 - Potenciais Evocados Auditivos Precoces. In: CAMPOS, A.A.H.; COSTA, H.O.O. (Eds.). **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, 2002, p. 522-529.

FILIPE, A. R. *et al.* Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. **Archiv für die gesamte Virusforschung**. Wien; New York, Springer-Verlag, vol. 43, n. 4, p. 315-9, 1973.

FLEHMING, I. **Desenvolvimento normal e seus desvios no lactente: Diagnóstico e tratamento precoce do nascimento até o 18º mês**. São Paulo: Atheneu, 1987.

FLEHMIG, I. **Texto e atlas do desenvolvimento normal e seus desvios no lactente: diagnóstico e tratamento do nascimento até o 18º mês**. Atheneu, 2002.

FLOR, C. J. D. R. V. *et al.* Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia associado ao Zika Vírus. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, Bahia, vol. 7, n. 3, p. 313-318, 2017.

FLORES, M. S. *et al.* Zika virus: A primer for clinicians. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, Cleveland, vol. 83, n. 1, p. 261-270, 2016.

FOLIO, R.; FEWELL, R. **Peabody Developmental Motor Scales and Activity Cards Manual**. Allen, Tex: DLM Teaching Resources, 1983.

FOLIO, R.; FEWELL, R. **Peabody Developmental Motor Scales-2**. Austin: TX: Pro-Ed., 2000.

FOY, B. D. *et al.* Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, vol. 17, n. 5, p. 880-2, 2011.

FRAGA-SOUSA, G. A. *et al.* Motor performance of HIV-positive children. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, vol. 29, n. 1, p. 61-70, 2016.

FRANÇA, G. V. A. D. *et al.* Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, vol. 27, n. 2, p. e2017473, 2018a.

FRANÇA, T. L. B. *et al.* Growth and development of children with microcephaly associated with congenital Zika virus syndrome in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, vol. 15, n. 9, p. 1900, 2018b.

FRANKENBURG, W. K. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening test. **Pediatrics**, Springfield, vol. 89, n. 1, p. 91-7, 1992.

FREITAS, B. P. *et al.* Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. **JAMA Ophthalmology**. Chicago, vol. 134, n. 5, p. 529-535, 2016.

FREITAS, B. P. *et al.* Anterior-segment ocular findings and microphthalmia in congenital zika syndrome. **Ophthalmology**, Rochester, vol. 124, n. 12, p. 1876-1878, 2017.

FROTA, L. M. D. C. P. *et al.* Children with congenital Zika syndrome: symptoms, comorbidities and gross motor development at 24 months of age. **Heliyon**. London, vol. 6, n. 6, p. e04130, 2020.

GAJEWSKA, E. *et al.* Achieving motor development milestones at the age of three months may determine, but does not guarantee, proper further development. **The Scientific World Journal**, Reino Unido, vol. 2013, n. ID354218. p.11, 2013.

GARCIA, L. P. **Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: Emergência, evolução e enfrentamento**. Texto para Discussão, 2018. Disponível em: [http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8282/1/td\\_2368.pdf](http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8282/1/td_2368.pdf). Acesso em: 20 nov. 2019.

GEORGE, J. M. *et al.* Relationship between very early brain structure and neuromotor, neurological and neurobehavioral function in infants born <31 weeks gestational age. **Early Human Development**, Amsterdam, vol. 117, n. 1, p. 74-8, 2018.

GERZSON, L. R. *et al.* Instrumentos de avaliação da funcionalidade e incapacidade de crianças acometidas por acidente vascular encefálico: uma revisão sistemática da literatura. **ConScientiae Saúde**, São Paulo, vol. 14, n. 2, p. 328-336, 2015.

GERZSON, L. R. *et al.* Weekly frequency of a motor intervention program for day care babies. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, vol. 23, n. 2, p. 178-84, 2016.

GERZSON, L. R. *et al.* O berçário da escola pública: aplicação de um programa de intervenção motora oportuna. **Fisioterapia Brasil**, São Paulo, vol. 18, n. 4, p. 417-425, 2017.

GERZSON, L. R. *et al.* The impact of stroke on the quality of life of children and adolescents. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, vol. 25, n. 3, p. 241-250, 2018.

GESELL, A.; AMATRUDA, C.S. **Diagnóstico do desenvolvimento: avaliação do desenvolvimento neuropsicológico no lactente e na criança pequena: o normal e o patológico.** 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000.

GIACHETTA, L. *et al.* Influência do tempo de hospitalização sobre o desenvolvimento neuromotor de recém-nascidos pré-termo. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, vol. 17, n. 1, p. 24-29, 2010.

GOURINAT, A. C. *et al.* Detection of Zika virus in urine. **Emerging Infectious Disease**, Atlanta, vol. 21, n. 1, p. 84-6. 2015.

GRARD, G. *et al.* Zika Virus in Gabon (Central Africa) - 2007: A new threat from *Aedes albopictus*? **Plos Neglected Tropical Disease**, San Francisco, vol. 8, n. 2, p. e2681, 2014.

GROSS, S. J. *et al.* Newborn head size and neurological status. Predictors of growth and development of low birth weight infants. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, vol. 132, n. 8, p. 753-6, 1978.

GUIMARÃES-FILHO, H. A. *et al.* Avaliação do comportamento fetal por meio da ultrassonografia de quarta dimensão: conhecimento atual e perspectivas futuras. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, vol. 59, n. 5, p. 507-513, 2013.

HADDERS-ALGRA, M. General movements: A window for early identification of children at high risk for developmental disorders. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, vol. 145, n. 2 Suppl, p. S12-8, 2004.

HADDERS-ALGRA, M. The neuronal group selection theory: a framework to explain variation in normal motor development. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 42, n. 8, p. 566-572, 2007.

HADDOW, A. J. *et al.* Twelve isolations of zika virus from *aedes (stegomyia) africanus* (theobald) taken in and above a uganda forest. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, vol. 31, n. 1, p. 57-69, 1964.

HADDOW, A. D. *et al.* Genetic characterization of Zika Virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, vol. 6, n. 2. p. e1477, 2012.

HAGE, S. R. V. *et al.* Diagnóstico de crianças com alterações específicas de linguagem por meio de escala de desenvolvimento. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, vol. 62, n. 3, p. 649-53, 2004.

HAMEL, R. *et al.* Biology of Zika virus infection in human skin cells. **Journal of Virology**, Baltimore, vol. 89, n. 17, p. 8880-96, 2015.

HAMMON, W. M. *et al.* Serological survey for arthropod-borne virus infections in the Philippines. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, vol. 7, n. 3, p. 323-8, 1958.

HAYDARI, A. *et al.* Relationship between affordances in the home environment and motor development in children aged 18-42 months. **Journal of Social Sciences**, vol. 5, n. 4, p. 319-28, 2009.

HAYWOOD, K. M.; GETCHELL, N. **Desenvolvimento motor ao longo da vida**. 6. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2016.

HENDERSON, B. E. *et al.* Yellow fever immunity surveys in northern Uganda and Kenya and Eastern Somalia. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, vol. 38, n. 2, p. 229-37, 1968.

HENNEMANN, A. L. **Janelas de Oportunidades**. 2015. Disponível em: <http://neuropsicopedagogianasaladeaula.blogspot.com.br/2015/11/janelas-de-oportunidades.html>. Acesso em: 24 jan. 2020.

HENRIQUES, C. M. P. *et al.* Desafios para o enfrentamento da epidemia de microcefalia. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, vol. 25, n. 1, p. 7-10, 2016.

HERBER, S. *et al.* Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of a Zika virus outbreak in southern Brazil. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 95, n. 5, p. 600-606, 2019.

HINCKLEY, A. F. *et al.* Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare. **Pediatrics**, Springfield, vol. 119, n. 3, p. 666-671, 2007.

HONEIN, M. A. *et al.* Neurodevelopmental abnormalities associated with in utero Zika virus infection in infants and children-the unfolding story. **JAMA Pediatrics**. Chicago, vol. 174, n. 3, p. 237-238, 2020.

ICBDMS. **International clearinghouse for birth defects and monitoring systems. addressess and staff**. 2017. Disponível em: <http://www.icbdsr.org/members-address-and-staff/>. Acesso em: 24 nov. 2019.

JING, H. *et al.* A longitudinal study of differences in electroencephalographic activity among breastfed, milk formula-fed, and soy formula-fed infants during the first year of life. **Early Human Development**, Amsterdam, vol. 86, n. 2, p. 119-25, 2010.

JOUANNIC, J. M. *et al.* Zika virus infection in French Polynesia. **Lancet**, London, vol. 387, n. 10023, p. 1051-1052, 2016.

- KAIL, R. V. **A criança**. São Paulo: Prentice Hall, 2004.
- KIM, M. A. *et al.* Prevalence of birth defects in Korean livebirths, 2005-2006. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, Korea, vol. 27, n. 10, p. 1233-40, 2012.
- KINDHAUSER, M. K. *et al.* Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, vol. 94, n. 9, p. 675-686, 2016.
- KINGSTON, T. *et al.* Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. **Child Psychiatry & Human Development**, New York, vol. 43, n. 5, p. 683-714, 2012.
- KOKERNOT, R. H. *et al.* Survey for antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of indigenous residents of Angola. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, vol. 59, n. 5, p. 563-70, 1965.
- KOKERNOT, R. H. *et al.* Neutralization tests with sera from individuals residing in Mozambique against specific viruses isolated in Africa, transmitted by arthropods. **Anais do Instituto de Medicina Tropical**, Lisboa, vol. 17, n. 1, p. 201-30, 1960.
- KROW-LUCAL, E. R. *et al.* Association and birth prevalence of microcephaly attributable to Zika virus infection among infants in Paraíba, Brazil, in 2015-16: a case-control study. **The Lancet Child & Adolescent Health**, Cambridge, vol. 2, n. 3, p. 205-213, 2018.
- LACERDA, T. T.; MAGALHÃES, L. C. Análise da validade dos itens do Movement Assessment of Infants - MAI - para crianças pré-termo. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, vol. 6, n. 3, p. 297-308, 2006.
- LAGE, M. L. C. *et al.* Clinical, neuroimaging, and neurophysiological findings in children with microcephaly related to congenital Zika virus infection. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, vol. 16, n. 3, p. pii: E309, 2019.
- LANCIOTTI, R. S. *et al.* Genetic and serologic properties of zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, vol. 14, n. 8, p. 1232-1239, 2008.
- LEAL, M. C. Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection-Brazil, November 2015-May 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, vol. 65, n. 34, p. 917-9, 2015.
- LEAL, M. C. *et al.* Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, p. pii: S1808-8694(16)30127-6, 2016.
- LEAL, M. C. *et al.* Hearing loss from congenital Zika virus infection. **Topics in Magnetic Resonance Imaging**, Hagerstown, vol. 28, n. 1, p. 19-22, 2019.
- LEITE, J.; PRADO, G. Paralisia cerebral: Aspectos fisioterapêuticos e clínicos. **Revista de Neurociências**, São Paulo, vol. 12, n. 1, p. 41-45, 2004.

LEITE, R. F. P. *et al.* Hearing screening in children with congenital zika virus syndrome in Fortaleza, Ceara, Brazil, 2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, vol. 27, n. 4, p. e2017553, 2018.

LIAO, P. J. *et al.* Annotated bibliography: effects of sleep position and play position on motor development in early infancy. **Physical Occupational Therapy in Pediatrics**, New York, vol. 25, n. 1-2, p. 149-160, 2005.

LIMA, D. L. P. *et al.* Analysis of the functional performance of infants with congenital zika syndrome: a longitudinal study. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, vol. 26, n. 2, p. 145-150, 2019.

LIMA, D. D. S. *et al.* Longitudinal visual acuity development in ZIKV-exposed children. **Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, St. Louis, vol. 24, n. 1, p. 23.e1-23.e6, 2020.

LINHARES, A. O. *et al.* Avaliação dos registros e opinião das mães sobre a caderneta de saúde da criança em unidades básicas de saúde, Pelotas, RS. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, vol. 56, n. 3, p. 245-250, 2012.

LLINGWORTH, R. S. **The development of the infant and the young child: Normal and abnormal.** Elsevier Health Sciences, 2013.

LOPES, N. *et al.* Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saude**, Ananindeua, vol. 5, n. 3, p. 55-64, 2014.

LOPES, V. B. *et al.* Motor acquisition rate in brazilian infants. **Infant and Child Development**, vol. 18, n. 2, p. 122-132, 2009.

LOPES MOREIRA, M. E. *et al.* Neurodevelopment in infants exposed to Zika virus in utero. **The New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 379, n. 24, p. 2377-2379, 2018.

LÓPEZ-MEDINA. E. *et al.* Risks of adverse childhood outcomes according to prenatal time of exposure to Zika virus: assessment in a cohort exposed to zika during an outbreak in Colombia [published online ahead of print, 2020 May 16]. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, Oxford: Oxford University Press, 2020.

LÜCHINGER, A. B. *et al.* Fetal onset of general movements. **Pediatric Research**, Basel, vol. 63, n. 2, p. 191-195, 2008.

LUNG, F. W.; SHU, B. C. Sleeping position and health status of children at six-, eighteenand thirty-six-month development. **Research in Developmental Disabilities**, New York, vol. 32, n. 2, p. 713-718, 2011.

MACHADO, D. *et al.* Motor development, cognition and language in infants who attend day care centers. **Scientia Medica**, Porto Alegre, vol. 27, n. 4, p. 27993, 2017.

MACNAMARA, F. N. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, vol. 48, n. 2, p. 139-45, 1954.

MACNAMARA, F. N. *et al.* Yellow fever and other arthropod-borne viruses. A consideration of two serological surveys made in South Western Nigeria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, vol. 53, n. 2, p. 202-12, 1959.

MADASCHI, V. *et al.* Bayley-III scales of infant and toddler development: Transcultural adaptation and psychometric properties. **Paidéia**, Ribeirão Preto, vol. 26, n. 64, p. 189-197, 2016.

MAGGI, E. F. *et al.* Preterm children have unfavorable motor, cognitive, and functional performance when compared to term children of preschool age. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 90, n. 4, p. 377-83, 2014.

MANCINI, M. C. *et al.* Gravidade da paralisia cerebral e desempenho funcional. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Paulo, vol. 8, n. 3, p. 253-260, 2004.

MARCHETTE, N. J. *et al.* A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, London, vol. 18, n. 3, p. 411-5, 1969.

MARCONDES, C. B.; XIMENES, M. F. F. M. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, vol. 49, n. 1, p. 4-10, 2015.

MARINHO, F. *et al.* Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, vol. 25, n. 4, p. 701-712, 2016.

MARQUES, F. J. P. *et al.* Children born with congenital Zika syndrome display atypical gross motor development and a higher risk for cerebral palsy. **Journal of Child Neurology**, Littleton, vol. 34, n. 2, p. 81-85, 2019.

MARTINES, R. B. *et al.* Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series, **Lancet**, London, vol. 388, n. 10047, p. 898-904, 2016.

MARTINS, O. R. *et al.* Otological findings in patients following infection with Zika virus: case report. **Audiology - Communication Research**, São Paulo, vol. 22, n. 1, p. e1850, 2017.

MARTINS, R. S. *et al.* Descrição dos casos de síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV no estado de São Paulo, no período 2015 a 2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 27, n. 3, e2017382, 2018.

MCCRAE, A.W.; KIRYA, B.G. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, vol. 76, n. 4, p. 552-62, 1982.

MEHRJARDI, M. Z. *et al.* Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. **Japanese Journal of Radiology**, Tóquio, vol. 35, n. 3, p. 89-94, 2017.

MELLO, R. R. *et al.* Valores de predição da avaliação neurológica e ultra-sonográfica cerebral neonatal em relação ao desenvolvimento de prematuros de muito baixo peso. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, vol. 32, n. 5, p. 420-429, 1998.

MELO, A. S. *et al.* Congenital Zika virus infection beyond neonatal microcephaly. **JAMA Neurology**, Chicago, vol. 73, n. 12, p. 1407-1416, 2016.

MELO, A. *et al.* Motor function in children with congenital Zika syndrome. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, vol. 62, n. 2, p. 221-226, 2020.

MERCURI, E.; DUBOWITZ, L. Neurological examination of the newborn. **Current Paediatrics**, vol. 9, n. 1, p. 42-50, 1999.

METWALLY, A. M. *et al.* Early life predictors of socio-emotional development in a sample of egyptian infants. **PLoS One**, San Francisco, vol. 11, n. 7, p. e0158086, 2016.

MICROCEPHALY EPIDEMIC RESEARCH GROUP. Microcephaly in infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, vol. 22, n. 6, p. 1090-1093, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota informativa no 01/2015 – coeS microcefalias, de 17 de novembro de 2015. **Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil**. Brasília, 2015a. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/24/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico---SE-46---24nov2015.pdf>. Acesso em: 05 out. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de implantação de unidades sentinela para zika vírus**. Brasília, 2015b. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/14/ProtocoloUnidades-Sentinela-Zika-v--rus.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância dos casos de manifestações neurológicas com histórico de infecção viral prévia**. Brasília, 2015c. Disponível em: <https://central3.to.gov.br/arquivo/296779/>. Acesso em: 16 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil até a Semana Epidemiológica 49**, n. 45, v. 46, 2015d. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/23/2015-050---microcefalia-SE-49---publica---o-23.12.15.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. COES – Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Boletim Epidemiológico. **Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil**, n. 7, 2015e. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/05/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico-07---SE-52---04jan2016.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2019.



MINISTÉRIO DE SAÚDE. Secretaria Executiva. **FormSUS**: manual do gestor. Rio de Janeiro, 2016a. Disponível em: [http://formsus.datasus.gov.br/manual/formsus\\_manual.pdf](http://formsus.datasus.gov.br/manual/formsus_manual.pdf). Acesso em: 16 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa SVS/MS. **Procedimentos a serem adotados para vigilância da febre do vírus zika no Brasil**. Brasília, 2016b. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/07/Nota-Informativa-zika.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. COES – Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. **Boletim Epidemiológico**. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil, n. 57, Brasília, 2016c. Disponível em: [http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/12/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52\\_2016-09jan2017.pdf](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/12/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52_2016-09jan2017.pdf). Acesso em: 23 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vírus Zika no Brasil A resposta do SUS**. Brasília, 2017a. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus\\_zika\\_brasil\\_resposta\\_sus.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf). Acesso em: 19 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionados à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, da Semana Epidemiológica 45/2015 até a Semana Epidemiológica 02/2017. **Boletim Epidemiológico**, vol. 48, n. 6. Brasília, 2017b. Disponível em: [http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/27/2017\\_003.pdf](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/27/2017_003.pdf). Acesso em: 15 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília, 2017c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Resumo executivo Saúde Brasil 2015/2016**: uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*. Brasília, 2017d. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/resumo\\_saude\\_brasil\\_2015\\_2016](http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/resumo_saude_brasil_2015_2016). Acesso em: 20 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da infecção pelo vírus Zika no Brasil, de 2015 a 2017. **Boletim Epidemiológico**, vol. 49, n. 47, Brasília, 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/12/2018-034.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes* (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 34 de 2019. **Boletim Epidemiológico**, vol. 50, n. 22, Brasília, 2019a. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/11/BE-arbovirose-22.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica SE 52. **Boletim Epidemiológico**, vol. 50, n. 04, Brasília, 2019b. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/2019-002.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. 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. **Boletim Epidemiológico**, vol. 50, n. 8, 2019c. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-001.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios de 2015 a 2019. **Boletim Epidemiológico**, n. 50 (n.esp.), p. 1-31, 2019d. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 23 jan. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à Covid-19; Vigilância epidemiológica do sarampo no Brasil – 2020: SE 1 a 40; Resposta rápida à sífilis: uma análise situacional da estratégia de apoio institucional; Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em 2020 até a SE 40, 2020. **Boletim Epidemiológico**, vol. 51, n. 42, 2020a. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/outubro/23/boletim\\_epidemiologico\\_svs\\_42.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/outubro/23/boletim_epidemiologico_svs_42.pdf). Acesso em: 06 nov. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes Aegypti* (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 38, 2020. **Boletim Epidemiológico**, vol. 51, n. 41, 2020b. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/outubro/23/boletim\\_epidemiologico\\_svs\\_41.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/outubro/23/boletim_epidemiologico_svs_41.pdf). Acesso em: 06 nov. 2020.

MIRANDA, H. A. *et al.* Expanded spectrum of congenital ocular findings in microcephaly with presumed Zika infection. **Ophthalmology**, Rochester, v. 123, n. 8, p. 1788-1794, 2016.

MITTAL, R. *et al.* A possible association between hearing loss and Zika virus infections. **JAMA Otolaryngology- Head & Neck Surgery**, Chicago, vol. 144, n.1, p. 3-4, 2017.

MLAKAR, J. *et al.* Zika virus associated with microcephaly. **The New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 374, n. 10, p. 951-958, 2016.

MO, Y.; ALFEREZ SALADA, B.M.; TAMBYAH, P.A. Zika virus: a review for clinicians. **British Medical Bulletin**, London, vol. 119, n. 1, p. 25-36, 2016.

MOORE, C. A. *et al.* Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA Pediatrics**, Chicago, vol. 171, n. 3, p. 288-295, 2017.

- MOURA, A. A. *et al.* Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, vol. 22, n. 4, p. 1953-1956, 2016.
- MULKEY, S. B. *et al.* Neurodevelopmental abnormalities in children with in utero Zika virus exposure without congenital Zika syndrome. **JAMA Pediatrics**, Chicago, vol. 174, n. 3, p. 269-76, 2020.
- MULLER, W. J.; MULKEY, S.B. Lessons about early neurodevelopment in children exposed to ZIKV in utero. **Nature Medicine**, New York, vol. 25, n. 8, p. 1192-1193, 2019.
- MURNEY, M. E.; CAMPBELL, S. K. The ecological relevance of the Test of Infant Motor Performance elicited scale items. **Physical Therapy**, Alexandria, vol. 78, n. 5, p. 479-89, 1998.
- MUSSO, D. *et al.* Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, vol. 20, n. 10, p. O595-6, 2014a.
- MUSSO, D. *et al.* Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, **Euro Surveill**, Saint-Maurice, vol. 19, n. 15, p. pii/20771, 2014b.
- MUSSO, D. *et al.* Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? **Lancet**, London, vol. 386, n. 9990, p. 243-4, 2015a.
- MUSSO, D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 21, n. 10, p. 1887, 2015b.
- MUSSO, D. *et al.* Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerging Infectious Disease**, Atlanta, v. 21, n. 2, p. 359-61, 2015c.
- MUSSO, D. *et al.* Detection of ZIKV RNA in semen of asymptomatic blood donors. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, vol. 23, n. 12, p. 1001.e1-1001.e3, 2017.
- NASCIMENTO, K.K.; CASAGRANDE, G.M.A.; GOLIN, M.O. Avaliação neurológica de recém-nascidos a termo de baixo risco pelo Método Dubowitz. **Arquivos Brasileiros de Ciência da Saúde**, Santo André, vol. 36, n. 3, p. 135-139, 2011.
- NAUDEAU S. *et al.* **Como investir na primeira infância**: um guia para a discussão de políticas e a preparação de projetos de desenvolvimento da primeira infância. Tradução: Paola Morsello. Washington, DC: The World Bank, 2010; São Paulo: Singular, 2011.
- NAZER, H.J.; CIFUENTES, O.L. Congenital malformations in Latin America in the period 1995-2008. **Revista Médica de Chile**, Santiago, vol. 139, n. 1, p. 72-8, 2011.
- NEELON, S. E. B. Age of achievement og gross motor milestones in infancy and adiposity at age 3 years. **Maternal and Child Health Journal**, New York, vol. 16, n. 5, p. 1015-20, 2012.
- NHAN, T. X. *et al.* Les infections à virus Zika. **Revue Francophone des Laboratoires**, Paris, vol. 461, n. 1, p. 45-52, 2014.

NICOLAU, C. M. *et al.* Desempenho motor em recém-nascidos pré-termo de alto risco. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**, São Paulo, vol. 21, n. 2, p. 327-334, 2011.

NIELSEN-SAINES, K. *et al.* Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. **Nature Medicine**, New York, vol. 25, n. 8, p. 1213-1217, 2019.

NOBRE, F. S. S. *et al.* Atrasos motores em crianças desfavorecidas socioeconomicamente. Um olhar Bioecológico. **Motricidade**, Portugal, vol. 12, n. 2, p. 59-69, 2016.

NUNES, M. L. *et al.* Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 92, n. 3, p. 230-240, 2016.

OEHLER, E. *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. **Euro Surveillance**, Saint-Maurice, vol. 19, n. 9, p. pii: 20720, 2014.

OLHWEILER, L. *et al.* Estudo dos reflexos primitivos em pacientes recém-nascidos pré-termo normais no primeiro ano de vida. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, vol. 63, n. 2A, p. 294-297, 2005.

OLIVEIRA, A. S. *et al.* Characterization of motor development in infants of adolescent mothers. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, vol. 20, n. 4, p. 349-54, 2013.

OLIVEIRA, W. K. *et al.* Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed zika virus transmission during the first trimester of pregnancy - Brazil. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, vol. 65, n. 9, p. 242-7, 2016.

OLIVEIRA, W. K. *et al.* Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. **Lancet**, London, v. 390, n. 10097, p. 861-70, 2017.

OLIVEIRA-FILHO, J. *et al.* Seizures as a complication of congenital Zika syndrome in early infancy. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, vol. 98, n. 6, p. 1860-1862, 2018.

OLIVEIRA-MELO, A. S. *et al.* Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? Physician Alert. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Chichester, vol. 47, n. 1, p. 6-7, 2016.

OLSON, J.G. *et al.* Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, vol. 75, n. 3, p. 389-93, 1981.

PACHECO, O. *et al.* Neurodevelopmental findings in children 20-30 months of age with postnatal Zika infection at 1-12 months of age, Colombia, September-November 2017. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, Oxford, vol. 35, n. 1, p. 92-97, 2021.

PAHO. Pan American Health Organization. **Epidemiological alert: Zika virus infection**, 7 maio 2015. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/50675>. Acesso em: 24 nov. 2019.

PAHO. Pan American Health Organization. **Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications**. Washington, D.C, 2016. Disponível em: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28405/9789275118948\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28405/9789275118948_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 15 nov. 2019.

PALISANO, R. *et al.* **GMFCS – E & R Sistema de classificação da função motora grossa**. Ampliado e Revisto. *CanChild*, 2007, p. 1-6.

PANCERI, C. *et al.* A intervenção motora como fator de prevenção de atrasos no desenvolvimento motor e cognitivo de bebês durante o período de internação hospitalar. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, São Carlos, vol. 25, n. 3, p. 469-479, 2017.

PAPALIA, D. E. *et al.* **Desenvolvimento humano**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

PAPALIA, D. E. *et al.* **O mundo da criança**. 11. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2009.

PASQUALI, L. **Psicometria: Teoria dos testes na psicologia e na educação**. Editora Vozes Limitada: Petrópolis, RJ, 2017.

PASTRANA, A. *et al.* Congenital Zika syndrome in Argentina: case series study. **Archivos Argentinos de Pediatría**, Buenos Aires, vol. 117, n. 6, p. e635-e639, 2019.

PEÇANHA, P. M. *et al.* Neurodevelopment of children exposed intra-uterus by Zika virus: A case series. **PLoS One**, San Francisco, vol. 15, n. 2, p. e0229434, 2020.

PEEVER, J. H.; MCGINTY, D. Why do we sleep? In: LAVIGNE, G. *et al.* (Ed.). **Sleep and Pain**. Seattle: IASP Press, 2007, p. 1-8.

PEREIRA, K. R. G. *et al.* Influência de atividades aquáticas no desenvolvimento motor de bebês. **Journal of Physical Education**, Maringá, vol. 22, n. 2, p. 159-68, 2011.

PEREIRA, K. R. G. *et al.* Cognição e ambiente são preditores do desenvolvimento motor de bebês ao longo do tempo. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, vol. 23, n. 1, p. 59-67, 2016.

PEREIRA, A. M. *et al.* Zika virus and pregnancy: association between acute infection and microcephaly in newborns in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, Stuttgart, vol. 80, n. 1, p. 60-65, 2020a.

PEREIRA, H. V. F. S. *et al.* Neurological outcomes of congenital Zika syndrome in toddlers and preschoolers: a case series. **The Lancet. Child & Adolescent Health**, Cambridge, vol. S2352-4642, n. 20, p. 30041-9, 2020b.

PERLROTH, N. H.; BRANCO, C. W. C. Current knowledge of environmental exposure in children during the sensitive developmental periods. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 93, n. 1, p. 17-27, 2017.

PETERSEN, L. R. *et al.* Zika virus. **New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 374, n. 16, p. 1552-1563, 2016.

PETRIBU, N. C. L. *et al.* Common findings on head computed tomography in neonates with confirmed congenital Zika syndrome. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, vol. 51, n. 6, p. 366-371, 2018.

PETTERSSON, J. H. O. *et al.* Re-visiting the evolution, dispersal and epidemiology of Zika virus in Asia article. **Emerging Microbes & Infections**, New York, vol. 7, n. 1, p. 79, 2018.

PILATTI, I. *et al.* Oportunidades para o desenvolvimento motor infantil em ambientes domésticos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, São Paulo, vol. 9, n. 27, 2011.

PINATO, L. *et al.* Sleep findings in Brazilian children with congenital Zika syndrome. **Sleep**, New York, vol. 41, n. 3, 2018.

PINTO, E. B. *et al.* **O desenvolvimento do comportamento da criança no primeiro ano de vida**: Padronização de uma escala para a avaliação e o acompanhamento. São Paulo, SP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, 1997.

PINTO JUNIOR, V. L. *et al.* Vírus Zika: Revisão para Clínicos. **Acta Médica Portuguesa**, Portugal, vol. 28, n. 6, p. 760-765, 2015.

PIPER, M. C. *et al.* Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). **Canadian Journal of Public Health**, Ottawa, vol. 83, n. 2, p. S46-50, 1992.

PIPER, M. C.; DARRAH, J. **Motor assessment of the developing infant**. Philadelphia: Saunders, 1994.

PIRES, P. *et al.* Neuroimaging findings associated with congenital Zika virus syndrome: case series at the time of first epidemic outbreak in Pernambuco State, Brazil. **Child's Nervous System**, Berlim, vol. 34, n. 5, p. 957-963, 2018.

POOL, K. L. *et al.* Association between neonatal neuroimaging and clinical outcomes in Zika-exposed infants from Rio de Janeiro, Brazil. **JAMA Network Open**, Chicago, vol. 2, n. 7, p. e198124, 2019.

POPP, T. *et al.* The relation of cumulative demographic risk to mothers' responsivity and control: Examining the role of toddler temperament. **Infancy**, Mahwah, vol. 13, n. 5, p. 496-518, 2008.

PORTNOI BARAN, L. C. *et al.* Alterations in visual acuity and visual development in infants 1-24 months old either exposed to or infected by Zika virus during gestation, with and without microcephaly. **Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. St. Louis, vol. 23, n. 4, p. 215.e1-215.e7, 2019.

PRATES, L. P. C. S.; MARTINS, V. O. Distúrbios da fala e da linguagem na infância. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, vol. 21, n. 4 (supl1), p. 45-60, 2011.

PRECHTL, H. F. R. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. **Early Human Development**, Amsterdam, vol. 50, n. 1, p. 1-11, 1997.

PRECHTL, H. F. R. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie Mac Keith Lecture. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, vol. 43, n. 12, p. 836-42, 2001.

PRISANT, N. *et al.* Zika virus in the female genital tract. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, vol. 16, n. 9, p. 1000-1001, 2016.

PROGRAMA DE LAS NACIONES UNIDAS PARA EL DESARROLLO - PNUD. **El futuro es ahora: primeira infância, juventude y formación de capacidades para la vida.** Informe Nacional de Desarrollo Humano. Panamá, 2014.

PUFAL, E. C. *et al.* Motor development in the hospitalized infant and its biological and environmental characteristics. **Clinical & Biomedical Research**, Porto Alegre, vol. 38, n. 1, p. 66-73, 2018.

QUILIÃO, M. E. *et al.* Neurological development, epilepsy, and the pharmacotherapy approach in children with congenital Zika syndrome: results from a two-year follow-up study. **Viruses**, Basel, Switzerland, vol. 12, n. 10, p. 1083, 2020.

RAMOS, C. V. *et al.* Prevalence and factors associated with stunting and excess weight in children aged 0-5 years from the Brazilian semi-arid region. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 91, n. 2, p. 175-182, 2015.

RASMUSSEN, S. A. *et al.* Zika virus and birth defects-reviewing the evidence for causality. **The New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 374, n. 20, p. 1981-7, 2016.

RESTREPO-MÉNDEZ, M. C. *et al.* The association of maternal age with birthweight and gestational age: a cross-cohort comparison. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, Oxford, vol. 29, n. 1, p. 31-40, 2015.

REGAN, R. L.; BRUECKNER, A. L. Comparison by electron microscopy of the Ntaya and Zika viruses. **Texas Reports on Biology and Medicine**, Galveston, vol. 11, n. 2, p. 347-51, 1953.

RESTIFFE, A. P. **O desenvolvimento motor dos recém-nascidos pré-termos nos primeiros seis meses de idade corrigida segundo Alberta Infat Motor Scale: um estudo de coorte.** 2004. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências, Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo, São Paulo, SP, 2004.

RIBEIRO, A. M. *et al.* Conhecimentos e práticas de profissionais sobre desenvolvimento da criança na atenção básica à saúde. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, vol. 28, n. 2, p. 208-14, 2010.

RIBEIRO, B. N. F. *et al.* Síndrome congênita pelo vírus Zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento? **Radiologia Brasileira**, São Paulo, vol. 50, n. 5, p. 314–322, 2017.

RIBEIRO, I. G. *et al.* Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, vol. 27, n. 1, p. e20163692, 2018.

RIBEIRO, J.; BELTRAME, T. S. Características neuromotoras e biopsicossociais de lactentes com histórico de risco biológico. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, vol. 23, n. 1, p. 25-34, 2017.

RODRIGUES, L. C. Microcephaly and zika virus infection. **Lancet**, London, vol. 387, n. 10033, p. 2070-2072, 2016.

ROMEO, S. *et al.* Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. **Nature Genetics**, New York, vol. 40, n. 12, p. 1461, 2008.

ROSA NETO, F. **Manual de avaliação motora**. Porto Alegre: Artmed; 2002.

ROSE, C. E. *et al.* Early growth parameters as predictors of developmental delay among children conceived during the 2015-2016 Zika virus outbreak in Northeastern Brazil. **Tropical Medicine and Infectious Disease**. Basel, Switzerland, vol. 5, n. 4, p. E155, 2020.

ROTH, A. *et al.* Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. **Euro Surveillance: Bulletin Européen sur les Maladies Transmissibles, European Communicable Disease Bulletin**, Saint-Maurice, vol. 19, n. 41, p. pii: 20929, 2014.

ROZÉ, B. *et al.* Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. **Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles, European Communicable Disease Bulletin**, Saint-Maurice, vol. 21, n.16, 2016a.

ROZÉ, B. *et al.* Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. **Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles, European Communicable Disease Bulletin**, Saint-Maurice, vol. 21, n. 9, 2016b.

RUSSELL, D. J. *et al.* Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity. **Physical Therapy**, Alexandria, vol. 80, n. 9, p. 873–885, 2000.

RUSSELL, D. J. *et al.* **Gross motor function measure (GMFM-66 & GMFM-88): User's Manual**. 1. ed. London, UK: MacKeith Press, 2002.

RUSSELL, D. J. *et al.* **Medida da função motora grossa: Manual do usuário (GMFM-66 E GMFM-88)**. Rio de Janeiro; 2005.



RUSSELL, D. J.; ROSENBAUM P.L.; WRIGHT M.; AVERY L.M. **Medida da função motora grossa**. Manual do usuário (GMFM-66 E GMFM-88). 2. ed. Tradução: Luara Tomé Cyrillo e Maria Cristina dos Santos Galvão Editora: MEMNON, 2015.

SÁ, C. S. C. *et al.* Acompanhamento do desenvolvimento neuromotor de crianças expostas ao HIV. **Temas sobre Desenvolvimento**, vol. 20, n. 108, p. 8-12, 2014.

SABATÉS, A. L. *et al.* **Teste de triagem do desenvolvimento Denver II**: adaptação transcultural para a criança brasileira. Com autorização do autor Frankenburg WK. São Paulo, 2013.

SACCANI, R.; VALENTINI, N.C. Análise do desenvolvimento motor de crianças de zero a 18 meses de idade: representatividade dos itens da Alberta Infant Motor Scale por faixa etária e postura. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**, São Paulo, vol. 20, n. 3, p. 711-722, 2010.

SACCANI, R.; VALENTINI, N.C. Curvas de referência da Escala Motora Infantil de Alberta: percentis para descrição clínica e acompanhamento do desempenho motor ao longo do tempo. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 88, n. 1, p. 40-47, 2012.

SACCANI, R. *et al.* Influence of biological factors and affordances in the home on infant motor development. **Pediatrics International**, Carlton South, vol. 55, n. 2, p. 197-203, 2013.

SALOKORPI, T. *et al.* Predicting neurological disorders in infants with extremely low birth weight using the movement assessment of infants. **Pediatric Physical Therapy**, Baltimore, vol.13, n. 3, p. 106-9, 2001.

SAMPAIO, T. F. *et al.* Comportamento motor de lactentes prematuros de baixo peso e muito baixo peso ao nascer. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, vol. 22, n. 3, p. 253-260, 2015.

SANTORO, S. D. *et al.* Correlations between behavior, memory, sleep-wake and melatonin in Williams-Beuren syndrome. **Physiology & Behavior**, Oxford, vol. 159, n.1, p. 14 -19, 2016.

SANTOS, R. S. *et al.* Diagnóstico precoce de anormalidades no desenvolvimento em prematuros: instrumentos de avaliação. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, vol. 84, n. 4, p. 289-299, 2008.

SANTOS, M. M. *et al.* Comparison of motor and cognitive performance of children attending public and private day care centers. **Brazilian Journal Physical Therapy**, São Carlos, vol. 17, n. 6, p. 579-587, 2013.

SANTOS, G. R. B. D. *et al.* Relationship between microcephaly and Zika virus during pregnancy: a review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, vol. 64, n. 7, p. 635-642, 2018.

SARAIVA, L. *et al.* Adaptação e validação da versão portuguesa peabody developmental motor scales-2: um estudo com crianças pré-escolares. **Revista da Educação Física/UEM**, Maringá, vol. 22, n. 4, p. 511-521, 2011.

SARNO, M. *et al.* Zika virus infection and stillbirths: A case of hydrops fetalis, hydranencephaly and fetal demise. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, vol. 10, n. 2, p. 5-9, 2016.

SARNO, M. *et al.* Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Carnforth, vol. 50, n. 6, p. 717-722, 2017.

SATTERFIELD-NASH, A. *et al.* Health and development at age 19-24 months of 19 children who were born with microcephaly and laboratory evidence of congenital Zika virus infection during the 2015 Zika virus outbreak - Brazil, 2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, vol. 66, n. 49, p. 1347-1351, 2017.

SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Possible association between zika virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, vol. 65, n. 3, p. 59-62, 2016a.

SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Zika virus: A new human teratogen? Implications for women reproductive age. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, St. Louis, vol. 100, n. 1, p. 28-30, 2016b.

SCHULER-FACCINI, L. *et al.* ZIKA virus and neuroscience: the need for a translational collaboration. **Molecular Neurobiology**, Clifton, vol. 55, n. 2, p. 1551-1555, 2018.

SHARMA, V. *et al.* Zika virus: an emerging challenge to public health worldwide. **Canadian Journal of Microbiology**, Ottawa, vol.66, n.2, p. 87-98, 2020.

SHELDRIK, R. C.; PERRIN, E. C. Evidence-based milestones for surveillance of cognitive, language, and motor development. **Academic Pediatrics**. New York, vol. 13, n. 6, p. 577-86, 2013.

SIGOLO, A.R.L.; AIELLO, A.L.R. Análise de instrumentos para triagem do desenvolvimento infantil. **Paidéia**, Ribeirão Preto, vol. 21, n. 48, p. 51-60, 2011.

SILASI, M. *et al.* Viral infections during pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, New York, vol. 73, n. 3, p. 199-213, 2015.

SILVA, N. D. S. H. *et al.* Instrumentos de avaliação do desenvolvimento infantil de recém nascidos prematuros. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**, São Paulo, vol. 21, n. 1, p. 85-98, 2011.

SILVA, R. A.; MAGALHÃES, C. M. C. Crenças sobre práticas: um estudo sobre mães primíparas de contexto urbano e não-urbano. **Revista Brasileira Crescimento e Desenvolvimento Humano**, Belém, vol. 21, n. 1, p. 39-50, 2011.

SILVA, D. B. R. **Classificação da função motora grossa e habilidade manual de crianças com paralisia cerebral**: Diferentes perspectivas entre pais e terapeutas. 2013. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências, Faculdade de Medicina, FMRP-USP (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto), Ribeirão Preto, São Paulo, 2013.

SILVA, W. R. *et al.* Opportunities for motor stimulation in the home environment of children. **Journal of Human Growth and Development**, São Paulo, vol. 27, n. 1, p. 84-90, 2017.

SILVA, O. A. P. *et al.* Brainstem evoked response audiometry reveals integrity of the retrocochlear pathway in children with microcephaly. In: CoSTA-FELIX R., MACHADO J., ALVARENGA A. (Ed.). XXVI BRAZILIAN CONGRESS on Biomedical Engineering. IFMBE Proceedings, vol. 70, n. 2. Springer, Singapore, 2019.

SINGER, L. T. *et al.* Neurobehavioral outcomes of infants exposed to MDMA (ecstasy) and other recreational drugs during pregnancy. **Neurotoxicology and Teratology**, vol. 34, n. 3, p. 303-10, 2012.

SMITH, L. B. Cognition as a dynamic system : Principles from embodiment. **Developmental Review**, vol. 25, n. 3-4, p. 278-298, 2005.

SMITHBURN, K. C. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. **The Journal of Immunology**, Baltimore, vol. 69, n. 2, p. 223-34, 1952.

SMITHBURN, K. C. Neutralizing antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of long-time residents of Malaya and borneo. **American Journal of Hygiene**, Baltimore, vol. 59, n. 2, p. 157-63, 1954.

SNYDER-KELLER, A. *et al.* Brain iron accumulation and the formation of calcifications after developmental Zika virus infection. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, Lawrence, vol. 79, n. 7, p. 767-776, 2020.

SOARES, E. S. *et al.* Análise das oportunidades de estimulação motora em ambientes domiciliares na região central do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, São Paulo, vol. 29, n. 2, p. 279-288, 2015.

SOARES DE SOUZA, A. *et al.* Fetal infection by Zika virus in the third trimester-report of 2 cases. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago vol. 15, n. 3, p. 1622-1625, 2016.

SOARES-MARANGONI, D. A. *et al.* General movements and motor outcomes in two infants exposed to Zika virus: brief report. **Developmental Neurorehabilitation**, London, vol. 22, n.1, p. 71-74, 2019.

SOBHANI, N. C. *et al.* Discordant Zika virus findings in twin pregnancies complicated by antenatal Zika virus exposure: a prospective cohort. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, vol. 221, n. 11, p. 1838-1845, 2020.

SON, S. H.; MORRISSON, F. J. The nature and impact of changes in home learning environment on development of language and academic skills in preschool children. **Developmental Psychology**, Richmond, vol. 46, n. 5, p. 1103-1118, 2010.

SORIANO-ARANDES, A. *et al.* Clinical outcomes of a Zika virus mother-child pair cohort in Spain. **Pathogens**, Basel, vol. 9, n. 5, p. 352, 2020.

SPITTLE, A. J. *et al.* A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. **Developmental Medicine and Child Neurology**, vol. 50, n. 4, p. 254–66, 2008.

SWEENEY, J. K.; SWANSON, M. W. Crianças de baixo peso ao nascer: cuidados neonatais e acompanhamento. In: UMPHRED, D.A. **Reabilitação neurológica**. 4. ed. Barueri: Manole, 2004, p. 213-71.

SZWARCWALD, C. L. *et al.* Correction of vital statistics based on a proactive search of deaths and live births: evidence from a study of the North and Northeast regions of Brazil. **Population Health Metrics**, London, vol. 12, n. 1, 2014.

TAKAHASI, E. H. M. *et al.* Gross motor function in children with congenital Zika syndrome. **Neuropediatrics**, Stuttgart, vol. 52, n.1, p. 34-43, 2021.

TANG, H. *et al.* Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell Stem Cell**, Cambridge, vol. 18, n. 5, p. 587-90, 2016.

TAPPE, D. *et al.* Acute Zika Virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, vol. 21, n. 5, p. 911-3, 2015.

TAU, G. Z.; PETERSON, B. S. Normal development of brain circuits. **Neuropsychopharmacology**, New York, vol. 35, n. 1, p. 147–168, 2010.

TECKLIN, J. S. **Fisioterapia pediátrica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

TENÓRIO, F. C. P. *et al.* Microcefalia associada ao vírus da Zika: uma avaliação do potencial evocado auditivo de tronco encefálico. **Distúrbios da Comunicação**. São Paulo, vol. 31, n. 2, p. 339-341, 2019.

TETRO, J. A. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? **Microbes and Infection**, Paris, vol. 18, n. 3, p. 167-168, 2016.

THÉZÉ, J. *et al.* Genomic epidemiology reconstructs the introduction and spread of Zika virus in Central America and Mexico. **Cell Host & Microbe**, Cambridge, vol. 23, n. 6, p. 855-64.e7, 2018.

TRIGUEIRO, S. A. *et al.* Correlation between cephalic circumference at birth and ocular alterations in patients with microcephaly potentially associated with Zika Virus infection. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, vol. 65, n. 6, p. 909-913, 2019.

UMPHRED, D. A. **Reabilitação neurológica**. 4. ed. Barueri: Manole, 2004, p. 475-505.

UNICEF. **Early childhood development: the key to a full and productive life**. 2015. Disponível em: <http://www.unicef.org/dprk/e.cd.pdf>. Acesso em: 03 maio 2017.

URBINA, S. **Fundamentos da testagem psicológica**. Porto Alegre, RS: Grupo A - Artmed, 2009.

VALDES, V. *et al.* Cognitive development of infants exposed to the Zika virus in Puerto Rico. **JAMA Network Open**, Chicago, vol. 2, n. 10, p. e1914061, 2019.

VALENTINI, N. C.; SACCANI, R. Escala Motora Infantil de Alberta: validação para uma população gaúcha. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, vol. 29, n. 2, p. 231-238, 2011.

VALLE, D. *et al.* Zika, dengue e chikungunya: desafios e questões. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, vol. 25, n. 2, p. 419-422, 2016.

VAN DER LINDEN, V. *et al.* Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth — Brazil. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, vol. 65, n. 47, p. 1343-1348, 2016a.

VAN DER LINDEN, V. *et al.* Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **British Medical Journal**, London, vol. 354, n. i3899, p. 1-8, 2016b.

VAN DER LINDEN, H. JR. *et al.* Epilepsy profile in infants with congenital Zika virus infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 379, n. 9, p. 891-892, 2018.

VAN DER LINDEN, V. *et al.* Association of severe hydrocephalus with congenital Zika syndrome. **JAMA Neurology**, Chicago, vol. 76, n. 2, p. 203-210, 2019.

VAN DER LINDEN, H. *et al.* Movement disorders in children with congenital Zika virus syndrome. **Brain & development**, Tokyo, S0387-7604(20)30181-9, 2020.

VASCONCELOS, P. F. C. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas? **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, vol. 6, n. 2, p. 9-10, 2015.

VASCONCELOS, P. F. C. A contribuição do Instituto Evandro Chagas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS**. Brasília, 2017.

VENTURA, C. V. *et al.* Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection. **Journal of the American Medical Association of Ophthalmology**, Chicago, vol. 134, n. 8, p. 912-918, 2016a.

VENTURA, C. V. *et al.* Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, vol. 79, n. 1, p. 1-3, 2016b.

VENTURA, P. A. *et al.* Early gross motor development among Brazilian children with microcephaly born right after Zika virus infection outbreak. **Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics**, Baltimore, vol. 41, n. 2, p. 134-140, 2020.

VIANNA, R. A. O. *et al.* Children born to mothers with rash during Zika virus epidemic in Brazil: first 18 months of life. **Journal of Tropical Pediatrics**. London, vol. 65, n. 6, p. 592-602, 2019.

VICTORA, C. G. *et al.* Microcephaly in Brazil – How to interpret reported numbers. **Lancet**, London, vol. 387, n. 10019, p. 621-5. 2016.

VILLAR, J. *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, London, vol. 384, n. 9946, p. 85768, 2014.

VINHAES, E. S. *et al.* Transient hearing loss in adults associated with Zika virus infection. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, vol. 64, n. 5, p. 675-7, 2017.

VON DER HAGEN, M. *et al.* Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. **Developmental Medicine and Child Neurology**, Oxford, vol. 56, n. 8, p. 732–741. 2014.

WALDORF, K. M. A. *et al.* Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain. **Nature Medicine**, New York, vol. 24, n. 3, p. 368–374, 2018.

WALKER, S. P. *et al.* Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. **The Lancet**, London, vol. 378, n. 9799, p. 1325-38, 2011.

WIWANITKIT, S.; WIWANITKIT, V. Afebrile, asymptomatic and non-thrombocytopenic Zika virus infection: Don't miss it! **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, Heidelberg, vol. 9, n. 5, p. 513, 2016.

WHEELER, A. C. *et al.* Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil. **PLoS One**, San Francisco, vol. 13, n. 7, p. e0201495, 2018.

WHEELER, A. C. *et al.* Developmental outcomes among young children with congenital Zika syndrome in Brazil. **JAMA Network Open**, Chicago, vol. 3, n. 5, p. e204096, 2020.

WHO - Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six. **Acta Paediatrica**, vol. 95, n. S450, p. 86-95, 2006.

WHO - World Health Organization. **The history of Zika vírus. 2016a.** Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/zika-virus/timeline/en/>. Acesso em: 18 nov. 2019.

WHO - World Health Organization. **Zika causality statement, 2016b.** Disponível em: <https://goo.gl/QTcFPS> . Acesso em: 18 nov. 2019.

WUSTHOFF, C.J. How to use: the neonatal neurological examination. **Archives of Disease in Childhood-Education and Practice**, London, vol. 98, n. 4, p. 148-153, 2013.

YADAV, S. *et al.* Zika virus: an emergence of a new arbovirus. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, India, vol. 10, n. 7, p. DM01-3, 2016.

YEPEZ, J.B. *et al.* Ophthalmic manifestations of congenital Zika syndrome in Colombia and Venezuela. **JAMA Ophthalmology**, Chicago, vol. 135, n. 5, p. 440-445, 2017.

YOUNGER, D. S. Epidemiology of Zika virus. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, vol. 34, n. 4, p.1049-1056, 2016.

YUN, S. *et al.* Complete genome sequences of three historically important, spatiotemporally distinct, and genetically divergent strains of Zika virus: MR-766, P6-740, and PRVABC-59. **Genome Announcements**, Washington, vol. 4, n. 4, p. e00800-16, 2016.

ZAGO, J. T. C. *et al.* Associação entre o desenvolvimento neuropsicomotor e fatores de risco biológico e ambientais em crianças na primeira infância. **Revista CEFAC**, Campinas, vol. 19, n. 3, p. 320-329, 2017.

ZAMMARCHI, L. *et al.* Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. **Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles, European Communicable Disease Bulletin, Saint-Maurice**, vol. 20, n. 23, p. pii: 21153, 2015.

ZANLUCA, C. *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, vol. 110, n. 4, p. 569-72, 2015.

ZARA, A. L. S. A. *et al.* Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, vol. 25, n. 2, p. 391-404, 2016.

ZDANSKA-BRINCKEN, M.; WOLANSKI, N. A graphic method for evaluation of motor development in infants. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, vol. 11, n. 2, p. 228-41, 1969.

ZEPPONE, S. C. *et al.* Monitoramento do desenvolvimento infantil realizado no Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, vol. 30, n. 4, p. 594-9, 2012.

ZIN, A. A. *et al.* Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital Zika virus infection. **JAMA Pediatrics**, Chicago, vol. 171, n. 1, p. 847-854, 2017.

ZOMIGNANI, A. P. *et al.* Desenvolvimento cerebral em recém-nascidos prematuros. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, vol. 27, n. 2, p. 198-203, 2009.

**7 ARTIGOS**

**7.1 ARTIGO 1**

























## 7.2 ARTIGO 2





































### 7.3 ARTIGO 3

























## 8 CONCLUSÕES

As conclusões desta tese são apresentadas de acordo com cada objetivo específico.

**Objetivo específico 1: Avaliar o desenvolvimento motor grosso em crianças expostas ao ZIKV sem microcefalia, aos 12 e 18 meses de vida, em comparação com bebês não expostos.**

Conclusão atingida através do Artigo 1.

→ Os resultados sobre o desenvolvimento motor grosso não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados. A maioria das crianças estava dentro do padrão do desenvolvimento esperado para sua idade cronológica. Um lactente em cada grupo (exposto ao ZIKV e controle) foi classificado com suspeita de atraso no desenvolvimento.

→ A escolaridade do pai no grupo do ZIKV foi mais baixa. Sabe-se que quanto maior o nível de escolaridade paterna, melhores podem ser as condições de emprego e renda familiar, e melhor serão a qualidade e a quantidade de estímulos adequados ao desenvolvimento. De fato, a escolaridade dos responsáveis mostra-se um fator de proteção. Pode-se dizer que é uma variável de impacto persistente no desenvolvimento da criança, influenciando o cuidado, a organização, melhores condições físicas, emocionais, e as oportunidades motoras disponibilizadas. O sujeito/cuidador é um ser social, influenciado pelo meio que vive, por isso, é de suma importância vigiar esse processo.

→ A ingestão de álcool pela mãe durante a gravidez foi maior no grupo controle. Apenas um estudo da nossa revisão trouxe informações de mães de bebês expostos ZIKV quanto ao álcool, considerado um agente teratogênico, isto é, uma substância que, quando presente na



vida embrionária ou fetal, pode ocasionar a restrição do crescimento intrauterino, descolamento de placenta, abortos espontâneo parto pré-termo baixo peso à nascença, e predispõe ao desenvolvimento e distúrbios do espectro da síndrome fetal alcoólica.

→ Uma diferença entre este estudo e outros que também utilizaram a AIMS é que este não encontrou anomalias no desenvolvimento. No entanto, sabe-se que a AIMS não é indicada para bebês pequenos, por não ser um teste sensível. O ideal seria que aqueles estudos tivessem aplicado os GMs.

**Objetivo específico 2: Avaliar o desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor de crianças sem microcefalia, nascidas de mães com infecção pelo ZIKV durante a gravidez, após 18 meses de vida.**

Conclusão atingida através do Artigo 2.

→ Não foram encontradas diferenças significativas no desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor de crianças não microcefálicas expostas ao ZIKV após 18 meses de vida, em comparação com crianças típicas pareadas por sexo e idade. Nenhuma criança, em qualquer um dos os grupos, teve pontuações cognitivas extremamente baixas ou limítrofes. Ambos os grupos estão principalmente na pontuação "Média". Esses resultados são tranquilizadores em relação ao desenvolvimento de crianças cujas mães foram infectadas durante a gravidez, mas é necessária uma investigação mais aprofundada das sequelas de longo prazo em bebês expostos ao ZIKV, como distúrbios de desenvolvimento de apresentação tardia.

→ Estudos semelhantes mostraram atraso no desenvolvimento em pelo menos um dos domínios da escala BSITD-III, inclusive uma pesquisa relatou correlação entre o escore

cognitivo com o PC de nascimento. Na amostra aqui considerada, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos aspectos sociodemográficos das mães e clínicas da criança (prematuridade, pequeno para idade gestacional, peso, PC, comprimento, Apgar, tipo de parto, trimestre do ZIKV, tabaco e álcool). Não havia mães adolescentes e a escolaridade foi equivalente ao Ensino Médio. Foi observado alto número de cesarianas, e a alta prevalência de PIG em ambos os grupos, embora não fizesse parte dos objetivos principais deste estudo, chamou a atenção, sendo mais alto no grupo exposto, mas não estatisticamente diferente do grupo de controle. O pequeno número pode ter influenciado esse resultado porque a prevalência de PIG foi de 3,8% para todos os nascidos vivos em Tangará da Serra, em 2016, mas uma pesquisa deste ano, composta por crianças microcefálicas e normocefálicas, mostra que elas eram PIG. Essa exposição pré-natal ao ZIKV pode causar restrição ao crescimento fetal; portanto, altas taxas de PIG podem ser notáveis nessas crianças.

→ Esta pesquisa evidenciou uma frequência menor de efeitos adversos em relação a outros estudos e não identificou diferença com o grupo controle. Não se pode excluir fatores ambientais positivos, incluindo nutrição, estimulação, cuidado e atenção das mães e família ou estabilidade social. Em média, os pais de ambos os grupos apresentaram boa escolaridade e renda familiar razoável para os padrões brasileiros. O desenvolvimento motor é determinado por uma série cumulativa de adaptações e interações entre os estímulos sensoriais e as restrições do indivíduo e de seu ambiente, mediante diferentes tarefas. Acredita-se que essas famílias tinham características protetoras, o que auxiliou nos resultados.

**Objetivo específico 3: Avaliar o desenvolvimento motor de crianças expostas ao ZIKV com microcefalia a partir do modelo biopsicossocial da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF).**

Conclusão atingida através do Artigo 3.

→ No terceiro artigo, foram descritas crianças com microcefalia por SCZ. Como, neste caso, a alteração de desenvolvimento dos bebês foi evidente, entende-se que a ação prática, além da avaliação, necessitaria orientações e capacitações das famílias das várias formas para estimular seus filhos (além do atendimento clínico já existente). Ficou evidente que a família que mais se integrou no tratamento, obteve melhores resultados. As instruções aos cuidadores devem preconizar as diversas maneiras de posicionar a criança, como carregá-la no colo, quais os brinquedos e tarefas apropriadas para a idade e como oportunizar *affordances* no ambiente. Ações como estas podem intensificar as trajetórias do desenvolvimento, junto à intervenção promovida por profissionais da saúde. Compreender as especificidades desse grupo reflete na qualidade de vida dos mesmos, pois, esses subsídios podem ser utilizados na implantação de programas interventivos.

→ Cabe destacar que este estudo apresentou algumas limitações como: (a) amostra pequena; (b) ausência de uma avaliação oftalmológica de retina, auditiva, além do teste da orelhinha; (c) apenas os testes de confirmação laboratorial da mãe e sem placa do teste de neutralização por redução de exposição dos lactentes, conseqüentemente sem exposição fetal comprovada; (d) considerando que AIMS é um teste de triagem que avalia apenas o desenvolvimento motor grosso, crianças expostas ao ZIKV durante a gravidez devem ser acompanhadas nos diversos aspectos do desenvolvimento, como cognitivas, linguagem e comportamento; (e) ausência de avaliação de força e goniometria para "Estrutura Corporal" e "Função Corporal"; (f) acompanhamento durante o processo de intervenção de oito meses.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese discutiu os resultados apresentados por três artigos científicos. O Artigo 1 – *Motor development in non-microcephalic infants born to mothers with zika virus infection during pregnancy* – englobou a avaliação do desenvolvimento motor grosso de bebês expostos ao ZIKV sem microcefalia, aos 12 a 18 meses de vida, em comparação com bebês não expostos a infecções congênicas. Esses resultados salientam a importância de que as crianças expostas ao ZIKV na gravidez devem ser continuamente avaliadas quanto a diferentes aspectos de seu desenvolvimento.

O Artigo 2 – *Neurodevelopment of non-microcephalic children, after 18 months of life, exposed prenatally to Zika virus* – realizou a avaliação do desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor, após 18 meses de vida, de crianças não microcefálicas nascidas de mães com infecção pelo ZIKV durante a gravidez. A avaliação mostrou que uma criança do grupo exposto apresentou baixo escore cognitivo, o mesmo ocorreu no grupo controle. Não houve diferenças estatísticas entre os dois grupos em relação ao desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor. Esta amostra, embora pequena, mostrou que uma proporção significativa de crianças não microcefálicas expostas no pré-natal ao ZIKV teve desenvolvimento normal. Um acompanhamento mais longo é necessário para observar se nenhum outro resultado adverso aparecerá no futuro.

O artigo 3 – *Motor development in children with congenital Zika Syndrome based on a biopsychosocial model: brief report* – avaliou as crianças nascidas com a Síndrome do Zika Congênita (CZS) de acordo com os componentes da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF). Com base nas diretrizes, o desenvolvimento de uma criança permaneceu inalterado; uma apresentou atraso no desenvolvimento; e outra progrediu em seu desenvolvimento. A criança que mais progrediu teve “Fatores Ambientais”

facilitadores, e aquela que apresentou atrasos no desenvolvimento teve “Fatores Ambientais” que atuaram como barreiras. Conclusão: Embora as crianças do estudo apresentassem deficiência motora severa, alterações no ambiente, a contribuição da família foram diferentes no cuidado dos filhos.

Conhecer o desenvolvimento do bebê (microcefálico e normocefálico), cuja mãe foi infectada com o ZIKV durante a gestação, foi o alvo da investigação deste estudo. Questões sociodemográficas dos pais e clínicas da criança, comparando com os desfechos no neurodesenvolvimento também foram analisadas. Os resultados conduzem a uma reflexão sobre a importância do olhar científico sobre a síndrome que, até 2015, era desconhecida por todos.

Muitas pesquisas foram aqui analisadas e discutidas. Esse compilado trouxe subsídios para poder avaliar e compreender as alterações da SCZ na fase inicial da vida. Tem-se a consciência de que os bebês microcefálicos são aqueles que necessitarão de acompanhamento multiprofissional por longo espaço de tempo. Quanto aos bebês não microcefálicos, porém, a identificação de atrasos e *déficits* são mais sutis e é preciso um olhar atento do profissional da saúde.

O desenvolvimento das crianças em questão é um processo complexo, de múltiplos fatores que interagem entre si: biológicos e ambientais; o que leva a colocar à frente avaliações validadas no processo de acompanhamento das crianças; o que leva a continuar pesquisando a temática por muitos anos; o que leva a trazer a família sempre junto das ações empreendidas; o que leva a propor pensamentos de políticas públicas, saneamento básico e educação. Que este estudo reforce ações e entendimentos às famílias envolvidas, a partir dessa epidemia ocorrida, no passado recente, no Brasil.

## APÊNDICES

### APÊNDICE I – QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO

#### Ficha de Identificação

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Número de identificação: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Local de nascimento: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_

#### Identificação Paterna

Raça: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Grau de instrução: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_

#### Identificação Materna

Raça: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Grau de instrução: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_

#### Ponto de Referência

Região: ( ) Norte ( ) Sul ( ) Leste ( ) Oeste ( ) Centro

#### Composição Familiar

Nome	Parentesco	Cor	Idade (anos)	Escolaridade (anos)	Profissão


Pais moram juntos: ( ) sim ( ) não

Renda Familiar mensal: \_\_\_\_\_

### Moradia

Própria	Alugada	Cedida	Alvenaria	Madeira	Térrea	Sobrado

### Recursos Básicos

Água	Luz	Esgoto

### Cômodos

Sala (quantas)	Quarto (quantos)	Cozinha (quantas)	Banheiro (quantos)

### **Rotina da criança**

Principal cuidador da criança: ( ) mãe ( ) pai ( ) avó ( ) outro: especifique

\_\_\_\_\_

### Dormitório

( ) Berço – cama da criança ( ) Berço - no quarto dos pais ( ) Colchão no chão

( ) Dorme com os pais ( ) Outro: especifique \_\_\_\_\_

Atividades: (grande parte do tempo):

Manhã: ( ) Deitado ( ) Sentado ( ) Engatinhando ( ) Pé ( ) Brincando

Tarde: ( ) Deitado ( ) Sentado ( ) Engatinhando ( ) Pé ( ) Brincando

Noite: ( ) Deitado ( ) Sentado ( ) Engatinhando ( ) Pé ( ) Brincando

Possui brinquedos adequados para idade

Sim	
Não	

Com quem passa a maior parte do tempo

	Pai	Mãe	Irmãos	Vizinho	Avós	Creche	Outros: especifique
Manhã							
Tarde							
Noite							



## APÊNDICE II – DADOS CLÍNICOS DO BEBÊ

Data da avaliação: \_\_\_\_\_

Número de identificação: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Raça do bebê: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Idade do bebê (meses): \_\_\_\_\_

### **Dados do Nascimento:**

Idade Gestacional (semanas): \_\_\_\_\_

Apgar: 1º minuto \_\_\_\_\_ 5º minuto \_\_\_\_\_

Sofrimento fetal: ( ) sim ( ) não

Peso ao nascer (g): \_\_\_\_\_

Perímetro Cefálico (cm): \_\_\_\_\_

Altura ao nascer (cm): \_\_\_\_\_

Gemelar: ( ) sim ( ) não

Condições do bebê ao nascimento: cor da pele \_\_\_\_\_

Tônus: \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_ rpm

Cianótico de extremidades e labial: ( )

Choro ao nascer: ( )

Ressuscitação: ( ) Sim ( ) Não

Aspiração: ( ) Sim ( ) Não

### **Antecedentes Pessoais Maternos**

#### História Gestacional

Pré- Natais: ( ) Sim ( ) Não Quantos \_\_\_\_\_

Ultra-sonografia: ( ) Sim ( ) Não Quantos \_\_\_\_\_

Alterações durante a gravidez:

Nenhuma	Pré – eclâmpsia	Eclâmpsia	Hipotireodismo	Diabetes
Infecção Urinária	Crises epiléticas	Aborto iminente	Hemorragias	Infecções
CMV (citomegalovírus)	Toxoplasmose	Zika Vírus	Rubéola	Sífilis
Herpes	Outros			

Uso de medicamentos, álcool, tabaco ou drogas? Quais? \_\_\_\_\_

#### História do parto

Duração do parto: \_\_\_\_\_ horas

Intercorrência durante tipo de parto: \_\_\_\_\_

Tipo de parto: \_\_\_\_\_

#### Dados de internação:

Necessitou ficar internado ao nascimento? ( ) sim ( ) não

Tempo de internação na Unidade de Tratamento Intenso (dias): \_\_\_\_\_

Tempo (dias) de ventilação mecânica na Unidade de Tratamento Intenso: \_\_\_\_\_

Recebeu sedação? ( ) sim ( ) não

Causa da sedação: \_\_\_\_\_

Necessidade de Oxigênio ( ) sim ( ) não Duração de oxigênio \_\_\_\_\_

Icterícia: (nível máximo de billirubina) \_\_\_\_\_mg%

Fototerapia: Dias \_\_\_\_\_

Convulsão neonatal: ( ) sim ( ) não

Utilizou medicação anticonvulsivante: ( ) sim ( ) não

#### Dados atuais do bebê:

Peso (atual): \_\_\_\_\_

Altura (atual): \_\_\_\_\_

Recebeu aleitamento materno exclusivo: ( ) sim ( ) não

Tempo de aleitamento materno: \_\_\_\_\_

Internações hospitalares anteriores: ( ) sim ( ) não

Medicamentos atuais: \_\_\_\_\_

**Tipo de alimentação/ quantidade/ frequência**

Leite materno ( ) Sim ( ) Não

Quanto ml/dia? ( ) 100 ( ) 200 ( ) 300 ( ) 400 ( ) 500

Por quanto tempo amamentou? \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

Leite vaca ( ) Sim ( ) Não

Quanto ml/dia? ( ) 100 ( ) 200 ( ) 300 ( ) 400 ( ) 500

Frutas ( ) Sim ( ) Não Que frutas? \_\_\_\_\_

Com que frequência? \_\_\_\_\_

Quantidade \_\_\_\_\_

Legumes ( ) Sim ( ) Não Que legumes? \_\_\_\_\_

Com que frequência? \_\_\_\_\_

Quantidade \_\_\_\_\_

Verduras ( ) Sim ( ) Não Que tipo? \_\_\_\_\_

Com que frequência? \_\_\_\_\_

Quantidade \_\_\_\_\_

### APÊNDICE III – ROTEIRO PARA A FILMAGEM DA AIMS

#### Condições do ambiente para realizar a filmagem

- 1) Uma câmera posicionada ao lado do examinador que está em frente ao recém-nascido;
- 2) Recém-nascido sobre o colchonete ou em cima da maca;
- 3) Retirar a roupa do recém-nascido e posicionar na postura supina;
- 4) A temperatura do ambiente deverá variar entre 30 a 34°, inclusive poderá utilizar o aquecedor para manter a temperatura;
- 5) Examinador deve se posicionar à frente do recém-nascido e estar atrás ou ao lado da câmera de filmagem sobre o tripé;
- 6) Os brinquedos devem estar próximos ao examinador;

#### Procedimentos:

- 1) Deve-se iniciar a filmagem em supino;
- 2) É importante que o examinador converse com o bebê para favorecer a relação entre eles;
- 3) Ofertar um brinquedo acima do corpo do bebê, na altura dos mamilos, para que o mesmo leve as mãos em direção à linha média, se realizará a flexão capital e se gira a cabeça para ambos os lados;
- 4) Ofertar o brinquedo na lateral e deixar o bebê sobre o colchonete para observar se o mesmo irá rolar para pegá-lo. Deverá observar a dissociação ou se realizará uma hiperextensão do tronco;
- 5) Aguardar em supino em torno de cinco a sete minutos;
- 6) Realizar o tracionar para sentado (deverá ser filmado em perfil) e de frente;
- 7) Ao tracionar para sentar deverá repetir por três vezes;
- 8) Sentar;
- 9) Colocar o bebê sentado com apoio em axilas ou tronco inferior;
- 10) Filmar nos planos frente e perfil para observar a coluna e postura de membros superiores;
- 11) Se o bebê ficar sentado sem apoio, não é necessário dar apoio;

- 12) Ofertar o brinquedo para analisar se o bebê retira o apoio das mãos e se acompanhará o brinquedo visualmente;
- 13) Deve ser ofertado na linha média, em seguida ofertar na lateral para haver transferência de peso e por fim, mais atrás com o propósito de rotação;
- 14) Avaliar a transição postural de sentado para prono, ou de sentado para quatro apoios (verificar a elevação da pelve da superfície de apoio);
- 15) Na postura em ortostáse, deve ser filmado de perfil e de frente, o apoio deve ser nas axilas ou na altura do peito;
- 16) Para observar a transição das posturas de sentado para quatro apoios para ortostáse, colocar brinquedos sobre uma cadeira;
- 17) Para analisar a andar de lado, deve-se colocar o brinquedo em uma das extremidades da cadeira para o bebê ir buscar;
- 18) Para verificar o bebê realizar o alcance do objeto com rotação da cintura escapular e pélvica, ofertar o brinquedo em ambos os lados e atrás do lactente na altura das escápulas;
- 19) Para analisar o semi ajoelhado e agachamento, colocar algum brinquedo abaixo da linha do quadril;
- 20) Observar se o bebê ficará em ortostáse sozinho sem apoio, de cócoras; transição de gatas para ortostáse sem apoio; se dará pelos menos cinco passos sozinho;
- 21) Colocar o bebê em supine e observar a resposta até ficar em ortostáse;
- 22) Permanecer nesta postura pelo menos de cinco a sete minutos;
- 23) Em prono
- 24) Verificar se o bebê rola de prono para supina;
- 25) Ofertar o brinquedo à frente do bebê para analisar elevação da cabeça, mobilidade em prono e alcance manual (acima da região dos olhos);
- 26) Trazer o brinquedo para a lateral e perceber se a criança rola e se realizará o pivoteio;
- 27) De gatas; observar se engatinha (presente ou ausente a dissociação)
- 28) De gatas, observar se fará alcance lateral (se fará rotação de cabeça, ombros e tronco);

Postura	Pontuação	Subtotal
Prono		
Supino		
Sentado		
De pé		
Escore Total		
% idade cronológica		
% idade corrigida		

**APÊNDICE IV – ROTEIRO DE AVALIAÇÃO DA AIMS**

Nome \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_

Responsável \_\_\_\_\_

Idade Cronológica \_\_\_\_\_

Idade Corrigida \_\_\_\_\_

		Subtotal
Prono		
Supino		
Sentado		
De pé		

Escore Total \_\_\_\_\_

Percentil \_\_\_\_\_

**APÊNDICE V – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO -****CASOS**

**Título do Projeto:** O desenvolvimento neuropsicomotor de bebês com exposição pré-natal ao Vírus Zika nos primeiros 24 meses de vida.

O bebê pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa, cujo objetivo é determinar o desenvolvimento motor, cognitivo e linguagem de bebês nascidos de mães que gestaram durante o período de transmissão continuada de Zika Vírus na cidade de Tangará da Serra. Esta pesquisa, está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); UNEMAT (Universidade Estadual de Mato Grosso) e apoio da Prefeitura de Tangará da Serra.

Se você concordar com a participação na pesquisa, o bebê será avaliado por um fisioterapeuta de acordo com a Escala Motora Infantil Alberta, Escala Bayley III e o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa. As avaliações constarão de observações do desenvolvimento motor, cognitivo e linguagem, onde o avaliador apenas observará e utilizará filmagens e câmera fotográfica para registrar os movimentos do bebê, e não serão realizadas interferências no movimento. Os pesquisadores se responsabilizam pela garantia de privacidade das imagens e fotografias do bebê no armazenamento dos dados de pesquisa. Caso você concorde, repetiremos estes exames com 24 meses de vida de seu bebê. Se houver alteração no desenvolvimento motor, cognitivo e linguagem, vamos encaminhar você e o bebê para realização de um acompanhamento específico. Os pais terão acesso aos resultados de cada avaliação, assim, serão esclarecidos sobre a importância de sua continuidade nos retornos possíveis, tendo liberdade de prosseguirem ou não nas avaliações.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, mas poderá haver algum desconforto com relação à entrevista realizada e à avaliação do bebê. A avaliação é feita com observação da movimentação espontânea, com pouco de manuseio por parte do examinador. A mãe ou o examinador poderão colocar o bebê nas posturas de barriga para baixo, para cima, sentado ou de pé com ou sem apoio, a fim de se observar a qualidade dos movimentos. Inicialmente, a criança pode estranhar o examinador, o local, ou mesmo o manuseio, através do choro, mas a mãe ou o responsável poderão acalantar seu filho a qualquer momento que ache necessário, assim como apresentar a ele um brinquedo ou a chupeta. Caso o bebê, ainda apresente desconforto, a avaliação será finalizada imediatamente. Se o bebê estiver doente, sonolenta ou irritada, a avaliação deverá ser adiada ou remarcada na mesma semana que o grupo estará no processo de avaliação com os demais bebês.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação são de que os bebês com diagnóstico de microcefalia serão acompanhados por fisioterapeutas cujas funções são investigar se existe algum atraso no desenvolvimento motor, cognitivo e linguagem e orientar a mãe quanto aos estímulos e posturas a que seu filho deverá ser estimulado. Além disso, estará sendo acompanhado por neuropediatrias que estarão prontos para qualquer intercorrência ou dúvida.

Rubrica do responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Página 1 de 2



A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar ou não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que a criança da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Dra Lavínia Schüler Faccini, pelo telefone (51) 33598008 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Nome do responsável

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

Rubrica do responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Página 2 de 2

## APÊNDICE VI – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES

**Título do Projeto:** O desenvolvimento neuropsicomotor de bebês com exposição pré-natal ao Vírus Zika nos primeiros 24 meses de vida.

O bebê pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa, cujo objetivo é determinar o desenvolvimento motor, cognitivo e linguagem de bebês nascidos de mães que gestaram durante o período de transmissão continuada de Zika Vírus na cidade de Tangará da Serra. A participação do bebê o qual você é responsável é para participar do projeto de pesquisa como grupo controle, ou seja, em um grupo de pacientes que não possui microcefalia e servirá para comparar os dados com outro grupo de bebês expostos ao Zika Vírus. Esta pesquisa, está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); UNEMAT (Universidade Estadual de Mato Grosso) e apoio da Prefeitura de Tangará da Serra.

Se você concordar com a participação na pesquisa, o bebê será avaliado por um fisioterapeuta de acordo com a Escala Motora Infantil Alberta, Escala Bayley III e o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa. As avaliações constarão de observações do desenvolvimento motor, cognitivo e linguagem, onde o avaliador apenas observará e utilizará filmagens e câmera fotográfica para registrar os movimentos do bebê, e não serão realizadas interferências no movimento. Os pesquisadores se responsabilizam pela garantia de privacidade das imagens e fotografias do bebê no armazenamento dos dados de pesquisa.

Caso você concorde, repetiremos estes exames com 24 meses de vida de seu bebê. Se houver alteração no desenvolvimento motor, cognitivo e linguagem, vamos encaminhar você e o bebê para realização de um acompanhamento específico. Os pais terão acesso aos resultados de cada avaliação, assim, serão esclarecidos sobre a importância de sua continuidade nos retornos possíveis, tendo liberdade de prosseguirem ou não nas avaliações.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, mas poderá haver algum desconforto com relação à entrevista realizada e à avaliação do bebê. A avaliação é feita com observação da movimentação espontânea, com pouco de manuseio por parte do examinador. A mãe ou o examinador poderão colocar o bebê nas posturas de barriga para baixo, para cima, sentado ou de pé com ou sem apoio, a fim de se observar a qualidade dos movimentos. Inicialmente, a criança pode estranhar o examinador, o local, ou mesmo o manuseio, através do choro, mas a mãe ou o responsável poderão acalantar seu filho a qualquer momento que ache necessário, assim como apresentar a ele um brinquedo ou a chupeta. Caso o bebê, ainda apresente desconforto, a avaliação será finalizada imediatamente. Se o bebê estiver doente, sonolenta ou irritada, a avaliação deverá ser adiada ou remarcada na mesma semana que o grupo estará no processo de avaliação com os demais bebês.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação são de que os bebês serão acompanhados por fisioterapeutas cujas funções são investigar se existe algum atraso no desenvolvimento motor, cognitivo e linguagem e orientar a mãe quanto aos estímulos e posturas a que seu filho deverá ser estimulado. Além disso, estará sendo acompanhado por neuropediatras que estarão prontos para qualquer intercorrência ou dúvida.

Rubrica do responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Página 1 de 2

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar ou não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após

a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que a criança da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Dra Lavínia Schüler Faccini, pelo telefone (51) 33598008 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h

Este Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Nome do responsável

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

Rubrica do responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Página 2 de 2

ANEXOS

ANEXO I – ALBERTA INFANT MOTOR SCALE (AIMS)

ALBERTA INFANT :  
MOTOR SCALE :  
*Record Booklet* :

Name \_\_\_\_\_ Date of Assessment 

Year	Month	Day
/	/	/

Identification Number \_\_\_\_\_ Date of Birth 

/	/	/
---	---	---

Examiner \_\_\_\_\_ Chronological Age 

/	/	/
---	---	---

Place of Assessment \_\_\_\_\_ Corrected Age 

/	/	/
---	---	---

	Previous Items Credited	Items Credited in Window	Subscale Score
Prone			
Supine			
Sit			
Stand			

Total Score 

--

 Percentile 

--



Comments/Recommendations

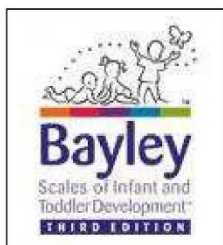
## ANEXO II – GRÁFICO DE PERCENTIL DA AIMS

## APPENDIX II

## Percentile Ranks by Age Grouping

Raw Score	Age in Months														
	≥ 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	1														
2	3														
3	14	1													
4	36	4	1												
5	64	12	2	1											
6	86	25	6	2											
7	97	43	12	5											
8	99	63	23	8	1										
9		80	37	14	2										
10		91	53	22	3										
11		97	69	31	5										
12		99	82	43	8	1									
13			91	55	12	2									
14			96	67	17	3									
15			98	77	24	4									
16			99	85	32	6	1								
17				91	41	10	2	1							
18				95	51	14	3	2							
19				97	60	19	5	3							
20				99	69	25	7	4	1						
21					77	32	9	5	2						
22					84	40	13	7	2						
23					89	48	17	9	3						
24					93	57	22	11	4						
25					96	65	27	15	5						
26					97	72	34	18	6						
27					99	79	41	22	7						
28					84	48	27	9							
29					89	55	32	11	1						
30					92	62	37	13	2						
31					95	69	43	16	3						
32					97	75	48	19	4						
33					98	81	54	22	5						
34					99	85	60	26	6						
35						89	66	29	8	1	1				
36						92	71	33	10	1	2				
37						94	76	38	13	2	2				
38						96	80	42	16	3	3				
39						97	84	46	19	4	4				
40						98	89	51	23	6	6				
41						99	90	56	27	8	8				
42							92	60	32	11	10				
43							94	64	37	14	12				
44							96	69	42	18	15	1	1		
45							97	73	47	23	19	2	2		
46							98	76	52	29	23	3	3		
47							98	80	58	35	27	5	4		
48							99	83	63	41	32	7	6		
49								86	68	48	38	11	9		
50								88	73	54	43	15	13		
51								90	77	61	48	21	18		
52								92	81	67	54	28	24	1	
53								94	84	73	60	36	30	2	
54								95	87	79	65	45	37	7	
55								96	90	83	70	54	45	17	
56								97	92	87	75	62	53	32	
57								98	94	90	79	70	61	52	
58									>98	>95	>93	>83	>77	>68	>71

**ANEXO III – BAYLEY SCALES OF INFANTS AND TODDLER DEVELOPMENT – 3<sup>rd</sup> EDITION**



**Formulário de Pontuação**

Número da Criança:

Nome da Criança: \_\_\_\_\_

Sexo:  M  F

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Nome do Examinador: \_\_\_\_\_

Motivo do encaminhamento: \_\_\_\_\_

**Sumário dos Escores**

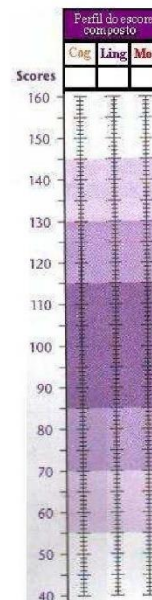
Subteste	Escore Total Bruto	Escore Balanceado	Escore Composto	Percentil	Intervalo de confiança (%)
<b>Cognitivo</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Usar Tabela A.5					
<b>Linguagem</b>					
Com. Receptiva	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Com. Expressiva	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Usar Tabelas A.4 e A.7					
<b>Motor</b>					
Motor Fino	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Motor Grosso	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Usar Tabelas A.4 e A.8					

**Calcular Idade e Início da Pontuação**

	Ano	Mês	Dia
Data do Teste	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Data do Nascimento	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Idade	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Idade em meses e dias	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Correção para Prematuridade	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Idade corrigida	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Início da Pontuação	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Idade	Ponto Inicial
16 dias – 1 mês 15 dias	<b>A</b>
1 mês 16 dias – 2 meses 15 dias	<b>B</b>
2 meses 16 dias – 3 meses 15 dias	<b>C</b>
3 meses 16 dias – 4 meses 15 dias	<b>D</b>
4 meses 16 dias – 5 meses 15 dias	<b>E</b>
5 meses 16 dias – 6 meses 15 dias	<b>F</b>
6 meses 16 dias – 8 meses 30 dias	<b>G</b>
9 meses 0 dias – 10 meses 30 dias	<b>H</b>
11 meses 0 dias – 13 meses 15 dias	<b>I</b>
13 meses 16 dias – 16 meses 15 dias	<b>J</b>
16 meses 16 dias – 19 meses 15 dias	<b>K</b>
19 meses 16 dias – 22 meses 15 dias	<b>L</b>
22 meses 16 dias – 25 meses 15 dias	<b>M</b>
25 meses 16 dias – 28 meses 15 dias	<b>N</b>
28 meses 16 dias – 32 meses 30 dias	<b>O</b>
33 meses 0 dias – 38 meses 30 dias	<b>P</b>
39 meses 0 dias – 42 meses 15 dias	<b>Q</b>

	Perfil de Escore Balanceado				
	Cog	CR	CE	MF	MG
19	*	*	*	*	*
18	*	*	*	*	*
17	*	*	*	*	*
16	*	*	*	*	*
15	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*
13	*	*	*	*	*
12	*	*	*	*	*
11	*	*	*	*	*
10	*	*	*	*	*
9	*	*	*	*	*
8	*	*	*	*	*
7	*	*	*	*	*
6	*	*	*	*	*
5	*	*	*	*	*
4	*	*	*	*	*
3	*	*	*	*	*
2	*	*	*	*	*
1	*	*	*	*	*



## ANEXO IV – GROSS MOTOR FUNCTION MEASURE – GMFM

### MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA GROSSA (GMFM) FOLHA DE PONTUAÇÃO (GMFM-88 e GMFM-66)\*

Nome da criança: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Data da avaliação:

Data de nascimento:

Idade cronológica  anos  meses

Nome do avaliador: \_\_\_\_\_

**Nível no GMFCS<sup>1</sup>**

I     II     III     IV     V

**Condições de teste (p. ex., local, vestuário, tempo, outras pessoas presentes):**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A GMFM é um instrumento de observação padronizado, elaborado e validado para medir mudança na função motora grossa que ocorre ao longo do tempo nas crianças com paralisia cerebral. O sistema de pontuação deve ser entendido como diretriz genérica. Entretanto, a maioria dos itens tem descrição específica para cada pontuação. É obrigatório que as diretrizes contidas no manual sejam usadas para pontuar cada item.

<b>SISTEMA DE PONTUAÇÃO*</b>	0 = não inicia
	1 = inicia
	2 = completa parcialmente
	3 = completa
	NT = não testado (usado na pontuação pelo GMAE)

**É importante diferenciar a verdadeira pontuação “0” (criança não inicia) dos itens que não são testados (NT), se você estiver interessado em usar o programa Estimador de Habilidade Motora Grossa GMFM-66**

O programa Estimador de Habilidade Motora Grossa 2 (GMAE-2) GMFM-66 está disponível para *download* no endereço [www.canchild.ca](http://www.canchild.ca) para aqueles que adquiriram o Manual da GMFM. A GMFM-66 é válida apenas para aplicação a crianças com paralisia cerebral.

#### Contato para Grupos de Pesquisa:

CanChild Centre For Childhood Disability Research, Institute for Applied Health Sciences, McMaster University  
1400 Main St. W., Room 408  
Hamilton, ON Canada L8S 1C7.  
E-mail: [canchild@mcmaster.ca](mailto:canchild@mcmaster.ca) - Website: [www.canchild.ca](http://www.canchild.ca).

<sup>1</sup> O nível GMFCS é uma medida da gravidade da função motora. Definições para o GMFCS (expandido e revisado) são encontradas em Palisano et al. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008; 50:744-50, e no programa Estimador de Habilidade Motora Grossa 2 (GMAE-2). Acesso: <http://motorgrowth.canchild.ca/en/GMFCS/resources/GMFCS-ER.pdf>.

(\*) Tradução para a Língua Portuguesa realizada por Luara Tomé Cyrillo e Maria Cristina dos Santos Galvão, fisioterapeutas da AACD – Associação de Assistência à Criança Deficiente, São Paulo, SP, Brasil.

## ANEXO V – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR DE BEBÊS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO VÍRUS ZIKA

**Pesquisador:** LAVINIA SCHULER FACCINI

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 71804517.2.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Ministério da Saúde

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.262.816

#### Apresentação do Projeto:

O objetivo deste estudo será realizar o seguimento do desenvolvimento neuropsicomotor de bebês expostos ao ZIKV (com e sem microcefalia) aos 12 e 24 meses de vida, comparados com não-expostos a infecções congênicas. Serão incluídos bebês nascidos no município de Tangará da Serra no ano de 2016. Os dados serão coletados através de entrevista com os pais e/ou responsáveis dos bebês e será realizada uma avaliação do desenvolvimento através da aplicação de escalas específicas para avaliação nos 12 e 24 meses de vida dos participantes incluídos. O questionário tem como propósito classificar o perfil socioeconômico familiar dos sujeitos e garantir uma homogeneização da amostra. Além disso, os pais e/ou responsáveis deverão preencher os dados clínicos do bebê. As datas para as avaliações serão estipuladas aos 12 e 24 meses de vida do bebê. Durante a pesquisa o bebê será avaliado pela Escala de Desenvolvimento do Comportamento da Criança, na faixa etária de até um ano de idade corrigida. Os bebês que se enquadrarem na faixa etária de recém-nascidos a 18 meses, serão avaliados pela Escala Motora Infantil Alberta. No terceiro momento, os bebês de 18 meses a 24 meses serão observados e avaliados pela escala GMFM. s avaliações constarão de observações do desenvolvimento neuropsicomotor, utilizando filmagens e câmera fotográfica.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br



UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.262.816

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO GERAL**

O objetivo dessa pesquisa será realizar o seguimento do desenvolvimento neuropsicomotor de bebês expostos ao zika vírus (com e sem microcefalia) aos 12 e 24 meses de vida, comparados com não-expostos a infecções congênitas.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Verificar a prevalência de problemas de desenvolvimento neuropsicomotor de bebês com exposição pré-natal ao vírus zika nascidos com ou sem microcefalia.
2. Acompanhar o desenvolvimento neuropsicomotor de bebês com exposição pré-natal ao vírus zika nascidas com ou sem microcefalia.
3. Verificar quais as implicações sociais e clínicas que possam advir dos resultados da avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor em pesquisas sobre cultura/desenvolvimento neuropsicomotor/saúde, como a indicação de direções que possam refletir em medidas sócio governamentais ou de possíveis avanços teóricos acrescentados à prática terapêutica clínica e à pesquisa.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Estão relacionados a realização dos testes que podem provocar reações na criança como: estranhar o examinador, o local ou mesmo o manuseio. No entanto a mãe ou o responsável poderão acalentar a criança a qualquer momento que achem necessário, assim como apresentar a ela um brinquedo ou a chupeta. Outro risco que pode ocorrer é com relação a quebra de confidencialidade dos dados.

**Benefícios:** os benefícios esperados são de que as crianças com diagnóstico de microcefalia serão acompanhadas por fisioterapeutas cujas funções são investigar se existe algum atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e orientar a mãe quanto aos estímulos e posturas a que seu filho deverá ser estimulado. Além disso, estará sendo acompanhado por neuropediatras que estarão prontos para qualquer intercorrência ou dúvida.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto apresentado é uma tese de doutorado do PPG em Saúde da Criança e do Adolescent, cujas hipóteses são que a exposição pré-natal ao vírus zika causa a piora na obtenção de independência nas áreas de autocuidado, função social e mobilidade, mesmo na ausência de microcefalia ao nascimento, e que a avaliação fisioterápica é um instrumento importante para

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.262.816

diagnóstico precoce de efeitos da infecção pré-natal ao vírus zika em bebês nascidos sem microcefalia. Critério de Inclusão: Todos os RNs nascidos no ano de 2016 serão inicialmente incluídos a partir das medições de perímetro cefálico ao nascimento. De acordo com as Declarações de Nascido Vivo registradas no SINASC, houve 1.324 nascidos vivos em 2016 de mães residentes em Tangará da Serra. As crianças foram classificadas conforme categorias de perímetro cefálico por idade gestacional e sexo, utilizando-se software do padrão InterGrowth. Após consentimento informado por escrito da mãe, serão incluídos: a. Todos os RNs com  $PC < -2$  escore Z (ou desvio padrão) para a idade gestacional ( $n=4$ ); b. Todos os RNs cujas mães tiveram infecção por zika vírus confirmada durante a gravidez por PCR e que nasceram com PC normal (45) c. 10% dos demais RNs, ou seja 123 dos 1236 RNs com  $PC \geq -1$  escore Z. Critérios de Exclusão: Serão excluídos bebês com microcefalia por causas genéticas, e os cujas mães ou responsáveis não concordarem em participar da pesquisa através do aceite e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Considerados como perdas os casos de: Será considerado para ambos os grupos como perdas, os que não preencherem totalmente os questionários ou não aceitarem fornecer seus dados e não comparecer à entrevista para obtenção de dados contemporâneos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta TCLE para casos e controles.

**Recomendações:**

Nada a recomendar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto no parecer 2.202.454 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 14/08/2017. Não apresenta novas pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLE de 14/08/2017 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7840 Fax: (51)3359-7840 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.262.816

Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_966457.pdf	14/08/2017 13:56:23		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoLais110817.pdf	14/08/2017 13:55:58	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoLais110817.doc	14/08/2017 13:54:25	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	GMFM6.doc	14/08/2017 13:50:56	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	GMFM5.doc	14/08/2017 13:50:38	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	GMFM4.doc	14/08/2017 13:50:20	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	GMFM3.doc	14/08/2017 13:50:04	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	GMFM2.doc	14/08/2017 13:49:13	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	GMFM1.doc	14/08/2017 13:48:38	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	grafico.doc	14/08/2017 13:47:41	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	alberta4.doc	14/08/2017 13:40:39	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	alberta3.doc	14/08/2017 13:40:20	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	alberta2.doc	14/08/2017 13:39:58	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	alberta1.doc	14/08/2017 13:39:37	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	batistamasculino.doc	14/08/2017	Lais Rodrigues	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.262.816

Outros	batistamasculino.doc	13:39:11	Gerzson	Aceito
Outros	Batistafeminino.doc	14/08/2017 13:38:45	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉcontroles.doc	14/08/2017 13:32:11	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉcasos.doc	14/08/2017 13:31:40	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	Parecer.doc	14/08/2017 13:30:48	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	termodecompromissoutilizacaodedados.pdf	25/07/2017 17:09:16	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	delegacoesdefuncao.pdf	25/07/2017 17:08:35	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	avaliacao.doc	25/07/2017 16:59:34	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	roteiroparafilmagem.doc	25/07/2017 16:53:23	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	Questionariodemografico.doc	25/07/2017 16:49:21	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Outros	dadosclinicos.doc	25/07/2017 16:47:49	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Orçamento	Orcamento.doc	25/07/2017 16:46:01	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	25/07/2017 16:38:56	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	25/07/2017 16:34:17	Lais Rodrigues Gerzson	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 06 de Setembro de 2017

Assinado por:  
**Marcia Mocellin Raymundo**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7840 Fax: (51)3359-7840 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

## ANEXO VI – APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIÊNCIAICA DO HCPA



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

### COMISSÃO CIÊNCIAICA

A Comissão Ciênciaica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 170389

**Data da Versão do Projeto:** 25/07/2017

**Pesquisadores:**

LAVINIA SCHULER

LAÍS RODRIGUES GERZSON

CARLA SKILHAN DE ALMEIDA

**Título:** O DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR DE BEBÊS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO VÍRUS ZIKA NOS PRIMEIROS 24 MESES DE VIDA

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 12 de setembro de 2017.

Prof. José Roberto Goldim  
Coordenador CEP/HCPA