

**Universidade Federal de Mato Grosso**  
**Instituto de Saúde Coletiva**

**Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças  
expostas à infecção congênita pelo vírus Zika**

**Anna Karolyne Kaimmi Lima e Souza Lopes**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva da  
Universidade Federal de Mato Grosso para  
obtenção do título de Mestre em Saúde  
Coletiva.**

**Orientadora: Profa. Dra. Ana Claudia Pereira  
Terças Trettel**

**Coorientadora: Profa. Dra. Amanda Cristina  
de Souza Andrade**

**Cuiabá- MT  
2019**

# **Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas à infecção congênita pelo vírus Zika**

**Anna Karolyne Kaimmi Lima e Souza Lopes**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva da  
Universidade Federal de Mato Grosso para  
obtenção do título de Mestre em Saúde  
Coletiva**

**Orientadora: Profa. Dra. Ana Claudia Pereira  
Terças Trettel**

**Coorientadora: Profa. Dra. Amanda Cristina  
de Souza Andrade**

**Cuiabá- MT  
2019**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
Avenida Fernando Corrêa da Costa, 2367 - Boa Esperança - Cep: 78060900 - CUIABÁ/MT  
Tel : (65) 3615-8884 - Email: secmsc@ufmt.br

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**TÍTULO: DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR DE CRIANÇAS EXPOSTAS À  
INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA**

**AUTORA: Mestranda ANNA KAROLYNE KAIMMI LIMA E SOUZA LOPES**

Dissertação defendida e aprovada em 03/07/2019

### Composição da banca examinadora

---

Presidente da Banca/Orientador(a): Doutora ANA CLAUDIA PEREIRA TERÇAS TRETTEL  
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso

Examinador(a) Interno(a)/ Doutora Ana Paula Muraro  
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso

Examinador(a) Externo(a)/ Doutor VAGNER FERREIRA DO NASCIMENTO  
Instituição: Universidade Estadual de Mato Grosso

Examinador(a) Suplente/: Doutora LIZIANE CRISTINA DE ALMEIDA ARRUDA  
Instituição: Universidade de Cuiabá

*Mariana Atanaka*

CUIABÁ, 03/07/2019.

Profa. Dra. Mariana Atanaka  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação  
em Saúde Coletiva / ISC / UFMT

## Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

L732d Lima e Souza Lopes, Anna Karolyne Kaimmi.  
Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças  
expostas à infecção congênita pelo vírus Zika :  
Desenvolvimento de crianças expostas ao zika vírus /  
anna karolyne kaimmi lima e souza lopes. -- 2019  
71 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Ana Claudia Pereira Terças Trettel.  
Co-orientadora: Amanda Cristina de Souza  
Andrade. Dissertação (mestrado) – Universidade  
Federal de Mato Grosso,  
Instituto de Saúde Coletiva, Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva, Cuiabá, 2019.  
Inclui bibliografia.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.

**Dedicatória**

*Ao Marcelo Augusto, passamos unidos pelo cordão umbilical à fase mais intensa de nossas vidas.*

*Ao Marcelo Lopes, companheiro de toda uma vida, por todo amor, apoio e paciência desde o início da caminhada acadêmica.*

## RESUMO

LOPES AKKLS. Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas à infecção congênita pelo vírus Zika [dissertação]. Cuiabá: Instituto de Saúde Coletiva da UFMT; 2019.

**Introdução** – O desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) é um processo multidimensional e tem como efeito tornar a criança capaz de responder às suas necessidades e às do meio ambiente. Qualquer fator que perturbe o desenvolvimento pode provocar com maior ou menor intensidade, transtornos desse processo. A comprovação da associação dos casos de microcefalia no Brasil com a infecção pelo vírus Zika (ZIKV), leva a necessidade de estudos sobre a repercussão no DNPM decorrentes do comprometimento do sistema nervoso central (SNC). **Objetivo** - Analisar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas à infecção congênita pelo vírus Zika atendidas no município de Cuiabá. **Métodos** - Estudo observacional, de corte transversal, com crianças que foram expostas ao vírus Zika durante a gestação. As crianças foram avaliadas entre maio e setembro de 2018, utilizando o teste de Denver II para triagem do desenvolvimento neuropsicomotor. As informações relacionadas à mãe, condições socioeconômicas da família, diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais foram obtidas por entrevistas com as mães e/ou pais das crianças. Os dados foram analisados com o pacote estatístico STATA versão 12. Foram realizadas análises descritivas e para verificar a associação entre as variáveis independentes e desempenho no teste de Denver II (variável dependente), utilizou-se o teste exato de Fisher ( $p < 0,05$ ). **Resultados** – O grupo foi composto por 30 crianças, à maioria com idade entre 12 e 24 meses (60%) e do sexo masculino (63%). Desse total 46,67% apresentaram alterações no DNPM, sendo os maiores atrasos nas áreas da linguagem (46,67%) e no aspecto motor fino (43,33%). O predomínio da infecção ocorreu no primeiro e no início do segundo trimestre de gestação. 70% das crianças tinham escore-Z do peso atual entre  $> -2$  e  $< 2$ , classificadas como adequadas; 40% apresentaram microcefalia ao nascimento e 46,67% após o 1º mês de vida. **Conclusões** - Crianças expostas à infecção congênita pelo ZIKV apresentaram atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, sendo que quanto mais precoce ocorrer à infecção na gestação, maiores serão os acometimentos para o SNC concomitantes ao DNPM. Os agravos tornam-se mais evidentes à medida que a criança se aproxima dos 24 meses de idade, quando não tiveram precocemente acompanhamento profissional para estímulo do desenvolvimento, e em extratos populacionais mais pobres e de baixa escolaridade. Ressalta-se a importância de políticas públicas que propiciem às crianças, o mais precoce possível, a intervenção de equipe multiprofissional especializada.

Palavras-chave: Gravidez; Zika Vírus; Transtornos do Neurodesenvolvimento.

## ABSTRACT

LOPES AKKLS. [Neuropsychomotor development of children exposed to congenital Zika virus infection] [Dissertation]. Cuiabá: Instituto de Saúde Coletiva da UFMT; 2019.

**Introduction** - Neuropsychomotor development (DNPM) is a multidimensional process and has the effect of making the child able to respond to their needs and to the environment. Any factor that disturbs the development can cause, to a greater or lesser degree, disorders of this process. The confirmation of the association of cases of microcephaly in Brazil with Zika virus infection (ZIKV) leads to the need for studies on the repercussion in DNPM due to central nervous system (CNS) impairment. **Objective** - to analyze the neuropsychomotor development of children exposed to congenital Zika virus infection in the city of Cuiabá. **Methods** - Cross-sectional observational study with children who were exposed to Zika virus during pregnancy. The children were evaluated between May and September 2018, using the Denver II test for screening for neuropsychomotor development. The information related to the mother, socioeconomic conditions of the family, prenatal, neonatal and postnatal diagnoses were obtained through interviews with the mothers and / or children's parents. Data were analyzed using the STATA version 12 statistical package. Descriptive analyzes were performed to verify the association between the independent variables and performance in the Denver II test (dependent variable). Fisher's exact test was used ( $p < 0, 05$ ). **Results** - The group consisted of 30 children, mostly aged between 12 and 24 months (60%) and males (63%). Of this total, 46.67% presented alterations in DNPM, with the greatest delays in the language areas (46.67%) and in the fine motor aspect (43.33%). The predominance of the infection occurred in the first and the second trimester of gestation. 70% of the children had z scores of the current weight between  $> -2$  and  $< 2$ , classified as adequate; 40% presented microcephaly at birth and 46.67% after the first month of life. **Conclusions:** Children exposed to ZIKV congenital infection presented delays in neuropsychomotor development, and the earlier an infection occurs during pregnancy, the greater will be the CNS concomitant to the DNPM. The illnesses become more evident as the child approaches the 24 months of age, when they did not have early professional accompaniment to stimulate the development, and in the poorest and poorly educated population extracts. It is important to emphasize the importance of public policies that allow children, as early as possible, the intervention of specialized multiprofessional team.

Keywords: Pregnancy; Zika Virus; Neurodevelopmental Disorders.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1 FATORES DE RISCO PARA ATRASOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR.....	12
1.2 O VÍRUS ZIKA: HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA.....	14
1.3 MICROCEFALIA E VÍRUS ZIKA .....	17
1.4 O DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR NORMAL .....	18
1.5 VÍRUS ZIKA E DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR .....	21
1.6 TESTE DE TRIAGEM DE DENVER II.....	25
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	27
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	28
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	28
3.2 ÁREA E LOCAL DE ESTUDO.....	28
3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	29
3.4 SELEÇÃO DA AMOSTRA .....	29
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	30
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	31
3.7 COLETA DE DADOS.....	31
3.7.1 Materiais utilizados na coleta de dados .....	32
3.8 VARIÁVEL DEPENDENTE .....	32
3.9 VARIÁVEIS INDEPENDENTES .....	34
3.9.1 Variáveis relacionadas à mãe e condições socioeconômicas .....	34
3.9.2 Variáveis relacionadas à criança .....	35
3.9.3 Variáveis relacionadas aos diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais .....	36
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	37
<b>4 RESULTADO E DISCUSSÃO</b> .....	38
4. 1 ARTIGO - Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas à infecção congenita pelo vírus Zika.....	38
<b>5. REFERÊNCIAS</b> .....	55
ANEXOS.....	63
Anexo 1 – Protocolo de Coleta de Dados .....	63
Anexo 2 – Protocolo de Avaliação – Teste de Denver II .....	67
Anexo 4 – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM.....	69

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Figura 1</b> – Desenvolvimento normal do cérebro humano.	19
<b>Figura 2</b> – Período de formação de órgãos e sistemas durante a gestação.	24
<b>Figura 3</b> – Fluxograma da seleção de casos.	30

### ARTIGO

<b>Figura 1</b> - Fluxograma da seleção de casos.	43
<b>Tabela 1</b> – Distribuição de frequências das variáveis relacionadas aos diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais de crianças expostas ao zika no período gestacional, Cuiabá - MT, 2018.	44
<b>Tabela 2</b> – Associação entre o Teste de Denver II e características sócio-demográficas da mãe e das crianças expostas ao zika no período gestacional, Cuiabá - MT, 2018.	45
<b>Tabela 3</b> – Associação entre o Teste de Denver II e características relacionadas à mãe e das crianças expostas ao zika no período gestacional, Cuiabá - MT, 2018.	46
<b>Tabela 4</b> - Associação entre Teste de Denver II e as características dos diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais das crianças expostas ao zika no período gestacional, Cuiabá- MT, 2018.	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BERA – *Brainstem Evoked Response Audiometry*

BHE – Barreira hematoencefálica

DNPM – Desenvolvimento Neuropsicomotor

DP – Desvio padrão

EOA – Exame de Emissão Otoacústica

HAB – Habitantes

HG – Hospital Geral

HUJM – Hospital Universitário Júlio Müller

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Intervalo de Confiança

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PE – Pernambuco

PC – Perímetro cefálico

RetCam – Equipamento Retinógrafo

RGE – Refluxo gastroesofágico

RTCA – Reflexo tônico cervical assimétrico

STORCH – Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes

SNC – Sistema Nervoso Central

SZC – Síndrome da Zika Congênita

SE – Semana Epidemiológica

TTDD II – Teste de Triagem de Denver II

ZIKV – vírus Zika

# 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) é um processo multidimensional e integral, tem como efeito tornar a criança capaz de responder às suas necessidades e às do meio ambiente; engloba o crescimento físico, aquisições relacionadas à cognição, linguagem, habilidades motoras grossas e finas, função sensorial, desenvolvimento sócioemocional, comportamental e principalmente maturação neurológica (SOUZA e VERISSÍMO, 2015; SILVA et., 2015;).

A maturação neurológica compreende um processo complexo, ocorre principalmente nos primeiros anos de vida ou primeira infância, entre 29 dias a 2 anos, e é considerada a melhor fase para estímulo do desenvolvimento. O bom desempenho nessa etapa resulta-se da interação entre fatores intrínsecos e extrínsecos à criança, o que torna o desenvolvimento de cada ser único e individual. Quando esses fatores atuam de forma negativa sobre a maturação neurológica, possibilitam o aumento de danos no DNPM e/ou capacidade funcional e passam a ser considerados como fatores de riscos para o desenvolvimento infantil (SILVA et al., 2015; RIBEIRO et al., 2014; ZAGO et al., 2017).

Entre os fatores de risco intrínsecos, destacam-se as infecções congênicas que alteram o bom funcionamento do sistema nervoso central (SNC), podendo afetar aspectos como a neurogênese, o crescimento dendrítico e axonal, a sinapse e a mielinização. Nesse contexto, insere-se o vírus Zika (ZIKV), flavivírus da família Flaviviridae, descoberto no continente africano, em 20 de abril de 1947, sendo um patógeno infeccioso altamente teratogênico (capacidade de produzir malformações congênicas) e neurotrópico (predileção a neurônios) (BRASIL, 2016a; OLIVEIRA e VASCONCELOS, 2016; ZAGO et al., 2017).

No ano de 2015 o ZIKV foi associado a grave infecção congênita com consequências diretas para o SNC. Os acometimentos característicos como microcefalia grave, córtex cerebrais finos, calcificações subcorticais, cicatriz macular e pigmentação focal da retina, deram origem a Síndrome da Zika Congênita (SZC) (MOORE et al., 2017). Desde então, foi considerado inicialmente pelo Ministério da Saúde (MS) e sequencialmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma emergência de saúde pública internacional (BRASIL, 2017a).

Na recém-conhecida infecção congênita pelo ZIKV, foi associado concomitante aos danos do SNC diversos sinais clínicos que comprometem o DNPM, como hipertonia, contraturas de início precoce, persistência de reflexos primitivos, consequências para visão e

audição, convulsões, hiperexcitabilidade, disfagia, crescimento intrauterino inferior ao esperado, baixo peso ao nascer, entre outros. Os resultados dos estudos ainda incluem desaceleração do crescimento do perímetro cefálico pós-natal (VAN DER LINDEN et al., 2016; BESNARD et al., 2017; MOORE et al., 2017).

Sabe-se até o momento que o atraso no DNPM das crianças irá depender do grau de lesão do SNC e em que período da idade gestacional ocorreu à infecção pelo ZIKV, quanto mais precoce maior o número de alterações cerebrais (MLAKAR et al., 2016; CABRAL et al., 2017). A literatura também relata que quando mais antecipado ocorrer às medidas de diagnóstico e intervenção, menores serão os impactos ao desenvolvimento e vida futura das crianças (EICKAMNN et al., 2016; BESNARD et al., 2017).

A gravidade da infecção congênita pelo vírus Zika e suas repercussões na infância, foram demonstradas ao mundo, pela primeira vez, no Brasil. Os acometimentos para o SNC e DNPM alcançaram grandes proporções, assim como a dificuldade no diagnóstico precoce e inserção das crianças acometidas nos tratamentos adequados, revelando a carência mundial de informações sobre o assunto. Esse cenário demonstra real necessidade de estudos sobre o DNPM dessas crianças e análises sobre a repercussão que a infecção congênita provocará ao seu desenvolvimento (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017a; FLOR et al., 2017).

Para abordar essa lacuna importante do conhecimento, este estudo, propôs avaliar o DNPM, entre as idades de 0 a 3 anos (etapa mais importante do desenvolvimento infantil), nascidas de mães com diagnóstico confirmado ou provável de ZIKV no período pré-natal.

## 1.1 FATORES DE RISCO PARA ATRASOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

O desenvolvimento infantil não resulta apenas do funcionamento do SNC e sistemas orgânicos, mas de fatores intrínsecos e extrínsecos à criança, que podem provocar com maior ou menor intensidade transtornos nesse processo, dependendo dos níveis de resolutividade alcançados, considerados então como riscos ao DNPM. Essa pluralidade de fatores se expressa nas vivências e nos comportamentos, nos modos como agem, reagem e interagem

com objetos, pessoas, situações e ambientes (SILVA et al., 2015; BRASIL, 2016b; ZAGO et al., 2017).

Para o processo de desenvolvimento alcançar todo seu potencial genético, necessitará da interação harmoniosa de todos os fatores, com respostas prévias a possíveis riscos. Entre os fatores intrínsecos estão os riscos assistenciais e os biológicos, sendo esse considerado eventos pré, peri e pós-natais. Os fatores extrínsecos compreendem os riscos relacionados às condições ambientais, sociais e culturais, que se encontra à criança (BRASIL, 2013; SILVA et al., 2015; BRASIL, 2016b; ZAGO et al., 2017).

Do ponto de vista da epidemiologia, conforme o modelo analítico dos determinantes sociais de saúde de MOSLEY e CHEN (1984), os fatores de risco descritos podem ser agrupados em determinantes proximais, intermediários e distais que se inter-relacionam e alteram o desfecho no DNPM de crianças expostas à infecção congênita pelo vírus Zika (BRASIL, 2013; BRASIL, 2016b).

Assim, entre os determinantes proximais estão os fatores intrínsecos de risco biológico, com ação direta ao SNC, como as complicações na gravidez e no parto, a exemplo da infecção congênita pelo ZIKV, anomalias congênitas complexas, asfixia, baixo peso ao nascer, prematuridade, exame geral e neurológico anormal ao nascimento (BRASIL, 2013; RIBEIRO et al., 2014; SILVA et al., 2015; BRASIL, 2016b; ZAGO et al., 2017).

Entre os determinantes intermediários, encontram-se igualmente os fatores intrínsecos, mas de riscos assistenciais, como pré-natal incompleto, terapias nutricionais, internação em unidade de terapia intensiva com uso prolongado de oxigênio e ventilação mecânica por mais de 7 dias, ressuscitação, cirurgias, uso de medicações, idade gestacional do diagnóstico da infecção; intervenção através de orientação de estímulo ao DNPM, atendimento e acompanhamento específico na rede de saúde assistencial (BRASIL, 2013; RIBEIRO et al., 2014; ZAGO et al., 2017).

Entre os determinantes distais encontram-se os fatores extrínsecos de risco ambiental/social: idade, etnia/cor materna, número de filhos, nível socioeconômico, renda familiar, recebimento de bolsa família e auxílio benefício, escolaridade materna, estado civil materno e presença de companheiro (BRASIL, 2013; ZAGO et al., 2017).

Historicamente, os estudos têm colocado os riscos biológicos de determinantes proximais como elemento principal nos atrasos da população infantil, isso é verdadeiro caso a criança seja gravemente comprometida por todos os fatores (LIMA e LIMA, 2012; BRASIL, 2013; RIBEIRO et al., 2014; SILVA et al., 2015; ZAGO et al., 2017).

Desde que houve associação dos casos de microcefalia com a infecção congênita pelo ZIKV, passou-se a considerar essa condição como importante fator de risco biológico de determinantes proximais, mas também agregados a diversos determinantes intermediários e distais, para atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças, devido aos graves acometimentos ao SNC (BRASIL, 2015; BRASIL, 2017a).

## 1.2 O VÍRUS ZIKA: HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Desde 1947 no primeiro isolamento do vírus Zika na África, passando por 1952 nos primeiros relatos de infecção em indivíduos, posteriormente nos anos de 1960 em que o ZIKV foi detectado na Ásia e isolado o mosquito *Aedes aegypti*, os casos em humanos eram raros, esporádicos e sem gravidade, não existiam surtos de infecções pelo vírus Zika registrados, apenas 14 casos foram de fato confirmados. Perante esse padrão de ocorrência pouca importância era dada a essa arbovirose, os estudos das infecções baseavam-se principalmente em exames sorológicos, raros casos, com isolamento do vírus (MLAKAR et al., 2016; OLIVEIRA e VASCONCELOS, 2016).

O primeiro surto do ZIKV ocorreu no ano de 2007, em Yap, uma pequena ilha do Pacífico Ocidental, houve aumento alarmante no número de paciente com manchas no corpo, olhos vermelhos e dores nas articulações. Com base em teste sorológico, pesquisadores confirmaram que estava ocorrendo algo novo: 49 casos confirmados e 59 prováveis num período de quatro meses; estima-se que 73% da população da ilha foi infectada ao longo de três anos (BASARAB et al., 2016).

Em 2013, seis anos depois do primeiro surto ocorrido, na mesma região do oceano pacífico, a cerca de 8.000 quilômetros a sudeste de Yap, apareceu na Polinésia Francesa o segundo surto, onde a situação evoluiu para uma epidemia com cerca de 19.000 casos suspeitos e 284 casos confirmados de infecção pelo ZIKV, mais de 10% da população do território, buscou tratamento (CAO-LORMEAU et al., 2014).

O terceiro surto de ZIKV ocorreu em 2014, em que os casos da doença foram reportados na Ilha de Páscoa, território chileno no Oceano Pacífico, provavelmente relacionado com o surto da Micronésia e Polinésia Francesa. Dessa forma, confirmou-se a

circulação e a transmissão do ZIKV fora dos continentes africano e asiático, e dentro de um país das Américas (NUNES et al., 2016).

Em 29 de abril de 2015, foi detectada pela primeira vez a circulação desse vírus no Brasil, a infecção tomou proporções nunca antes conhecidas. Acredita-se que chegou durante a Copa do Mundo de 2014, resultado do intenso fluxo turístico oriundo de regiões endêmicas. No início de 2015, a Bahia e Rio Grande do Norte foram os primeiros estados brasileiros a registrar casos de infecção por ZIKV. Porém, em nota técnica, o Governo do Estado do Rio de Janeiro também confirmou casos dessa arbovirose na mesma época (até 31 de maio de 2015) nas cidades de Sumaré (SP) e Rio de Janeiro (RJ) (LIMA-CAMARA, 2016; NUNES et al., 2016).

Nos primeiros boletins epidemiológicos de 2016, eram apontados 91.387 casos prováveis da infecção por ZIKV no Brasil. A análise da taxa de incidência em todo país era de 44,7 para cada 100 mil habitantes (hab.). Com relação às gestantes, até o dia 2 de abril de 2016, havia registros de 7.584 casos suspeitos da doença no Brasil, sendo que 2.844 foram confirmados. Além disso, três óbitos por infecção pelo vírus Zika também foram confirmados laboratorialmente, um em São Luís/MA, um em Benevides/PA e outro em Serrinha/RN. No último boletim do ano de 2016 o número de casos prováveis de ZIKV em todo Brasil já era de 216.207 (BRASIL, 2016).

Em fevereiro de 2017, segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a OMS, haviam relatos de 48 países e territórios das Américas com confirmação de transmissão autóctone vetorial da doença pelo vírus Zika, e casos transmitidos por via sexual notificados em cinco países. A América do Sul se destacava como a região mais afetada de todas as Américas, com média mensal de 6.601 casos suspeitos e confirmados, dos quais 6.164 foram notificados no Brasil. Até a última semana de 2017 havia 17.321 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no Brasil, dois óbitos confirmados, um no estado de São Paulo e outro em Rondônia (OPAS/OMS, 2017; BRASIL, 2017).

No ano de 2018, mês de março, no Brasil eram notificados 705 casos prováveis de infecção pelo vírus Zika com 117 casos confirmados e taxa de incidência de 0,3 casos/100 mil hab. A análise da taxa de incidência segundo as regiões geográficas, mostrou que o centro-oeste e norte apresentavam os maiores níveis: 1,2 casos/100 mil hab. e 0,7 casos/100 mil hab. respectivamente. Em relação às gestantes, foram registrados 179 casos prováveis, sendo 22 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial (BRASIL, 2018).

Até março de 2019 no Brasil, foram registrados 2.344 casos prováveis de Zika, com incidência de 1,1 caso/100 mil hab, sendo que a região Norte apresenta a maior taxa de

incidência: 5,1 casos/100 mil hab. Com relação às gestantes, foram registrados 396 casos prováveis, sendo 59 casos confirmados. Nesse ano, não foram registrados óbitos por ZIKV até o momento (BRASIL, 2019).

No estado de Mato Grosso (MT), as primeiras descrições referentes ao ano de 2015 indicaram 6.568 casos suspeito de infecção pelo ZIKV, sendo que os maiores notificantes foram Várzea Grande com 1.661 suspeitas e Cáceres com 1.578. Em janeiro de 2016, houve tendência de aumento nas notificações, foram registrados 1.853 casos suspeitos de febre pelo vírus Zika no estado, sendo que os maiores notificantes eram Várzea Grande com 349 casos suspeitos e Matupá com 169. As últimas notificações em dezembro de 2016 relataram 24.563 casos nesse ano e a incidência acumulada foi de 752 casos por 100 mil hab, apenas 13 municípios não relataram casos de Febre pelo vírus Zika, sendo: Glória d'Oeste, Gaúcha do Norte, Santo Afonso, Canabrava do Norte, Santa Cruz do Xingu, Santa Terezinha, São José do Xingu, Vila Rica, Ponte Branca, Castanheira, Cotriguaçu, Vale de São Domingos e União do Sul (SES/MT, 2016a; SES/MT, 2016b, SES/MT, 2016c).

No ano de 2017 houve 90% de redução nas notificações da infecção por ZIKV, o total foi de 2.515 casos e incidência acumulada de 76 casos por 100.000 hab. Observou-se que havia 82 municípios mato-grossenses sem ocorrência da infecção por ZIKV, e que as notificações semanais também estavam bem abaixo em comparação ao mesmo período de 2016. Não houve confirmação de óbitos por vírus Zika em Mato Grosso nos anos de 2016 e 2017, porém ocorreu um caso sobre investigação no município de Várzea Grande (SES/MT, 2017).

Em 2018, manteve-se tendência a redução. Conforme os últimos informes epidemiológicos daquele ano, eram registrados 209 casos notificados de infecção por ZIKV, com taxa de incidência de 6 casos/100 mil hab. dentre os municípios. Várzea Grande obteve o primeiro lugar das notificações, com 67 casos e incidência de 25 casos/100 mil hab. Nesse período, não houve óbitos confirmados ou sob investigação por ZIKV, no estado de Mato Grosso (SES/MT, 2017; SES/MT, 2018).

Desde a primeira grande epidemia de Zika vírus, dos 70 países que já notificaram a infecção, apenas o Brasil e Polinésia Francesa relataram constantes aparecimentos de casos novos de microcefalia e outras malformações neonatais (WHO, 2016; BESNARD et al., 2017; COELHO e CROVELLA, 2017; SAKKAS, 2018).

### 1.3 MICROCEFALIA E VÍRUS ZIKA

A microcefalia é caracterizada por um perímetro cefálico (PC) inferior ao esperado para idade e sexo e, dependendo de sua etiologia, pode ser associado a malformações estruturais do cérebro ou ser secundária a causas diversas (WHO 2014; NUNES et al., 2016). Segundo a OMS é uma malformação congênita de etiologia complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, identificada através da medição do perímetro cefálico. Pode ser classificada conforme o tempo do seu início em congênita, quando já está presente ao nascimento ou microcefalia pós-natal, quando ocorre falha de crescimento normal do perímetro cefálico após o nascimento, sendo assim, o cérebro é normal até o nascimento (NUNES et al., 2016).

A microcefalia relacionada à infecção congênita pelo vírus Zika foi suspeita pela primeira vez pelas médicas neuropediatras, Ana van der Linden e Vanessa van der Linden, respectivamente mãe e filha, que atenderam num intervalo de 24 horas, doze casos de microcefalia no Hospital Barão de Lucena em Recife, Pernambuco (PE), e as mães tinham apresentado manchas vermelhas pelo corpo durante a gravidez (MICROCEPHALY EPIDEMIC RESEARCH GROUP, 2016; VAN DER LINDEN et al., 2016; BRASIL, 2017a).

O Professor Kleber Luz da Universidade Federal do Rio Grande do Norte em conjunto com as neuropediatras supracitadas imediatamente organizaram uma rede de comunicação via aplicativo de mensagem instantânea, conferindo mais agilidade ao processo. A primeira ligação entre Zika e microcefalia foi comprovada pela médica Adriana Melo, em novembro de 2015, onde com a devida autorização de duas gestantes e apoio da Secretaria Municipal de Saúde de Campina Grande, ela coletou amostras de fetos, encaminhou para análise na Fundação Oswaldo Cruz, do Rio de Janeiro. Poucos dias depois, veio à confirmação da contaminação por Zika vírus nos bebês (BRASIL, 2017a).

A relação tornou-se ainda mais consistente após novembro de 2015, visto que estudos laboratoriais identificaram o vírus no fluido amniótico, na placenta e no cérebro de recém-nascidos, indicando que o ZIKV apresenta um neurotropismo pelo cérebro em desenvolvimento. O nexos causal, também foi evidenciado através do Instituto Evandro Chagas, do MS, que detectou o ZIKV, em fragmentos de víscera de um recém-nascido que evoluiu a óbito logo após o nascimento. Em seguida, foi reportada a ocorrência do vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR) de 12 crianças que nasceram com microcefalia grave,

ressaltando que todos os outros exames para agentes infecciosos foram negativos (BOTELHO et al., 2016; OLIVEIRA e VASCONSCÉLOS, 2016; BESNARD et al., 2017).

No início do surto no Brasil, o MS adotou a medida do perímetro cefálico menor que 33 cm para caracterizar microcefalia em crianças que nasciam após 37 semanas de gestação. A partir dessa triagem, muitos dos diagnósticos realizados foram descartados, por isso o MS passou adotar, em dezembro de 2015, o parâmetro de perímetro cefálico igual ou menor que 32 centímetros (ABREU et al., 2016).

Em março de 2016, novamente houve mudanças, segundo a OMS, passa ser considerado portador de microcefalia, o recém-nascido com menos de 37 semanas, apresentando medida menor que menos dois (-2) desvios-padrões abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional; e recém-nascido com mais de 37 semanas, apresentando medidas do perímetro cefálico menor ou igual a 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos, também equivalente a menor que -2 desvios-padrões para a idade e sexo (ABREU et al., 2016; SÁ et al., 2016).

A única ocorrência dessa malformação, não significa que ocorram alterações motoras ou mentais, pode ocorrer de crianças com perímetro cefálico abaixo de a média ser cognitivamente normais, quando a microcefalia é de origem familiar, isto é, proveniente de etiologia genética (NUNES et al., 2016). Porém, 90% dos casos dos casos de microcefalia são acompanhados de alterações motoras e cognitivas importantes, que variam de acordo com o grau de acometimento. Em geral, ocorre atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, paralisia cerebral, epilepsia, dificuldade de deglutição, anomalias dos sistemas visual e auditivo, além de distúrbio do comportamento (EICKMANN et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016; COELHO E CROVELLA, 2017; PEREIRA et al., 2017; SATTERFIELD-NASH et al., 2017; LOWE et al., 2018).

#### 1.4 O DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR NORMAL

O desenvolvimento neurológico não acontece de maneira arbitrária, mas de acordo com um plano contido no potencial genético, através de etapas previsíveis e pré-determinadas, seguindo um sentido céfalo-caudal ou proximal-distal (BRASIL, 2016b).



corporal. Há também reflexos inatos que perduram para sempre como reflexos profundos e cutâneos abdominais (BRASIL, 2013; OLSON, 2014; BRASIL, 2015).

A primeira infância inicia-se no vigésimo nono dia de vida ao segundo ano, e para fins didáticos, as aquisições de habilidades são divididas por trimestres. No primeiro trimestre o bebê segue objeto na linha média, reage a sons, fixa o olhar no rosto da mãe, reconhecem expressões faciais, diferenciam padrões, cores e consoantes; a postura é caracterizada por flexão, colocando a criança numa posição que dificulta seus movimentos; a postura fletida decresce gradualmente, e posteriormente o bebê desenvolve uma das mais importantes habilidades: na posição prona levanta e gira a cabeça de um lado para o outro, esse é o primeiro movimento ativo da criança contra a gravidade. O lactente depende do ambiente para satisfazer suas necessidades e experimenta longos períodos de choro, até três horas por dia (OLSON, 2014).

Ao final do primeiro trimestre, o esquema corporal melhora, conforme ele brinca com as mãos dá estímulo sensorial aos pés e explora seu corpo na preparação de atividades posteriores. O córtex encontra-se parcialmente mielinizado, e as alterações fisiológicas permitem o estabelecimento de uma rotina alimentar e ciclos de sono-vigília, os episódios de choro diminuem para uma hora ou menos; as interações sociais que ocorrem com os pais, estímulos visuais, táteis, auditivos e olfativos, formam o alicerce do desenvolvimento cognitivo e emocional (FEIGELMAN, 2014a).

No segundo trimestre, o bebê rola sobre o próprio corpo, responde ao chamado, emite sons, segura objetos e sustenta a cabeça mantendo alinhada em relação ao corpo, assim, move-se na superfície de apoio pela posição de ponte ou por rastejamento, senta-se com apoio, levanta-se com as mãos e com os joelhos e fica em pé com apoio. O ambiente de apoio e estímulos oferecem oportunidades de explorar o corpo, admirando intencionalmente suas mãos, tocando a orelhas e bochechas, aprendem e vencer a gravidade evidenciada pelo aumento de posturas elevadas e verticais, ao final desse trimestre senta-se sozinho de forma independente e empurra as mãos e joelhos (BRASIL, 2016b).

Durante o terceiro trimestre, isto é, entre o sétimo e nono mês, duplicam-se sílabas, transfere os objetos de uma mão para outra, senta-se sem apoio, o movimento da posição sentada para quadrúpede é adquirido, o bebê envolve-se num comportamento de balanceio, que fornece intensos estímulos para as extremidades superiores, inferiores e aparelho vestibular, o que requer grande controle da musculatura do quadril. O marco principal do desenvolvimento cognitivo nessa fase é a aquisição da constância, ou seja, compreensão de que o objeto ou ser continua existindo mesmo que não sendo visto (FEIGELMAN, 2014a).

Ao final do terceiro trimestre, a criança direciona seus esforços movendo-se da posição ajoelhada para em pé com apoio, inicialmente uma posição mais fletida e instável do quadril, não tendo habilidade para voltar e sentar-se; após os quadris serão tracionados para frente, na linha do ombro, ocorre à transferência de peso de um lado para o outro, seguindo da posição ortostática mais estável segurando à mobília. O lactente vivencia um crescimento físico extraordinário, começa a subir degraus baixos, aproveitando-se da maior mobilidade para explorar o ambiente e adquirir novas habilidades (BRASIL, 2016b).

Iniciando o quarto trimestre a criança imita gestos, faz movimento de pinça, produz uma conversação incompreensível, com muitas sílabas. O engatinhar plantígrado, isto é, engatinhar com braços e pernas estendidas é o próximo passo para elevação do tronco contra a força da gravidade. Ao levantar dão os primeiros passos sozinhos na direção lateral segurando em móveis, em pé adquirem a habilidade de recuar e sentar-se, em seguida são vistos os primeiros passos para frente com as mãos sendo seguradas, progredindo para locomoção com apenas umas das mãos para apoio. Com encorajamento, soltam-se e dão passos sozinhos (FEIGELMAN, 2014b).

Ao final do quarto trimestre, a criança consegue carregar brinquedos mais facilmente enquanto anda, consegue abaixar-se para pegar um brinquedo sem apoio externo e pode tentar levantar na ponta do pé para alcançar um objeto enquanto anda, a locomoção torna-se suave e coordenada, e quando empurrada para trás, é mais provável a manutenção do equilíbrio (BRASIL, 2016b).

A criança continua a praticar e refinar as habilidades motoras, cognitivas, emocionais e na área da linguagem durante o primeiro ano de vida. Até o final do segundo ano, acredita-se que tenha adquirido os principais marcos do desenvolvimento e que, a partir de então, esteja aprendendo a colocar em prática nas atividades de vida diária (FEIGELMAN, 2014b).

## 1.5 VÍRUS ZIKA E DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

A infecção congênita pelo vírus Zika na gestação pode levar ou não à microcefalia e anomalias cerebrais graves, além de danos na retina e no sistema auditivo, contraturas congênicas, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, convulsões desde o

período neonatal, disfagia, distúrbios respiratórios, de sono e comportamento, choro e irritabilidade excessivo (EICKAMNN et al., 2016; SÁ et al., 2016; BESNARD et al., 2017; SATTERFIELD-NASH et al., 2017).

BOTELHO et al. (2016), em relato de caso realizado no Recife-BR, avaliaram quatro bebês com quatro meses de vida, nascidos com 38 semanas e comprovação de infecção do ZIKV durante a gestação. Encontraram persistência de reflexos primitivos em idades tardias, hipertonia nos quatro membros, hiperreflexia, atraso nas aquisições motoras, alteração na motricidade espontânea com ausência de simetria e manutenção corporal, além de redução na amplitude de movimento, e exames de imagem com calcificação em áreas cerebrais responsáveis pela análise e interpretação das informações. Esses autores forneceram informes iniciais que crianças infectadas pelo Zika vírus intraútero, podem cursar com diversas alterações no SNC, resultando em *déficit* ao DNPM.

Autores eslovenos apresentaram um caso de transmissão do Zika vírus em uma mulher infectada no nordeste brasileiro no primeiro trimestre de gravidez. Exames realizados na 29ª semana de gestação mostraram os primeiros sinais de anomalias fetais. Com 32 semanas de gestação confirmaram restrição do crescimento intrauterino, perímetro cefálico abaixo do percentil para a gestação, estruturas cerebrais turvas e numerosas calcificações em várias partes do cérebro. A mãe solicitou que a gravidez fosse encerrada. A autópsia foi realizada com consentimento, e o exame macroscópico do SNC revelou microcefalia com um peso total do cérebro de 84 g (MLAKAR et al., 2016).

BESNARD et al. (2017), avaliaram entre 2013 e 2014, duas crianças da Polinésia Francesa, nascidas com 38 semanas. Na primeira a mãe apresentou infecção por ZIKV no segundo dia após o parto, o neonato permaneceu assintomático e seu DNPM seguiu de modo típico, sem nenhum problema neurocognitivo. No segundo caso, os sinais da infecção apareceram na mãe no terceiro dia após o parto, e no recém-nascido no quarto dia. O acompanhamento destes dois casos mostrou que a infecção após o parto, não foi associada com *déficits* no desenvolvimento neurológico até 30 meses de idade. No entanto, devem ser assistidas por tempo mais longo.

VAN DER LINDEN et al. (2016), descreveram 13 bebês nascidos em outubro de 2015 a janeiro de 2016, com infecção congênita do ZIKV em tempos variáveis da gestação. Foram encontrados diversos achados como disfagia, epilepsia, irritabilidade, graus de hipertonia e hemiparesia. A microcefalia não foi evidenciada ao nascimento, mas as crianças apresentavam anormalidades cerebrais como ventriculomegalia, malformações corticais e

calcificações subcorticais. Essas crianças evoluíram com microcefalia pós-natal acompanhada de disfunção neurológica significativa.

Nesse sentido, o surgimento da lesão assim como seu grau, varia com o período que ocorreu a infecção, com possibilidade de ser mais grave no 1º semestre de gestação, por ser o período mais intenso do desenvolvimento do SNC, porém isso não exclui seu acometimento em outros momentos, pois o crescimento cerebral continua após o nascimento, até os três primeiros anos de vida do indivíduo (CUNNINGHAM et al., 2014; BRASIL, 2015).

DUARTE et al. (2017) relataram que a microcefalia associada ao ZIKV seria apenas a ponta do *iceberg*, sendo difícil prever o prognóstico de crianças que não a tiveram ou evoluíram apenas com microcefalia leve.

Uma constelação de anomalias que é consistente e única, somados aos resultados preliminares dos estudos, nomeou em 2016 a Síndrome da Zika Congênita (SZC), como grave consequência da infecção pelo vírus Zika na gestação. Comprovou-se sua teratogenicidade (capacidade de produzir malformações congênicas), e características clínicas com repercussão diretas ao SNC e desenvolvimento neuropsicomotor. Em junho de 2018 a organização mundial da saúde incluiu a SZC na classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-11) (EICKMANN et al., 2016; MOORE et al., 2017; OPAS, 2018).

Embora muitos dos componentes da SZC, sejam compartilhadas por outras infecções, cinco elementos diferenciam essa nova síndrome dos sintomas de uma infecção mais branda: microcefalia grave com colapso parcial do crânio, córtex cerebrais finos com calcificações subcorticais, cicatriz macular e pigmentação focal da retina, contratura congênita e hipertonia precoce com sintomas de envolvimento extrapiramidal (MOORE et al., 2017).

Os exames de imagem do SNC passaram a definir a microcefalia congênita decorrente da SZC, com características distintas das observadas em recém-nascidos com microcefalia provocada por outras infecções (ARAGAO et al., 2016; VAN DER LINDEN et al., 2016; MOORE et al., 2017).

Com base em relatos da literatura sobre bebês que evoluíram com a SZC, provavelmente o desenvolvimento será prejudicado. Em um estudo realizado com crianças que tinham fenótipo compatível com a SZC, 19 de 20 crianças tiveram doenças neurológicas com graves prejuízos; entre 13 bebês sobreviventes, nenhum teve desenvolvimento de habilidades adequado para sua idade (MOORE et al., 2017).

Sabe-se que apesar do período embrionário ser considerado o de maior risco para múltiplas complicações decorrentes de processos infecciosos, o sistema nervoso central

permanece suscetível a complicações durante toda a gestação (Figura 2). Assim, o perfil de gravidade das complicações na gestação, podendo evoluir na criança com a SZC, dependerá de um conjunto de fatores, tais como: estágio de desenvolvimento do conceito, relação dose-resposta, genótipo materno-fetal e mecanismo patogênico específico do agente etiológico (CUNNINGHAM et al., 2014; BRASIL, 2015; NUNES et al., 2016; CABRAL et al 2017)

Período:	Implantação		Período embrionário (organogênese)						Período fetal (crescimento)													
Semanas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	16	20	24	28	32	36	38					
Comprimento cabeça-nádega (cm)									6-7	12	16	21	25	28	32							
Peso (g)									110	320	630	1100	1700	2500								
Cérebro			Tubo neural						Hemisférios, cérebro, ventrículos, plexo coróide						Lobo temporal, sulcos, giros, migração celular, mielinização							
Face			Lábios, língua, palato, cavitação, fusão																			
Olhos			Cúpulas ópticas, cristalinos, nervos ópticos, pálpebras						Sobrancelhas				Olhos abrem-se									
Orelhas			Canais, cóclea, orelhas internas, ossículos						Conchas													
Conchas			Septo transverso, diafragma						Canaliculos										Sacos terminais			
Diafragma			Septo traqueoesofágico, brônquios, lobos						Canaliculos										Sacos terminais			
Pulmões			Tubo primitivo, grandes vasos, câmaras						Glomérulos													
Coração			Intestino proximal, fígado, pâncreas, intestino médio						Parede abdominal, rotação intestinal													
Intestinos			Duto mesonéfrico		Sistema coletor do duto metanéfrico				Glomérulos													
Trato urinário			Dobras epiteliais, falo primordial, saliências labioescrotales						♂ Pênis, uretra, saco escrotal				♀ Clitóris, lábios pudendos									
Genitália			ar lagem vertebral, centros de ossificação						Unhas das mãos										Vérnix		Lanugem	
Esqueleto axial			Brotos, raios, tramas e separação dos dedos						Unhas das mãos										Vérnix		Lanugem	
Membros			Unhas das mãos						Vérnix				Lanugem									
Pele			Unhas das mãos						Vérnix				Lanugem									

**Figura 2** - Período de formação de órgãos e sistemas durante a gestação (CUNNINGHAM et al., 2014).

O ZIKV infecta células placentárias e epiteliais, alterando o fenótipo de ambos, resultando em morte e ruptura da barreira vascular e placentária, comprometendo a proteção do feto contra patógenos. Uma vez ultrapassada a placenta, o ZIKV percorre pelo sistema circulatório fetal, alcançando e alterando a barreira hematoencefálica (BHE), assim infectando o SNC. No entanto, apesar da afirmação, a capacidade do ZIKV para atravessar a BHE, assim como, o mecanismo pelo qual o vírus atinge o SNC necessita de mais investigação, pois outros estudos mostraram a eficácia do vírus em infectar o SNC com manutenção da integridade endotelial da BHE (PAPA et al., 2017; WALTER et al., 2017).

Instalado no SNC, o ZIKV possui afinidade por células específicas, as células da glia, compostas pelos oligodendrócitos, astrócitos, endimárias, Schwann e microglia. Essas

células têm como funções a reparação e suporte aos neurônios, regulando processos imunitários e inflamatórios. A inatividade das células gliais torna os neurônios completamente vulneráveis à infecção, como consequência da replicação viral dentro deles, ocorre morte celular por apoptose e autofagia, reduzindo drasticamente o número de neurônios, constatado pelo tamanho menor dos cérebros dos neonatos (WALTER et al., 2017).

Apesar de ainda serem escassos os estudos sobre a evolução natural da doença e sua patogenia, as evidências atuais são fortes o suficiente para estabelecer a relação causal entre a infecção pelo ZIKV durante a gravidez, em especial o primeiro trimestre e não necessariamente sintomática, e o aumento da frequência de abortos, natimorto, mortalidade precoce, além de microcefalia e comprometimento do desenvolvimento neuropsiquimotor. E mesmo neonatos que apresentarem microcefalia e sequelas menos graves podem exibir comprometimento em alguma área do DNPM, como prejuízos ligados a memória, à coordenação e à linguagem, neste sentido merecem atenção e ações específicas já que os problemas poderão se prolongar até a fase adulta (EICKMANN et al., 2016; PAPA et al., 2017).

## 1.6 TESTE DE TRIAGEM DE DENVER II

A infecção congênita pelo ZIKV confere maior vulnerabilidade ao cérebro num período crítico para o neurodesenvolvimento, mas a intensa neuroplasticidade dos primeiros anos de vida favorece uma melhor resposta à estimulação, permitindo ações de intervenção e minimizando as sequelas (RIBEIRO et al., 2014; SÁ et al., 2016; BRASIL, 2016a).

Para uma adequada intervenção, torna-se necessária a identificação precoce de desvios do desenvolvimento neuropsicomotor. Os testes de triagem auxiliam na identificação de atraso e acompanhamento da evolução do DNPM nos primeiros anos de vida (BRITO et al., 2011; RIBEIRO et al., 2014; BRASIL, 2016a; BRASIL, 2016b).

O teste ideal de triagem do desenvolvimento deve abranger todas as áreas do DNPM, ser validado, ser igualmente aplicável a todas as idades, ter critérios de sensibilidade e especificidade (FRANKENBURG, 1994).

O teste de Denver II foi revisado e repadronizado em 1992, incorporando praticidade e baixo custo, sendo selecionado para aplicação, 125 itens (FRANKENBURG et al., 1992). Esse teste é o mais utilizado pelos profissionais da área de saúde no Brasil, e empregado também em diversos países, sendo validado para crianças pré-escolares por SOUZA et al. (2008) no município de Cuiabá. Vai além da simples detecção de atrasos, configurando uma abordagem mais ampla, contínua e abrangente dos cuidados de saúde primários, incluindo a identificação de preocupações, a observação infantil, exames, imunizações e orientações antecipadas (FRANKENBURG et al., 1992; BRITO et al., 2011).

O teste é de rápida aplicação, delineado para aplicação em crianças desde o nascimento até a idade de 6 anos. Os 125 itens são divididos em quatro grupos: a) pessoal/social - aspectos da socialização da criança dentro e fora do ambiente familiar; b) motor fino - coordenação olho/mão, manipulação de pequenos objetos; c) linguagem - produção de som, capacidade de reconhecer, entender e usar a linguagem; e d) motor grosso - controle motor corporal, sentar, caminhar, pular e todos os demais movimentos realizados através da musculatura ampla (SOUZA et al., 2008; RIBEIRO et al., 2014; AVELINO E FERRAZ, 2018).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas à infecção congênita pelo vírus Zika atendidas no município de Cuiabá.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor, pelo teste de Denver II, das crianças acometidas pela infecção congênita do ZIKV, nas quatro áreas do desenvolvimento, pessoal-social, motor fino adaptativo, linguagem e motor grosso.
- Analisar a associação entre o desenvolvimento neuropsicomotor e as variáveis relacionadas à mãe, condições socioeconômicas, características da criança e diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, utilizando o método de corte transversal, realizado com recém nascidos e crianças nas idades de zero a três anos, que foram classificadas como casos confirmados ou prováveis de infecção congênita pelo ZIKV.

### 3.2 ÁREA E LOCAL DE ESTUDO

Os locais de estudo foram o Hospital Geral Universitário (HGU), Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM) e Policlínica do Planalto. O HGU é uma entidade sem fins lucrativos; o HUJM é um hospital público, federal e de ensino, atende 100% Sistema Único de Saúde (SUS), a Policlínica do Planalto abrange a atenção secundária a saúde do município de Cuiabá, capital do estado de Mato Grosso. Esses hospitais foram escolhidos, pois fazem parte da rede de atendimento de gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika. A Policlínica do Planalto é referência para o atendimento das crianças que nasceram na capital do estado, de mães que tiveram infecção pelo ZIKV. O HUJM é referência para o atendimento secundário de crianças que nasceram em outros municípios do estado.

O estudo foi realizado em Cuiabá, localizado no estado de Mato Grosso na região Centro-Oeste do Brasil. Segundo o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010 o estado possuía 3.035.122 habitantes, já em 2018 a população estimada é de 3.441.998 habitantes, e conta com uma densidade demográfica de 3,36 habitantes/km<sup>2</sup> e 141 municípios. Cuiabá, segundo o IBGE, em 2010 compreendia 551.098 habitantes, em 2017 a população estimada era de 590.118, no ano de 2018 foi de 607.153 habitantes, e densidade demográfica de 157,66 habitantes/km<sup>2</sup> (IBGE, 2017a).

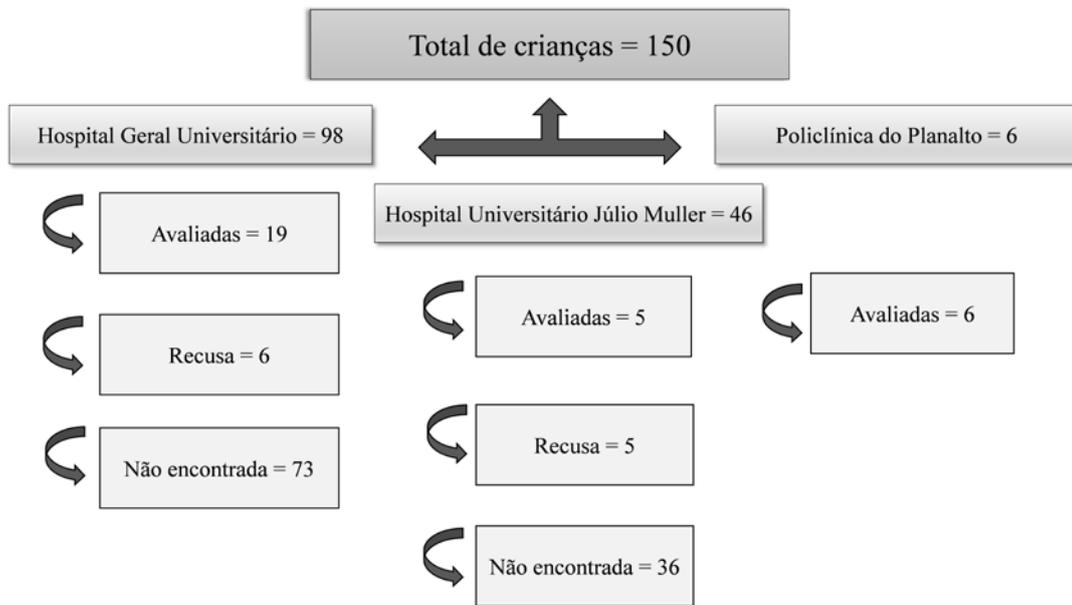
Cuiabá é composta de 118 bairros, com predomínio dos domicílios em regiões urbanas. O valor do rendimento nominal mediano mensal *per capita* dos domicílios urbanos era de 633,33 reais e nos domicílios rurais de 340 reais. O Índice de Gini da renda domiciliar *per capita* até 2010 situava-se em 0,59. Esse mesmo censo apontou a esperança de vida ao nascer em 75 anos, à taxa de fecundidade em torno de 1,8 filhos por mulher em idade fértil e a taxa média de crescimento anual de 1,32%. Ainda, nessa década, a população alfabetizada era de 479,720 habitantes e os jovens matriculados em nível médio, de escolas públicas e privadas, era de 27.456 habitantes (IBGE, 2017b; IBGE, 2017c; DATASUS, 2017).

### 3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi composta por crianças, desde o nascimento até 3 anos de idade, nascidas entre os anos de 2015 a 2018, notificadas como infecção confirmada ou provável pelo ZIKV durante a gestação, no HGU, HUIJM e Policlínica do Planalto. Residentes no estado de Mato Grosso, capital ou interior.

### 3.4 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foi realizado levantamento de todas as crianças, com casos confirmados ou prováveis de infecção congênita pelo ZIKV, de ambos os sexos, assim notificadas no HUIJM e HGU, respectivamente nos setores de cadastro e serviço de controle e infecção hospitalar (SCIH), e na Policlínica do Planalto no setor de tratamento fisioterápico para crianças com infecção congênita pelo ZIKV, nos períodos de 05 de maio de 2018 até 15 de setembro de 2018. Após esse levantamento, foram encontrados e armazenados dos três locais, 150 casos. No final, 30 crianças participaram do estudo, conforme detalhado no fluxograma (Figura-3).



**Figura 3** – Fluxograma da seleção dos casos.

### 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo, crianças com idade cronológica de recém-nascido até 3 anos de idade notificadas pelos locais de atendimento como casos confirmados ou prováveis de infecção congênita, e em conjunto, utilizou-se os critérios do MS para detecção de caso confirmado e/ou provável da infecção sem diagnóstico laboratorial.

Considerou-se caso confirmado de infecção congênita pelo ZIKV sem diagnóstico laboratorial: mães que tiveram exantema e febre durante a gestação com recém-nascidos ou crianças, que possuíam dois ou mais sinais e sintomas nos exames de imagem ou clínico (Brasil 2017b).

Conceituou-se como caso provável de infecção congênita pelo ZIKV sem diagnóstico laboratorial: mães assintomáticas durante a gestação, ou seja, não tiveram exantema e febre, com recém-nascidos ou crianças, que possuíam dois ou mais sinais e sintomas nos exame de imagem ou clínico (Brasil 2017b).

### 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas do estudo crianças com microcefalia de origem familiar, isto é, aquelas que apresentaram baixo perímetro cefálico ( $< -2$  dp para idade/sexo) de etiologia genética; microcefalia sem presença de anomalias cerebrais ou qualquer manifestação clínica e neurológica; exposição da mãe durante a gestação a substâncias tóxicas com potencial teratogênico (por exemplo, cocaína; uso abusivo de álcool e/ou tabaco; uso de medicamentos como talidomida, anti-neoplásicos e quimioterápicos) (NUNES et al., 2016; SBP/OMS, 2019e; SBP/OMS, 2019f).

### 3.7 COLETA DE DADOS

Com o objetivo de treinar a aplicabilidade do teste, foram empregados os protocolos no ambulatório de crescimento e desenvolvimento do Centro de Saúde Escola do Grande Terceiro, durante um mês, todas as segunda-feira de cada semana; com um total de 10 crianças na faixa etária de 2 a 3 anos. Esses dados não fizeram parte da amostra. A coleta real dos dados e a aplicação dos testes foram feitas pela própria pesquisadora, sendo utilizados cerca de 30 a 40 minutos por cada criança avaliada.

O primeiro convite aos pais foi realizado via telefone, caso aceitassem, era agendada a entrevista e avaliação para um dos três locais de estudo. Quando os pais recusavam, pedia-se permissão para que a pesquisadora realizasse a avaliação em domicílio, após o aceite, era agendado conforme disponibilidade dos mesmos. A coleta de dados em domicílio, ou em um dos três locais ocorreu entre o período de maio a outubro de 2018.

Na entrevista com a mãe e/ou pai, era realizado o preenchimento do protocolo de coleta de dados (Anexo 1) e aplicação do teste de Denver II (Anexo 2). Em ambos os instrumentos, foram utilizados tanto os dados primários, com a entrevista pessoal dos pais, observação do comportamento da crianças e avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor das mesmas. Assim como, foi realizado levantamento de dados secundários, com a consulta

aos prontuários clínicos, informações registradas nas unidades de saúde e diversos documentos trazidos pelos pais, referente à criança, como exames de imagens, laudos laboratoriais e diagnósticos, cartão da criança e caderneta de vacinação.

### 3.7.1 Materiais utilizados na coleta de dados

Quando a entrevista era realizada em ambulatório, utilizou-se sala de atendimento exclusiva, composta com mesa, cadeiras, maca e colchonete; quando em domicílio contamos com o que era ofertado no local. Além do protocolo de coleta (Anexo 1), do instrumento de avaliação Teste de Denver II (Anexos 2) e do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3);

Os materiais utilizados para aplicação do Teste de Denver II foram: dez cubos coloridos, um pompom de lã vermelha, um frasco pequeno de boca larga, uma sineta, uma bola de tênis, uma boneca, um chocalho, uma mamadeira de boneca e um lápis vermelho. Os manuais e a ficha do teste foram traduzidos para o português e validados conforme SOUZA et al., (2008).

## 3.8 VARIÁVEL DEPENDENTE

Foi considerado como variável dependente, a avaliação de desenvolvimento neuropsicomotor pautada no teste de triagem de Denver II (TTDII) (Anexo – 2). Aplicado segundo as orientações dos respectivos autores: FRANKENBURG e DOODS, (1992, 1994), adaptado por SOUZA et al., (2008). O teste é um instrumento padronizado de avaliação fácil e rápida, próprio para detectar atrasos no desenvolvimento de crianças, do nascimento até a idade de seis anos, utilizado rotineiramente nos ambulatórios pediátricos de hospitais e clínicas de Cuiabá, Mato Grosso. Nele é considerado o relato dos pais e observação do comportamento da criança.

O teste permite avaliar os quatro setores do desenvolvimento: pessoal-social, motor fino-adaptativo, linguagem e motor grosso. Composto ao total de 125 atividades, dessas, todas que foram intersectadas pela linha da idade entre 0 a 3 anos foram avaliadas. Ao total foram 24 itens do setor pessoal-social, 23 do motor fino-adaptativo, 33 da linguagem e 27 do motor grosso, contabilizando 107 itens utilizados:

- Pessoal-social – envolve aspectos de socialização da criança, no início da vida, como por exemplo, sorrir espontaneamente, responder com sorriso, olhar a face do interlocutor, já nos demais anos, vestir roupa, escovar dente com e sem ajuda, lavar/secar as mãos, nomear amigos, indicar querer escovar os dentes.
- Motor fino – começando com juntar as mãos, seguir com os olhos 180°, alcançar o alvo, olhar sementes, passando por bater dois cubos, por blocos na caneca, coordenação olho/mão, manipulação de pequenos objetos e solução de problemas. Já próximo aos três anos, montar torre de 4/ 6/ 8 cubos, imitar linha vertical, sacudir polegar e fazer cópias.
- Linguagem – aspectos da audição, compreensão e uso da linguagem. Iniciando com vocalizar, gritar, virar para som do chocalho e voz; em seguida, combinar sílabas e palavras, palavras não entendíveis; ao final, nomear uma figura ou mais, dizer seis partes do corpo, falar metade inteligível, saber 2 ações ou mais, saber 2 adjetivos ou mais, nomear uma cor ou mais, saber usar dois objetos como copo e colher, contar 1 bloco, saber 4 ações, entender 4 preposições.
- Motor grosso – virar a cabeça 45°, após sentar com cabeça firme no apoio, passando a sentar sem apoio mantendo controle corporal e movimentos musculares amplos gerais. Aos três anos, saltar, arremessar bola sobre os ombros, pular largo, balançar o pé por 1/2/3 segundos.

Inicialmente foi calculada a idade da criança e o resultado convertido em idade decimal em anos conforme manual do teste; em seguida localizou-se na parte superior da Ficha de Denver II o ponto correspondente à idade calculada; Utilizando o ponto da idade, foi traçada uma linha vertical (linha da idade) abarcando toda a ficha, do topo a base; Todas as provas intersectadas pela linha da idade da criança foram aplicadas (no mínimo três de cada setor).

Para cada prova aplicada houve três possibilidades: **passa** (registrada como P), **falha** (F) e **recusa** (R); se a falha ocorreu em uma prova situada totalmente a esquerda da linha da idade, ou seja, acima do p90 do Teste de Denver II, foi considerada como **atraso**, significando

que a criança falhou em uma prova realizada com sucesso por mais de 90% das crianças naquela idade; Se a falha ocorreu em uma prova intersectada pela linha da idade entre o p75 e p90, foi considerado como **cautela** ou **atenção**, significando dizer que a criança avaliada falhou em uma prova que 75 a 90% das crianças conseguem fazer, porém ainda há tempo (idade) para amadurecer a realização da prova;

Cada prova foi aplicada individualmente e após a avaliação dos quatro setores, calculamos o número total de cautelas e atrasos. De acordo com esse cálculo houve a classificação do desempenho de cada criança.

- **Normal:** aquela que não apresenta nenhum atraso ou apenas uma cautela em todas as provas realizadas nos quatro setores;
- **Suspeita:** aquela com apenas um atraso ou duas ou mais cautelas em todas as provas realizadas nos quatro setores;
- **Anormal:** aquela com dois ou mais atrasos em um ou mais dos setores avaliados.

Para fins de análise estatística, após classificar o desempenho no teste de Denver II em normal, suspeita e anormal, eles foram reagrupados, os resultados suspeitos e anormais foram conceituados como *alterados* e aqueles julgados normais foram categorizados como *adequados*.

### 3.9 VARIÁVEIS INDEPENDENTES

As variáveis independentes foram divididas em três grupos, no primeiro as relacionadas à mãe e condições socioeconômicas, no segundo relacionado à criança e no terceiro relacionado aos diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais.

#### 3.9.1 Variáveis relacionadas à mãe e condições socioeconômicas

- Idade cronológica da mãe, categorizada nas seguintes faixas etárias: 20 a 29 anos, 30 a 35 anos, 35 ou mais;

- Renda familiar: referida na hora da entrevista, menos de um salário mínimo, entre um e dois salários mínimos, entre dois e três salários mínimos, três ou mais salários mínimos;
- Escolaridade materna: referida na hora da entrevista, contados de 0 a 8 anos (ensino fundamental incompleto e completo, ensino médio incompleto), 9 anos ou mais (ensino médio completo, superior incompleto e completo);
- Idade gestacional que houve diagnóstico de infecção por ZIKA, categorizadas pelas seguintes semanas: 4 a 9 semanas, 10 a 19 semanas, 20 a 29 semanas, 30 a 38 semanas;
- Presença de febre durante a gestação (sim/não), através do relato da mãe.
- Presença de manchas vermelhas na gestação (sim/não), através do relato da mãe.

### 3.9.2 Variáveis relacionadas à criança

- Idade cronológica atual calculada em meses a partir da data do nascimento e armazenada nas seguintes categorias: menor que 6 meses, entre 6 e 12, entre 12 e 24, 24 meses ou mais;
- Sexo da criança: masculino/feminino;
- Classificação que o bebê obteve ao nascer, seguindo os critérios da OMS: bebê termo, nascido com 37 semanas a menos de 41; pré-termo, menos de 37 semanas completas; pré-termo tardio, entre 34 e 36 semanas; pré-termo moderado entre 31 e 34 semanas (OMS,1977);
- Peso de nascimento em gramas, seguindo a OMS: adequado, maior ou igual a 2.500 kg; baixo peso, 2499 até 1500 kg (OMS,1977);
- Peso atual medidos em escore-z, seguindo os critérios da OMS: menor que -3 desvios-padrão, muito baixo peso; entre -3 e -2 desvio-padrão, baixo peso; maior que -2 desvio-padrão, peso adequado (SBP/OMS, 2019a; SBP/OMS, 2019b).
- Comprimento de nascimento e estatura atual medidos em escore-z, seguindo os critérios da OMS : menor que -3 desvios-padrão, considera-se muito baixo; entre -3 e -

2 desvio-padrão, baixo; maior que -2 desvio-padrão, adequado (SBP/OMS, 2019c; SBP/OMS, 2019d);

- Perímetro cefálico de nascimento e atual medidos em escore-z, seguindo os critérios da OMS: menor que -3 desvios-padrão, muito pequeno; entre -3 e -2 desvio-padrão, pequeno; maior que -2 desvio-padrão, adequado (SBP/OMS, 2019e; SBP/OMS, 2019f);
- Presença de acompanhamento profissional para estímulo do desenvolvimento neuropsicomotor, medido pela pergunta feita à mãe: Por quais profissionais da saúde a criança já foi atendida?

### 3.9.3 Variáveis relacionadas aos diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais

Foram considerados os registros dos prontuários, além dos relatos dos pais e diversos documentos trazidos pelos pais, referente à criança, como exames de imagens, laudos laboratoriais e diagnósticos, cartão da criança e caderneta de vacinação.

- Microcefalia: presença ou ausência; durante o pré-natal, ao nascer e no 1º mês de vida;
- Calcificações cerebrais: presença ou ausência; durante o pré-natal, ao nascer, no 1º mês de vida e após o 1º mês de vida;
- *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA): para examinar a integridade das vias auditivas. Alterado ou não; ao nascer, no 1º mês de vida e após o 1º mês de vida;
- Alterações de postura: presença ou ausência; ao nascer, no 1º mês de vida e após o 1º mês de vida;
- Exagero de reflexos primitivos: presença ou ausência; ao nascer, no 1º mês de vida e após o 1º mês de vida;
- Hiperexcitabilidade: presença ou ausência; ao nascer, no 1º mês de vida e após o 1º mês de vida;
- Hiperirritabilidade: presença ou ausência; ao nascer, no 1º mês de vida e após o 1º mês de vida;
- Disfagia: presença ou ausência; ao nascer, no 1º mês de vida e após o 1º mês de vida;

- Deformidade articulares e de membros: presença ou ausência; ao nascer, no 1º mês de vida e após o 1º mês de vida;
- Hipertonia e persistência de reflexos arcaicos: ao nascer, no 1º mês de vida e após o 1º mês de vida.

### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente as variáveis de interesse para o estudo foram selecionadas e em seguida as variáveis contínuas foram agrupadas em categóricas. Após, foi realizado a tabulação das variáveis, calculando-se as frequências que fizeram parte do corpo das tabelas, isso é a frequência absoluta simples e frequência relativa simples.

Por último, realizou-se uma análise bivariada através do teste exato de Fischer, para estudar a associação entre as variáveis categóricas independentes (relacionadas à mãe, condições socioeconômicas e diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais) e a variável categórica dependente (Teste de triagem de Denver II).

Foi utilizado o Software Microsoft Excel, versão 2010, para construção do banco de dados e para análise, o pacote estatístico STATA versão 12. Considerando nível de significância de 5% ( $p$ -valor  $< 0,05$ ).

### 3.11 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Júlio Muller sob o número CAAE 57285116.2.0000.5541 e aprovado sob o protocolo nº 1.878.877/CEP-HUJM/2016 que consta no parecer de aprovação (Anexo 4). Seguindo os princípios éticos e as diretrizes da resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466/2012, somente aquelas famílias cujo responsável autorizou a participação de seu filho/sua filha e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram incluídos na pesquisa (Anexo 3).

## 4 RESULTADO E DISCUSSÃO

### 4.1 ARTIGO - Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas à infecção congênita pelo vírus Zika.

#### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas à infecção congênita pelo vírus zika e sua associação com as características, condições e diagnósticos pré-natais, neonatais, pós-natais da mãe e criança. **Métodos:** Estudo transversal, com crianças de zero a três anos, nascidas entre 2015 e 2018, classificadas com infecção congênita pelo vírus zika. Na coleta de dados, utilizaram-se dois instrumentos, questionário semiestruturado elaborado pelos próprios pesquisadores e o teste de Denver II para avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor. Na análise estatística, aplicou-se o teste exato de Fisher ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** Foram avaliadas 30 crianças, 46,67% apresentaram alterações no desenvolvimento, sendo os maiores atrasos na linguagem (46,67%) e motricidade fina (43,33%); 63,33% eram meninos; 40% menor que 12 meses. Houve predomínio da infecção entre 4 e 12 semanas de gestação. Cerca de 70% tiveram peso atual adequado para idade; 46,67% foram diagnosticados com microcefalia ainda no pré-natal, com diminuição do número para 40% ao nascimento e retorno para 46,67% após o primeiro mês de vida, propondo uma microcefalia tardia. **Conclusões:** Crianças expostas à infecção congênita por zika apresentaram atrasos no desenvolvimento. Destaca-se que quanto mais precoce a infecção na gestação, maiores foram os acometimentos ao sistema nervoso central das crianças.

Palavras-chave: Gravidez; Zika Vírus; Transtornos do Neurodesenvolvimento.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the neuropsychomotor development of children exposed to congenital Zika virus infection and its association with the prenatal, neonatal, postnatal characteristics, conditions of the mother and child. **Methods:** Cross-sectional study of children aged zero to three years, born between 2015 and 2018, classified with congenital Zika virus infection. For data collection, two instruments were used, a semi-structured questionnaire prepared by the researchers themselves and the Denver II test to evaluate neuropsychomotor development. In the statistical analysis, Fisher's exact test ( $p < 0.05$ ) was applied. **Results:** Thirty children were evaluated, 46.67% had developmental alterations, with the largest language delays (46.67%) and fine motor skills (43.33%); 63.33% were boys; 40% less than 12 months. Infection predominated between 4 and 12 weeks of gestation. About 70% had current age-appropriate weight; 46.67% were diagnosed with microcephaly during prenatal care, decreasing the number to 40% at birth and returning to 46.67% after the first month of life, suggesting late microcephaly. **Conclusions:** Children exposed to congenital Zika infection had developmental delays. It is noteworthy that the earlier the infection in pregnancy, the greater the involvement of the central nervous system of children.

Keywords: Pregnancy; Zika Virus; Neurodevelopmental Disorders.

## INTRODUÇÃO

O vírus zika (ZIKV) foi registrado pela primeira vez no Brasil em 2015 na região Nordeste, desde então sua incidência aumentou consideravelmente com registros até setembro de 2019 de 9.813 casos prováveis, sendo em gestantes 447 casos confirmados e 1.649 prováveis. Atualmente sua transmissão ocorre nas 21 unidades da federação e há possibilidades de manter propagação, pois as condições climáticas nas regiões brasileiras são ideais para evolução do seu principal vetor, o mosquito *Aedes aegypti*<sup>1,2,3,4</sup>.

Até sua emergência no Brasil, o ZIKV foi pouco evidenciado na literatura mundial, talvez por ser então considerado uma infecção de sintomas sutis, com baixo índice de propagação e letalidade<sup>5</sup>. Logo após a descrição de 2015, essa arbovirose mostrou um novo marco, associando-se à infecção congênita de alto potencial teratogênico nos neonatos e características próprias como a microcefalia grave, colapso parcial do crânio, córtex cerebrais finos com calcificações subcorticais, cicatriz macular com pigmentação focal da retina, contratura congênita e hipertonia precoce com sintomas de envolvimento extrapiramidal<sup>5,6</sup>, essas que deram origem a Síndrome da Zika Congênita (SZC)<sup>6</sup>.

A literatura ainda relata como consequência da infecção congênita pelo ZIKV, sintomas clínicos como irritabilidade, convulsões, disfagia, consequências para audição, crescimento intrauterino inferior ao esperado, baixo peso ao nascer e desaceleração do crescimento do perímetro cefálico pós-natal<sup>7,8</sup>. Essas disfunções interferem diretamente no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), definido como um processo multidimensional e integral, que tem como efeito tornar a criança capaz de responder às suas necessidades e às do meio ambiente, engloba o crescimento físico, aspectos cognitivos, maturação neurológica, interação social, comportamental e de linguagem<sup>2</sup>.

As repercussões que essa infecção causa na infância, foram demonstradas ao mundo, pela primeira vez, no Brasil. Os acometimentos tiveram graves consequências para o sistema nervoso central (SNC) e DNPM dos neonatos, assim como a dificuldade no diagnóstico precoce e inserção das crianças acometidas nos tratamentos adequados, revelando a enorme carência de informações sobre o assunto. Esse cenário demonstra a necessidade de estudos sobre o desenvolvimento dessas crianças e análises sobre o impacto que a infecção congênita provocará<sup>9,10</sup>.

Além disso, é importante ressaltar que os estudos sobre a SZC foram concentrados com as populações mais atingidas do Nordeste, sendo fundamental que crianças de outros

contextos sejam investigadas, a fim de ampliar os conhecimentos sobre a epidemia e suas consequentes morbidades em todo o território nacional.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas à infecção congênita pelo vírus zika e sua associação com as características, condições e diagnósticos pré natais, neonatais e pós natais da mãe e da criança.

## MÉTODOS

Estudo de corte transversal com crianças entre zero a três anos, nascidas no período de 2015 a 2018, notificadas como casos confirmados e/ou prováveis de infecção congênita por ZIKV, no Hospital Universitário Júlio Muller (HUJM), Hospital Geral Universitário (HGU) e Policlínica do Planalto. Estes serviços foram escolhidos, pois fazem parte da rede de atendimento de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV no estado de Mato Grosso.

Em conjunto, foram utilizadas as recomendações clínicas e epidemiológicas do Ministério da Saúde (MS)<sup>11</sup>, para detecção de casos confirmados e/ou prováveis da infecção sem diagnóstico laboratorial. Excluíram-se os lactentes com microcefalia e/ou perímetro cefálico < -2 desvios-padrão para idade/sexo de etiologia genética, microcefalia sem presença de anomalias cerebrais ou qualquer manifestação clínica e neurológica e, mães expostas a substâncias com potencial teratogênico durante a gestação<sup>1,12,13</sup>.

O levantamento dos casos ocorreu junto aos serviços de saúde no período de maio a setembro de 2018, totalizando 150 crianças. Após, realizou-se o convite aos pais e agendamento para avaliação das crianças. Dos convites realizados por telefone, 11 mães recusaram mesmo com proposta de avaliação em domicílio, 109 não foram encontradas por preenchimento incorreto dos contatos nos registros e prontuários. Portanto, a população foi constituída de 30 crianças, conforme detalhado no fluxograma (Figura 1).

As avaliações foram conduzidas até outubro de 2018, com coleta de dados realizada em local reservado, com duração de 40 a 50 minutos, direcionada por meio de roteiro semiestruturado, composto por informações pessoais, gestacionais, parto e história atual da criança. A avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor deu-se pela aplicação do Teste de Triagem de Denver II (TTDDII), segundo o manual original de instrução de Frankenburg e Doods<sup>14</sup>, adaptado no Brasil por Souza et al.<sup>15</sup> que permite avaliar os quatro campos do desenvolvimento: pessoal social, motor fino-adaptativo, linguagem e motor grosso. A

descrição detalhada sobre a aplicação do TTDDII pode ser verificada em publicações anteriores<sup>14,15</sup>.

Segundo o TTDDII, os resultados do DNPM foram considerados: *normal*, quando as crianças não apresentavam nenhum atraso ou apenas uma cautela em todas as provas realizadas nos quatro setores; igualmente, *suspeita* apenas um atraso ou duas ou mais cautelas e *anormal*, aquelas com dois ou mais atrasos. Para fins de análise estatística, as classificações *suspeitas e anormais* foram reagrupadas como *alterados* e os *normais* categorizados como *adequados*. Dessa forma, a variável dependente foi o desempenho *alterado* ou *adequado* no TTDDII.

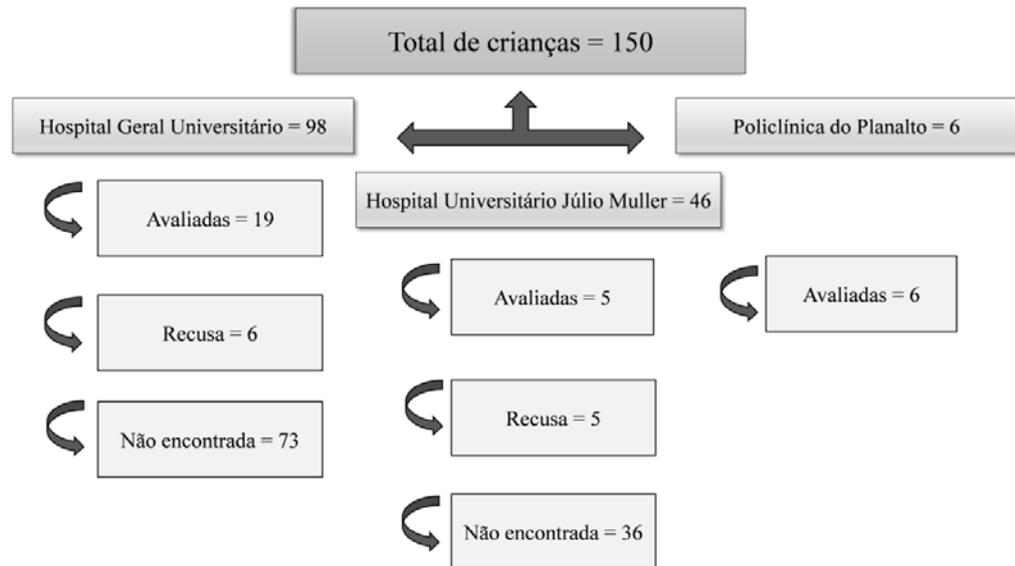
As variáveis independentes do estudo foram: características relacionadas à mãe e criança, condições socioeconômicas e diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais. Quanto às características relacionadas à mãe e condições socioeconômicas, avaliou-se: idade por faixa etária, renda familiar (classificado pela mediana), escolaridade da mãe, idade gestacional do diagnóstico da infecção por vírus zika (classificado pela mediana), febre e exantema na gestação.

As variáveis relacionadas às características da criança incluem: sexo, idade em meses (classificado pela mediana), classificação do recém-nascido (termo, pré-termo, pré-termo tardio/moderado), acompanhamento profissional para o DNPM. Peso de nascimento/atual, comprimento de nascimento/estatura atual, perímetro cefálico de nascimento/atual, todos seguindo a classificação da Organização Mundial da Saúde que quando necessário, considera escore-Z para idade e sexo: ‘muito baixo’, crianças com desvios-padrão  $< -3$ ; ‘baixo’, desvio-padrão entre  $-3$  e  $-2$ ; ‘adequado’, com desvio-padrão  $> -2$ <sup>12,13</sup>.

As variáveis independentes relacionadas aos diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais foram: microcefalia (escore-Z para idade e sexo); calcificações cerebrais em exame de imagem; *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA) alterado (integridade das vias auditivas), alterações de postura, exagero de reflexos primitivos, hiperexcitabilidade/hiperirritabilidade, disfagia, deformidades articulares de membros e hipertonia. Essas variáveis foram obtidas por meio dos registros dos prontuários, e documentos (exames de imagens, laudos laboratoriais e cartão da criança).

Na análise estatística realizaram-se as tabulações com a frequência absoluta e relativa simples. Para a associação entre as variáveis independentes e dependentes realizou-se a análise bivariada através do teste exato de Fischer. Utilizou-se o pacote estatístico STATA versão 12, considerando nível de significância de 5% ( $p$ -valor  $< 0,05$ ).

O estudo respeitou todos os aspectos éticos em pesquisa com seres humanos, recebendo aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Júlio Muller, sob o número CAAE 57285116.2.0000.5541 e parecer nº 1.878.877. Todos os responsáveis pelas crianças assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



**Figura 1** Fluxograma da seleção dos casos.

## RESULTADOS

Das 30 crianças expostas ao ZIKV no período gestacional 46,67% apresentaram alterações de qualquer ordem no TTDD II. Em relação aos campos do desenvolvimento, 36,67% apresentaram alteração no setor pessoal social, 43,33% no motor fino, 46,67% na linguagem e 40% no setor motor grosso.

Em relação à microcefalia 46,67% das crianças foram diagnosticadas durante o pré-natal, 40% ao nascer e novamente 46,67% após 1º mês de vida. Quase 47% apresentaram BERA alterado ao nascer e no 1º mês de vida e quase 42% após o 1º mês de vida. 40% das crianças apresentaram diagnóstico de calcificações cerebrais durante o pré-natal. Cerca de um terço das crianças apresentaram alterações de postura, exagero de reflexos primitivos, hiperexcitabilidade/hiperirritabilidade, disfagia, deformidade articulares e em membros, hipertonia e persistência de reflexos arcaicos ao nascer, 1º mês de vida e após 1º mês de vida (Tabela 1).

**Tabela 1** - Distribuição de frequências das variáveis relacionadas aos diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais das crianças expostas ao zika no período gestacional, Cuiabá - MT, 2018.

Variáveis	Durante o pré-natal		Ao nascer e no 1º mês de vida		Após 1º mês de vida	
	n	%	n	%	n	%
<b>Diagnóstico de microcefalia</b>	14	46,67	12	40,00	14	46,67
<b>Diagnóstico de calcificações cerebrais</b>	12	40,00	12	40,00	12	40,00
<b>BERA<sup>b</sup> alterado</b>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	14	46,67	12	41,38
<b>Alterações de postura</b>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	11	36,37	11	36,37
<b>Exagero de reflexos primitivos</b>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	11	36,37	11	36,37
<b>Hiperexcitabilidade</b>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	12	40,00	12	40,00
<b>Hiperirritabilidade</b>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	12	40,00	12	40,00
<b>Disfagia</b>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	10	33,33	10	33,33
<b>Deformidade articulares e em membros</b>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	10	33,33	10	33,33
<b>Hipertonia e persistência de reflexos arcaicos</b>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	11	36,67	11	36,67

<sup>a</sup> Não se aplica.

<sup>b</sup> *Brainstem Evoked Response Audiometry*.

A maioria das mães tinha entre 20 e 29 anos, com renda familiar mensal menor que R\$ 1.300 e escolaridade entre 0 e 8 anos. Das crianças avaliadas, pouco mais da metade era do sexo masculino e cerca de 40% tinham menos de 12 meses de idade. O maior percentual de crianças com desempenho alterado no teste de Denver II tinha 24 ou mais meses de idade (Tabela 2).

O diagnóstico da infecção por vírus zika predominou entre mulheres com 4 a 12 semanas de gestação. Cerca de 80% das mães relataram febre durante a gestação e 90% histórico de exantema. As crianças classificadas com perímetro cefálico de nascimento e atual adequado e peso atual adequado para idade compõem a maioria da amostra. Quase 57% não realiza acompanhamento profissional para DNPM (Tabela 3).

**Tabela 2** – Associação entre o Teste de Denver II e características sócio-demográficas da mãe e das crianças expostas ao zika no período gestacional, Cuiabá - MT, 2018.

Variáveis	Geral		Desempenho alterado no teste de Denver II		p-valor
	n	%	n	%	
<b>Faixa etária da mãe</b>					
20 a 29	17	56,67	9	52,94	0,421
30 a 35	8	26,67	2	25,00	
35 ou mais	5	16,67	3	60,00	
<b>Renda familiar (reais)</b>					
Menos de 1300	16	53,33	10	62,50	0,067
1300 a 6000	14	46,67	4	28,57	
<b>Escolaridade da mãe (anos)</b>					
0 a 8	18	60,00	7	38,89	0,457
9 ou mais	12	40,00	7	58,33	
<b>Idade da criança (meses)</b>					
Menor que 12	12	40,00	2	16,67	0,012
Entre 12 e 24	11	36,67	6	54,55	
24 ou mais	7	23,33	6	85,71	
<b>Sexo da criança</b>					
Masculino	19	63,33	10	52,63	0,466
Feminino	11	36,67	4	36,36	

O desempenho alterado no teste de Denver II esteve associado com a idade gestacional precoce do diagnóstico da infecção por vírus zika, perímetro cefálico alterado e presença de acompanhamento profissional para estímulo do DNPM (Tabela 3). A Tabela 4 mostrou que houve associação entre o desempenho alterado no teste de Denver II e todas as variáveis referentes às características dos diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais (Tabela 4).

**Tabela 3** – Associação entre o Teste de Denver II e características relacionadas à mãe e das crianças expostas ao zika no período gestacional, Cuiabá - MT, 2018.

Variáveis	Geral		Desempenho alterado no teste de Denver II		p-valor
	n	%	n	%	
<b>Idade gestacional do diagnóstico da infecção por vírus zika (semanas)</b>					
4 a 12	19	63,33	13	68,42	0,002
13 a 38	11	36,67	1	9,09	
<b>Febre durante a gestação</b>					
Sim	25	83,33	10	40,00	0,157
Não	5	16,67	4	80,00	
<b>Histórico de exantema na gestação</b>					
Sim	27	90,00	11	40,74	0,090
Não	3	10,00	3	100,00	
<b>Classificação do recém-nascido</b>					
Termo	25	83,33	12	48,00	1,000
Pré-termo	4	13,33	2	20,00	
Pré-termo moderado	1	3,33	0	0,00	
<b>Peso de nascimento (gramas)</b>					
1500 a 2499	5	16,67	2	40,00	1,000
2500 ou mais	25	83,33	12	48,00	
<b>Peso atual (escore Z para idade/sexo)</b>					
Adequado	21	70,00	8	38,10	0,237
Baixo	7	23,33	4	57,14	
Muito baixo	2	6,67	2	100,00	
<b>Comprimento de nascimento (escore Z para idade/sexo)</b>					
Adequado	20	66,67	9	45,00	0,840
Baixo	1	3,33	1	100,00	
Muito baixo	9	30,00	4	44,44	
<b>Estatura atual (escore Z)</b>					
Adequado	22	73,33	10	45,45	0,830
Baixa	7	23,33	3	42,86	
Muito baixa	1	3,33	1	100,00	
<b>Perímetro cefálico de nascimento (escore Z)</b>					
Adequado	18	60,00	3	16,67	<0,001
Muito baixo	12	40,00	11	91,67	
<b>Perímetro cefálico atual (escore Z)</b>					
Adequado	16	53,33	2	12,5	<0,001
Baixo	9	30,00	7	77,78	
Muito baixo	5	16,67	5	100,00	
<b>Realiza acompanhamento profissional para o DNPM<sup>a</sup></b>					
Sim	13	43,33	12	92,31	<0,001
Não	17	56,67	2	11,76	

<sup>a</sup> Desenvolvimento neuropsicomotor.

**Tabela 4** – Associação entre Teste de Denver II e as características dos diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais das crianças expostas ao zika no período gestacional, Cuiabá- MT, 2018.

Variáveis	Desempenho alterado no teste de Denver II								
	Durante o pré-natal			Ao nascer e no 1º mês de vida			Após o 1º mês de vida		
	n	%	P-valor	n	%	P-valor	n	%	P-valor
<b>Microcefalia</b>									
Sim	12	85,71	<0,001	11	91,67	<0,001	12	85,71	<0,001
Não	2	12,50		3	16,67		2	12,50	
<b>Calcificações cerebrais</b>									
Sim	12	100,00	<0,001	12	100,00	<0,001	12	100,00	<0,001
Não	2	12,50		2	12,50		2	11,11	
<b>Exame de BERA<sup>b</sup></b>									
Sim	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	11	78,57	0,003	11	91,67	<0,001
Não	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>		3	18,75		4	17,65	
<b>Alterações posturais</b>									
Sim	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	11	100,00	<0,001	11	100,00	<0,001
Não	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>		3	15,79		3	15,79	
<b>Exagero de reflexos primitivos</b>									
Sim	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	11	100,00	<0,001	11	100,00	<0,001
Não	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>		3	15,79		3	15,79	
<b>Hiperexcitabilidade</b>									
Sim	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	12	100,00	<0,001	12	100,00	<0,001
Não	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>		2	11,11		2	11,11	
<b>Hiperirritabilidade</b>									
Sim	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	12	100,00	<0,001	12	100,00	<0,001
Não	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>		2	11,11		2	11,11	
<b>Disfagia</b>									
Sim	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	10	100,00	<0,001	10	100,00	<0,001
Não	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>		4	20,00		4	20,00	
<b>Deformidades articulares</b>									
Sim	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	10	100,00	<0,001	10	100,00	<0,001
Não	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>		4	20,00		4	20,00	
<b>Hipertonia e persistência de reflexos arcaicos</b>									
Sim	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>	11	100,00	<0,001	11	100,00	<0,001
Não	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>		3	15,69		3	15,69	

<sup>a</sup> Não se aplica.

<sup>b</sup> Brainstem Evoked Response Audiometry.

## DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que o maior percentual de mães era jovem, com escolaridade e renda familiar baixa, que relataram a infecção ainda no início da gestação, sendo que nas duas últimas características, seus filhos apresentaram os maiores atrasos no desenvolvimento segundo o TTDDII; outros estudos mostraram achados semelhantes corroborando com o presente estudo<sup>16, 17,18,19</sup>. O desenvolvimento neuropsicomotor possui estreita e complexa relação com diversos fatores. Modelos hierarquizados para o estudo de seus determinantes e inter-relações facilitam esse entendimento<sup>2, 20</sup>.

Do ponto de vista epidemiológico, o modelo analítico dos determinantes sociais de saúde de Mosley e Chen (2003) e os fatores de risco apontados pelo MS estipulam três níveis de fatores que se inter-relacionam e alteram o desfecho dos casos: proximais (agem diretamente sobre o desfecho), intermediários e distais. A partir desse modelo, pode-se considerar a exposição pelo ZIKV durante a gestação<sup>21, 22,23</sup>.

Entre os determinantes proximais e intermediários, com ação direta ao SNC, estão os fatores maternos como a infecção congênita pelo ZIKV, idade gestacional da exposição, sinais clínicos como febre e exantema; fatores das crianças como estímulo profissional ao DNPM, idade da criança relacionada ao início dos sintomas, características clínicas/físicas e os diagnósticos pré-natais, neonatais e pós-natais das mesmas. Entre os determinantes distais, estão o nível socioeconômico e baixa renda familiar<sup>21, 23, 24</sup>.

Quanto aos fatores distais, Freitas et al.<sup>16</sup> corroboram com os achados desse estudo, pois descrevem que o perfil sociodemográfico das mães que tiveram infecção congênita pelo ZIKV é composto em sua maioria por mulheres jovens, com baixa escolaridade e baixa renda. A escolaridade materna e renda familiar mensal produzem efeitos sobre a carga e qualidade dos estímulos ofertados, assistência à saúde e educação, estando essas condições relacionadas ao DNPM das crianças. No presente estudo não houve associação significativa entre o TTDD II e essas variáveis, o que pode ter contribuído para esse resultado é a homogeneidade da amostra quanto às características sociais descritas<sup>3,22,23</sup>.

Com relação aos fatores proximais, características da mãe, os resultados encontrados mostraram que quase todas relataram sinais clínicos prováveis da infecção, como febre e exantema, resultados semelhantes foram observados em outros estudos sobre a infecção congênita pelo ZIKV<sup>17,18</sup>. Concomitantes aos relatos de exantema e febre, a maioria das mães

apresentou a infecção ainda no início da gestação, sendo essa preditora de diferentes prevalências na gravidade de sequelas da criança<sup>19</sup>.

Diversos autores já demonstraram que quanto mais antecipada for à infecção congênita na idade gestacional, principalmente no 1º e início do 2º trimestres, fase essencial para formação dos neurônios e sinapses, mais graves serão os acometimentos para o SNC, podendo evoluir para SZC, com maiores probabilidades de anomalias cerebrais e sequelas que comprometem o DNPM dessas crianças<sup>2,19,25,26,27</sup>. Esses achados reforçam as nossas análises, em que foram encontradas associações entre exposição à infecção congênita no início da gestação e atrasos no DNPM.

Crianças com 24 ou mais meses de idade apresentaram maiores atrasos no desenvolvimento com associação significativa com o TTDDII. Uma primeira reflexão é que conforme a criança cresce seus repertórios neuropsicomotores vão se refinando, fazendo com que tenham mais necessidade em explorar o mundo e conseqüentemente, demandem mais recursos, acesso a materiais adequados, maior estimulação pessoal, todos esses aspectos dependem de bons níveis sociais e econômicos, que conforme descritos, concentram-se numa minoria da amostra<sup>22,24</sup>.

A segunda hipótese deve-se ao fato das idades entre dois e três anos, corresponderem ao período inicial do surto no Brasil (2015/2016), concomitante ao período inicial de pouco conhecimento sobre a doença/agravo e do potencial de morbidade em crianças, dificultando as medidas de diagnósticos e encaminhamento precoce aos tratamentos adequados, repercutindo no retardo do DNPM<sup>2,11,17,28</sup>. Cabe destacar, que mais da metade das crianças avaliadas recebiam acompanhamento profissional para o desenvolvimento, mas ainda assim, foram as que mais apresentaram alterações no DNPM, denotando que possivelmente demoraram a ter acesso aos serviços de estimulação precoce<sup>9</sup>.

Nos Estados Unidos, uma coorte de crianças nascidas de mães com infecção confirmada ou provável pelo ZIKV na gestação demonstrou que a identificação e intervenção precoce de eventos adversos no desenvolvimento neurológico foram determinantes para melhorar o funcionamento cognitivo, social e comportamental. Recomenda-se que o momento mais crítico para intervir é durante os primeiros três anos, propondo avaliação multiprofissional padronizada ao nascimento e a cada consulta<sup>28</sup>.

No Brasil, recomenda-se assistência precoce as crianças acometidas pela infecção congênita do ZKV e que seja realizada por uma equipe multidisciplinar, destacando-se pediatras, neurologistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos<sup>5,24</sup>. Essas

informações corroboram com o estudo atual, em que possivelmente a falta de estimulação precoce foi fator decisivo nos prognósticos de maiores alterações.

Verificou-se alta prevalência de alterações clínicas e físicas nas crianças acometidas pela infecção congênita pelo ZIKV, e quando associadas às alterações no desenvolvimento, se tornaram unânimes. Das alterações do DNPM de qualquer ordem as mais prevalentes foram os atrasos na linguagem e no aspecto motor. Outros estudos já evidenciaram que os atrasos no desenvolvimento dessa população afetam principalmente a linguagem e a motricidade<sup>2,16,26</sup>.

Crianças com microcefalia devido à infecção por ZIKV podem apresentar importantes comprometimentos neurológicos que dificultam o progresso do DNPM, associando-se com alterações motoras e cognitivas que variam de acordo com o grau de acometimento cerebral, além de déficits auditivos, visuais, físicos e intelectuais<sup>2,27,29</sup>. Flor et al.<sup>10</sup> avaliaram o desenvolvimento de lactentes com infecção congênita pelo ZIKV e microcefalia, onde constataram comprometimentos graves, como dificuldades em rolar, engatinhar e dissociar cintura pélvica escapular, restringindo os principais padrões normais de movimentos para o desenvolvimento adequado, confirmando com nossos achados em que houve associação com a microcefalia e atrasos no desenvolvimento.

Ao se tratar dos sinais clínicos de anormalidades cerebrais, assim como nesse estudo, outros achados no Brasil identificaram que as crianças com confirmação da infecção tiveram alterações em exames de imagem, como as calcificações cerebrais, além de retardo do perímetro cefálico pós-natal com microcefalia no 5º mês de vida. Esses achados forneceram evidências de que entre bebês com exposição pré-natal ao ZIKV, a ausência de microcefalia ao nascimento não exclui a infecção congênita<sup>8,26</sup>.

No que se refere à avaliação do DNPM de crianças com infecção congênita pelo ZIKV por exames de neuroimagem, Moreira et al.<sup>30</sup> apontaram que crianças com imagem cerebral normal tiveram 20% menos chances de atraso no desenvolvimento quando comparadas aquelas com imagem cerebral anormal. As informações descritas reforçam as desse estudo, pois foram observadas associações significativas entre atrasos no desenvolvimento e alterações neurorradiológica.

Alta prevalência de transtornos no aparelho locomotor esteve associada à infecção congênita por ZIKV. Crianças acometidas pela infecção durante a gestação podem nascer com postura inadequada resultante de deformidades articulares e de membros, como pés tortos congênitos, luxação de quadril, artrogripose e persistência de reflexos primitivos. Todos esses são sintomas de comprometimentos neurológicos com sinais de envolvimento extrapiramidal<sup>6</sup>.

Outro estudo mostrou que estas crianças têm em comum a hiperreflexia e hipertonia, desenvolvimento atípico e déficit na função manual, relatando que após o nascimento ainda no primeiro trimestre de vida, já é possível identificar sinais de lesões cerebrais graves a partir dessas anormalidades presentes no tônus muscular e na persistência dos reflexos primitivos, corroborando com nossas análises, em que foi encontrada associação entre hipertonia/persistência de reflexos primitivos e alterações no desenvolvimento desde o 1º mês de vida<sup>25</sup>.

Os transtornos no aparelho locomotor dessas crianças determinam obstáculos importantes aos marcos do DNPM, visto que esses lactentes não conseguem explorar o ambiente, não desenvolvem reação de proteção, com grande dificuldade em estabilizar a postura, obtendo apenas a vivência das posições prona/supina<sup>10,29</sup>.

Evidencia-se ainda na literatura, sinal clínico referente a aspectos fonoarticulatórios, sendo mais prevalente a incoordenação na função de sucção com consequente evolução para disfagia, igualmente demonstrado num maior número de crianças avaliadas, com associação importante aos distúrbios no desenvolvimento. Essa característica justifica-se em virtude de lesão em diversas estruturas que fazem conexões com o centro da deglutição, como o cerebelo, núcleos da base, tálamo e região córticosubcortical, regiões também associadas aos aspectos da coordenação, equilíbrio, motricidade fina e aprendizagem<sup>8,25</sup>.

Os maiores atrasos no DNPM foram na linguagem e motricidade fina. Todas as alterações clínicas e os diagnósticos em exames de neuroimagem tiveram associação significativa com o retardo no DNPM, sendo que quanto mais alterações no SNC, maiores serão os comprometimentos ao desenvolvimento. Adicionalmente, foi identificado que quanto mais precoce a infecção ocorrer na gestação maior serão os acometimentos para o SNC concomitantes ao DNPM e que essas manifestações se tornam mais complexas ao levar em consideração a relação temporal da faixa etária e circulação do agente etiológico, assim como o contexto no qual a criança se insere, com pouca oportunidade de estímulos e acesso precoce ao acompanhamento profissional para o DNPM.

Ressalta-se a importância de políticas públicas que propiciem as crianças o acesso mais precoce aos tratamentos adequados no SUS, com avaliações periódicas, intervenção de equipe multiprofissional, visando otimizar ao máximo suas aquisições e minimizando os impactos das sequelas, facilitando a melhor evolução do desenvolvimento e qualidade de vida, além de acompanhamento psicológico e orientações aos pais.

O estudo apresentou como limitação o mau preenchimento dos registros e prontuários dos pacientes, a grande maioria com números e informações incorretas,

impossibilitando o contato. Além disso, as crianças integrantes do estudo não foram avaliadas quanto a transtornos do espectro autista.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Kalil Neto F, Fiori HH, Scotta MC, et al. Microcefalia e vírus Zika: um olhar clínico e epidemiológico do surto em vigência no Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:230-40.
2. Avelino MOA, Ferraz PCS. Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com síndrome pós-zika vírus: um estudo transversal. *Rev Pesq Fisio (Salvador)*. 2018;8:147-54.
3. Lowe R, Barcellos C, Brasil P, Cruz OG, Honório NA, Kuper H, et al. The zika virus epidemic in Brazil: from discovery to future implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:96-114.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika). *Semana Epidemiológica de 1 a 34*. Brasília: Ministério da saúde; 2019. v. 50. n. 22. 11p.
5. Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MAW, van der Linden V, Silva PFS. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cad Saúde Pública (Rio J)*. 2016;32:e00047716.
6. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017;171:288-95.
7. Besnard M, Dub T, Gérardin P. Outcomes for 2 children after peripartum acquisition of Zika virus infection, French Polynesia, 2013–2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:1421-3.
8. Pessoa A, van der Linden V, Yeargin-Allsopp M, Carvalho MDCG, Ribeiro EM, Braun KVN, et al. Motor abnormalities and epilepsy in infants and children with evidence of congenital Zika virus infection. *Pediatrics*. 2018;141:S167-S179.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 136p.
10. Flor CJDRV, Guerreiro CF, Anjos JLM. Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia associado ao zika vírus. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*. 2017;7:313-18.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 158p.

12. SBP/OMS. Sociedade Brasileira de Pediatria/ Organização Mundial da Saúde. Gráficos de crescimento. [acesso 18 maio 2019]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/departamentos-cientificos/endocrinologia/graficos-decrescimento/>
13. SBP/OMS. Sociedade Brasileira de Pediatria/ Organização Mundial da Saúde. Perímetro cefálico para idade, (Meninos), 0-5 anos, em Z score. [acesso 25 abr 2019]. Disponível em: [https://www.who.int/childgrowth/standards/second\\_set/cht\\_hcfa\\_boys\\_z\\_0\\_5.pdf?ua=1](https://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/cht_hcfa_boys_z_0_5.pdf?ua=1)
14. Frankenburg WK. Preventing developmental delays: is developmental screening sufficient? *Pediatrics*. 1994;93:586-93.
15. Souza SC, Leone C, Takano AO, Moratelli HB. Desenvolvimento de pré-escolares na educação infantil em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Cad Saúde Pública (Rio J)*. 2008;24:1917-26.
16. Freitas PSS, Soares GB, Mocelin HJS, Lacerda LCX, Prado TN, Sales CMM, et al. Síndrome congênita do vírus Zika: perfil sociodemográfico das mães. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e24.
17. Cabral CM, Nóbrega MEB, Leite PL, Souza MSF, Teixeira DCP, Cavalcante TF, et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. *Epidemiol Serv Saúde (Brasília)*. 2017;26:245-54.
18. Duarte G, Moron AF, Timerman A, Fernandes CE, Mariani Neto C, Almeida Filho GL, et al. Zika virus infection in pregnant women and microcephaly. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39:235-48.
19. Martins RS, Fróes MH, Saad LdC, Ignácio Junior SM, Prado WDA, Figueiredo EM, et al. Descrição dos casos de síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV no estado de São Paulo, no período 2015 a 2017. *Epidemiol Serv Saúde (Brasília)*. 2018;27:e2017382.
20. Souza JM, Veríssimo MLR. Desenvolvimento infantil: análise de um novo conceito. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2015;23:1097-104.
21. Brasil. Ministério da saúde. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: método canguru: manual técnico. Brasília: Ministério da saúde; 2013. 204p.
22. Ribeiro DG, Perosa GB, Padovani FHP. Fatores de risco para o desenvolvimento de crianças atendidas em Unidades de Saúde da Família, ao final do primeiro ano de vida: aspectos sociodemográficos e de saúde mental materna. *Ciênc Saúde Colet*. 2014;19(1):215-26.
23. Abreu TT, Novais MCM, Guimarães ICB. Crianças com microcefalia associada à infecção congênita pelo vírus Zika: características clínicas e epidemiológicas num hospital terciário. *Rev Ciênc Méd Biol (Salvador)*. 2016;15:426-33.

24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 184p.
25. Botelho ACG, Neri LV, Silva MQF, Lima TT, Santos KG, Cunha RMA, et al. Infecção congênita presumível por Zika vírus: achados do desenvolvimento neuropsicomotor – relato de casos. *Rev Bras Saude Mater Infant (Recife)*. 2016;16 Suppl 1:S45-S50.
26. Feitosa IML, Schuler-Faccini L, Sanseverino MTV. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. *Bol Cient Pediatr*. 2016;05:75-80.
27. Ribeiro BNF, Muniz BC, Gasparetto EL, Ventura N, Marchiori E. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: what do we know so far? *Radiol Bras (São Paulo)*. 2017;50:314–22.
28. Rice ME, Galang RR, Roth NM, Ellington SR, Moore CA, Valencia-Prado M, et al. Vital Signs: Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities possibly associated with congenital zika virus infection — U.S. Territories and Freely Associated States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:858-67.
29. Souza AMCP, Souza GL, Hamburgo JS, Cardoso MM. Perspectivas atuais e prognóstico motor sobre a síndrome congênita do zika vírus. *Rev Eletrôn Atualiza Saúde*. 2018; 7:33-44.
30. Moreira MEL, Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Damasceno L, Pone M. Neurodevelopment in infants exposed to Zika virus in utero. *New England Journal of Medicine*. 2019;379:2377-79.

## 5. REFERÊNCIAS

Abreu TT, Novais MCM, Guimarães ICB. Crianças com microcefalia associada à infecção congênita pelo vírus Zika: características clínicas e epidemiológicas num hospital terciário. *Rev Ciênc Méd Biol*. 2016;15(3):426-33.

Avelino e Ferraz. Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com síndrome pós-zika vírus: um estudo transversal. *Rev Pesq Fisio*. 2018 Maio;8(2):147-154.

APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32(4):260-7.

Aragao FV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;353(1901):1-10.

Basarab M, Bowman C, Aarons EJ, Cropley I. Vírus da Zika. *BMJ*. 2016;352(1049):1049-55.

Besnard M, Dub T, Gérardin P. Outcomes for 2 children after peripartum acquisition of Zika virus infection, French Polynesia, 2013–2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(8):1421-2.

Botelho ACG, Neri LV, Silva MQF, Lima TT, Santos KG, Cunha RMA, et al. Infecção congênita presumível por Zika vírus: achados do desenvolvimento neuropsicomotor – relato de casos. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2016;16(Suppl 1):S45-S50.

Brasil. Ministério da saúde. Manual Técnico de Atenção Humanizada ao recém nascido de baixo peso: Brasília: Ministério da saúde, 2013. 204p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 55p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 13 de 2016. Boletim epidemiológico 47(18) [acesso em 1 abril 2018]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/26/2016-014---Dengue-SE13-prelo.pdf>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. 42p

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. 123p

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 49 de 2017. Boletim Epidemiológico 48(44) [acesso em 30 mar 2018]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/26/2017-044.pdf>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a. 136p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. 158p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 7 de 2018. Boletim Epidemiológico 49(9) [acesso em 26 mar 2018]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/06/2018-008-Publicacao.pdf>.

Brasil. 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 12 de 2019 e Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti (LIRAA). Boletim Epidemiológico 50(13). [acesso em 9 maio 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/30/2019-013-Monitoramento-dos-casos-de-arboviroses-urbanas-transmitidas-pelo-Aedes-publicacao.pdf>.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. Estados. [acesso em 10 nov 2017a]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt/panorama>.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. Cidades. [acesso em 10 nov 2017b]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=510340&search=mato-grosso|cuiaba|infograficos:-informacoes-completas>.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. Cidades. [acesso em 10 nov 2017c]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt/cuiaba/panorama>.

Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Departamento de Informática do SUS. Dados de acesso público 2017. [acesso em 10 nov 2017]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibge/censo/cnv/ginimt.def>.

Brito CML, Vieira GO, Conceição MOC, Oliveira NF. Desenvolvimento neuropsicomotor: o teste de Denver na triagem dos atrasos cognitivos e neuromotores de pré-escolares. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(7):1403-14.

Cabral CM, Nóbrega MEB, Leite PL, Souza MSF, Teixeira DCP, Cavalcante TF. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017;26(2):245-254.

Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika vírus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6):1085-6.

Coelho AVC e Crovella S. "Microcephaly prevalence in infants born to Zika virus-infected women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1714-24.

Cunningham FG, Leveno KJ, Alexander JM, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Obstetrícia de Williams*. 23. ed. São Paulo: AMGH; 2014. Crescimento e desenvolvimento do feto; p.80.

Duarte G, Moron AF, Timerman A, Fernandes CE, Neto CM, de Almeida Filho GL, et al. Zika virus infection in pregnant women and microcephaly. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(5):235–248.

Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MAW, van der Linden V, Silva PFS. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cad Saúde Pública*. 2016;32(7): e00047716. [acesso em 10 nov 2017]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2016000700601&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000700601&lng=pt).

Feitosa IML, Schuler-Faccini L, Sanseverino MTV. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. *Bol Cient Pediatr*. 2016;05(3):75-80.

Feigelman S. O primeiro ano. In: Kliegman RM, Stanton BF, ST Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Tratado de Pediatria*. 19. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014a. p.26-30.

Feigelman S. O segundo ano. In: Kliegman RM, Stanton BF, ST Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Tratado de Pediatria. 19. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014b. p.31-32.

Flor CJDV, Guerreiro CF, Anjos JLM. Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia associado ao zika vírus. Revista Pesquisa em Fisioterapia. 2017;7(3):313-318.

Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver developmental screening test. Pediatrics. 1992;89(1):91-7.

Frankenburg WK. Preventing developmental delays: is developmental screening sufficient? Pediatrics. 1994;93(4):586-593.

Freitas PSS, Soares GB, Mocelin HJS, Lacerda LCX, Prado TND, Sales CMM, et al. Síndrome congênita do vírus Zika: perfil sociodemográfico das mães. Rev Panam Salud Publica. 2019;43(24):1-7.

Lima-camara T. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. Rev. Saúde Pública. 2016;50:36-40.

Lima, AKP; Lima,AO. Perfil do desenvolvimento neuropsicomotor e aspectos familiares de crianças institucionalizadas na cidade do Recife. 2012;1(5): 11-25.

Lowe R, Barcellos C, Brasil P, Cruz OG, Honório NA, Kuper H, et al. The Zika Virus Epidemic in Brazil: from discovery to future implications. Int J Environ Res Saúde Pública. 2018;15(1):96-114.

Mosley WH e Chen LC. An analytical framework for the study of child survival in developing countries. Bull World Health Organ. 2003;81(2)140-5.

Martins RS, Fróes MH, Saad LC, Junior SMI, Prado WDA, Figueiredo EM. Descrição dos casos de síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV no estado de São Paulo, no período 2015 a 2017. Epidemiol. Serv. Saude. 2018;27(3) 1-10.

Microcephaly Epidemic Research Group. Microcephaly in infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. Emerg Infect Dis. 2016;22(6):1090-3.

Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. N Engl J Med. 2016;374:951-8.

Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Ped.* 2017;171(3):288-95.

Moreira MEL, Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Damasceno L, Pone M. Neurodevelopment in infants exposed to Zika virus in utero. *New England Journal of Medicine.* 2019; 379(24) 2377-2379.

Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Kalil Neto F, Fiori HH, Scotta MC, et al. Microcefalia e vírus Zika: um olhar clínico e epidemiológico do surto em vigência no Brasil. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(3):230-40.

Oliveira CS, Vasconcelos PFC. Microcefalia e vírus Zika [editorial]. *J Pediatr (Rio J).* 2016; 92(2):103-5.

Olson J. O recém-nascido. In: Kliegman RM, Stanton BF, ST Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Tratado de Pediatria.* 19. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p.26.

OMS - Organização Mundial de Saúde. Who: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56: 247-53.

OPAS/OMS - Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. Zika – Atualização Epidemiológica – 9 de fevereiro de 2017. [acesso em 26 mar 2018]. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/images/stories/SalaZika/atualizacao%20033.pdf?ua=1>.

OPAS/OMS - Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. OPAS/OMS reafirma compromisso em trabalhar com países para eliminar doenças transmissíveis até 2030 – 4 de setembro de 2018. [acesso em 16 maio 2019]. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&view=article&id=5752:opa-s-oms-reafirma-compromisso-em-trabalhar-com-paises-para-eliminar-doencas-transmissiveis-ate-2030&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&view=article&id=5752:opa-s-oms-reafirma-compromisso-em-trabalhar-com-paises-para-eliminar-doencas-transmissiveis-ate-2030&Itemid=812).

Papa MP, Meuren LM, Coelho SV, de Oliveira Lucas CG, Mustafá YM, Matassoli FL, et al. Zika virus infects, activates, and crosses brain microvascular endothelial cells, without barrier disruption. *Front Microbiol.* 2017;8:2557.

Pereira JLF, Lima SP, Oliveira CDB, França ISX, Soares GC, Alencar GSA. Epidemiological aspects of microcephal cases and central nervous system changes in newborn. *Int Arch Med.* 2017;10(192):1-6.

Pessoa A, van der Linden V, Yeargin-Allsopp M, Carvalho MD, Ribeiro E, Braun K. Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children With Evidence of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatrics*. 2018;141(2):167-179.

Ribeiro DG, Perosa GB, Padovani FHP. Fatores de risco para o desenvolvimento de crianças atendidas em Unidades de Saúde da Família, ao final do primeiro ano de vida: aspectos sociodemográficos e de saúde mental materna. *Ciênc Saúde Colet*. 2014;19(1):215-226.

Ribeiro B, Muniz BC, Gasparetto EL, Ventura N, Marchiori E. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: what do we know so far? *Radiol Bras*. 2017;50(5):314–322.

Rice ME, Galang RR, Roth NM, Ellington SR, Moore CA, Valencia-Prado M, Vital Signs: Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities Possibly Associated with Congenital Zika Virus Infection — U.S. Territories and Freely Associated States. *MMWR*. 2018;67(31): 858-867.

Sakkas H, Bozidis P, Giannakopoulos P, Sofikitis P, Papadopoulou C. An Update on Sexual Transmission of Zika Virus. *Pathogens*. 2018; 7(3): 1-14.

Satterfield-Nash, Kim Kotzky A, Allen J, Bertolli J, Moore CA, Pereira IO. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(49):1347-1351.

Sá FE, Cardoso KVV, Jucá RVBM. Microcefalia e vírus Zika: do padrão epidemiológico à intervenção precoce. *Rev Fisioter S Fun*. 2016;5(1):2-5.

SES/MT - Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso. Boletim Epidemiológico nº 01, Ed.01, S.E. 02/2016 – Dengue, Febre Chikungunya e Febre pelo vírus Zika. Cuiabá: Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso; 2016a. [acesso em 28 abril de 2018]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/dengue/arquivos/526/documentos?page=4>.

SES/MT - Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso. Boletim Epidemiológico nº 03, Ed.01, S.E. 04/2016 – Dengue, Febre Chikungunya e Febre pelo vírus Zika. Cuiabá: Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso; 2016b. [acesso em 28 abril de 2018]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/dengue/arquivos/526/documentos?page=4>.

SES/MT - Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso. Boletim Epidemiológico nº 35, Ed.01, S.E. 50/2016 – Dengue, Febre Chikungunya e Febre pelo vírus Zika. Cuiabá: Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso; 2016c. [acesso em 28 abril de 2018]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/dengue/arquivos/526/documentos?page=2>.

SES/MT - Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso. Boletim Epidemiológico nº45, Ed.01, S.E. 52/2017 – Dengue, Febre Chikungunya e Febre pelo vírus Zika. Cuiabá: Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso; 2017. [acesso em 1 abril de 2018]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/dengue/arquivos/526/documentos?page=1>.

SES/MT - Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso. Boletim Epidemiológico nº5, Ed.01, S.E. 10/2018 – Dengue, Febre Chikungunya e Febre pelo vírus Zika. Cuiabá: Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso; 2018. [acesso em 26 mar 2018]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/dengue/arquivos/526/documentos?page=1>.

Silva ACD, Engstron EM, Miranda CT. Fatores associados ao desenvolvimento neuropsicomotor em crianças de 6-18 meses de vida inseridas em creches públicas do Município de João Pessoa, Paraíba, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2015;31(9):1881-1893.

Souza SC, Leone C, Takano AO, Moratelli HB. Desenvolvimento de pré-escolares na educação infantil em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(8): 1917-1926.

Souza JM, Veríssimo MLR. Desenvolvimento infantil: análise de um novo conceito. *Rev Latino-Am Enf*. 2015;23(6):1097-104.

Souza AMCP, Souza GL, Hamburgo JS, Cardoso MM. Perspectivas atuais e prognóstico motor sobre a síndrome congênita do zika vírus. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde*. 2018; 7(7):33-44.

SBP/OMS. Sociedade Brasileira de Pediatria/ Organização Mundial da Saúde. Gráficos de crescimento. [acesso em 18 maio 2019]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/departamentos-cientificos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>

SBP/OMS. Sociedade Brasileira de Pediatria/ Organização Mundial da Saúde. Peso para idade, (Meninos), 0-5 anos, em Z score. [acesso em 25 abril 2019a]. Disponível em: [https://www.who.int/childgrowth/standards/cht\\_wfa\\_boys\\_z\\_0\\_5.pdf?ua=1%C2%A0](https://www.who.int/childgrowth/standards/cht_wfa_boys_z_0_5.pdf?ua=1%C2%A0)

SBP/OMS. Sociedade Brasileira de Pediatria/ Organização Mundial da Saúde. Peso para idade, (Meninas), 0-5 anos, em Z score. [acesso em 25 abril 2019b]. Disponível em: [https://www.who.int/childgrowth/standards/cht\\_wfa\\_girls\\_z\\_0\\_5.pdf?ua=1%C2%A0](https://www.who.int/childgrowth/standards/cht_wfa_girls_z_0_5.pdf?ua=1%C2%A0)

SBP/OMS. Sociedade Brasileira de Pediatria/ Organização Mundial da Saúde. Altura para idade, (Meninos), 0-5 anos, em Z score. [acesso em 25 abril 2019c]. Disponível em: [https://www.who.int/childgrowth/standards/cht\\_lhfa\\_boys\\_z\\_0\\_5.pdf?ua=1](https://www.who.int/childgrowth/standards/cht_lhfa_boys_z_0_5.pdf?ua=1)

SBP/OMS. Sociedade Brasileira de Pediatria/ Organização Mundial da Saúde. Altura para idade, (Meninas), 0-5 anos, em Z score. [acesso em 25 abril 2019d]. Disponível em: [https://www.who.int/childgrowth/standards/cht\\_lhfa\\_girls\\_z\\_0\\_5.pdf?ua=1](https://www.who.int/childgrowth/standards/cht_lhfa_girls_z_0_5.pdf?ua=1)

SBP/OMS. Sociedade Brasileira de Pediatria/ Organização Mundial da Saúde. Perímetro cefálico para idade, (Meninos), 0-5 anos, em Z score. [acesso em 25 abril 2019e]. Disponível em: [https://www.who.int/childgrowth/standards/second\\_set/cht\\_hcfa\\_boys\\_z\\_0\\_5.pdf?ua=1](https://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/cht_hcfa_boys_z_0_5.pdf?ua=1)

SBP/OMS. Sociedade Brasileira de Pediatria/ Organização Mundial da Saúde. Perímetro cefálico para idade, (Menino), 0-5 anos, em Z score. [acesso em 25 abril 2019f]. Disponível em: [https://www.who.int/childgrowth/standards/second\\_set/cht\\_hcfa\\_girls\\_z\\_0\\_5.pdf?ua=1%20%A0](https://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/cht_hcfa_girls_z_0_5.pdf?ua=1%20%A0)

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):59-62.

Van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, van der Linden Jr H, Rolim Filho EL. Description of 13 infants born during october 2015–january 2016 with congenital zika virus infection without microcephaly at birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1343-8.

Walter LT, Higa GSV, Ikebara JM, Vedovello D, Salvador FS, Takada SH, et al. Evaluation of possible consequences of zika virus infection in the developing nervous system. *Mol Neurobiol.* 2017; *in press.* [acesso em 11 fev 2017]. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12035-017-0442-5.pdf>.

WHO – World Health Organization. Situation report. Zika virus: microcephaly, Guillain-Barré Syndrome. 2016 [acesso em 21 ago 2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249534/1/zikasitrep18Aug16-eng.pdf?ua=1>.

WHO – World Health Organization. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. 2014 [acesso em 1 dez 2017]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/110223/1/9789241548724\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/110223/1/9789241548724_eng.pdf?ua=1&ua=1).

Zago JTC, Pinto PAF, Leite HR, Santos JN, Morais RLS. Associação entre o desenvolvimento neuropsicomotor e fatores de risco biológico e ambientais em crianças na primeira infância. *Rev CEFAC.* 2017; 19(3):320-329.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Protocolo de Coleta de Dados

NÚMERO DO QUESTIONÁRIO: \_\_\_\_\_

#### 1 – DADOS DA MÃE

- 1, Nome da mãe \_\_\_\_\_
- 2, Idade: \_\_ anos
- 2,1, Naturalidade \_\_\_\_\_
- 2,2, Procedência: 1 - ( ) capital; 2 - ( ) interior
- 2,2 Endereço com telefone fixo celular pai mãe: \_\_\_\_\_
- 3, Grau de escolaridade do responsável: 1 - ( ) ensino fundamental incompleto; 2 - ( ) ensino fundamental completo; 3 - ( ) ensino médio incompleto; 4 - ( ) ensino médio completo; 5 - ( ) ensino superior incompleto; 6 - ( ) ensino superior completo; 7 - ( ) analfabeto; 8 - ( ) ignorado
- 4, Profissão \_\_\_\_\_
- 5, Estado civil \_\_ (1=solteira;2=casada; 3=divorciada; 4=viúva; 5=amasiada; 6=presença de companheiro)
- 6, Renda familiar mensal: R\$ \_\_\_\_\_,00 6,1 Quantas pessoas moram na casa \_\_ 6,2: Recebe auxílio do governo como bolsa família: \_\_\_\_\_ 6,3 outros proventos: \_\_\_\_\_
- 7, Com quantos meses de gravidez estava quando houve o diagnóstico de infecção por vírus Zika \_
- 8, Teve febre durante a gestação \_ (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)
- 9, Teve manchas vermelhas no corpo durante a gestação \_ (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)
- 10, Confirmação laboratorial para Zika vírus \_ (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)
- 10,1 Qual método? \_\_\_\_\_

#### 2– DADOS DA CRIANÇA

- 11, Nome da criança \_\_\_\_\_
- 12, Data do dia da avaliação Denver \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_\_
- 13, Data de nascimento \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_\_
- 14, Sexo \_\_ (1=masculino; 2=feminino)
- 15, O parto foi realizado com quantos semanas de gestação, Capurro somático (IG) \_\_\_\_\_ semanas \_\_\_\_ /7 (1=termo; 2=pré-termo tardio; 3= pré-termo moderado; 4=muito pré-termo; 5=pré-termo extremo)
- 16, Qual foi o peso ao nascimento: \_\_\_\_\_ g
- 17, Comprimento ao nascimento \_\_ cm
- 18, Peso atual: \_\_\_\_\_ g
- 19, Perímetro cefálico nascimento \_\_ cm
- 20, Altura atual: \_\_\_\_\_ cm
- 21: Perímetro cefálico atual: \_\_ cm
- 22, Índice de APGAR 5º \_\_ minuto
- 23a, Está sendo realizado estímulo para o desenvolvimento? \_\_
- 23b, Qual o local de atendimento: \_\_\_\_\_
- 23c, Por quais profissionais da saúde a criança já foi atendida? \_\_\_\_\_
- 24 Alterações neurológicas em exame de imagem durante o pré-natal** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)
  - 24,1 Microcefalia \_
  - 24,2 Microencefalia \_
  - 24,3 Alterações de fossa posterior, dimorfismo de vermis cerebelar \_
  - 24,4 Ventriculomegalia (leve, moderado e grave – ex vacum)\_
  - 24,5 Hidrocefalia \_
  - 24,6 Calcificações cerebrais disseminadas \_
  - 24,7 Disgenesia de corpo caloso \_
  - 24,8 Esquizencefalia/porencefalia \_
  - 24,9 Afilamento do córtex \_
  - 24,10 Occipital proeminente \_
- 25 Dismorfias faciais em exame de imagem durante o pré-natal** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)
  - 5,1 Desproporção craniofacial \_

- 25,2 Face plana\_  
 25,3 Microftalmia\_  
 25,4 Retrognatia\_  
 25,5 Hipotelorismo\_  
 25,6 Redundância de pele no couro cabeludo\_  
**26 Alterações músculo-articulares em exame de imagem durante o pré-natal** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)  
 26,1 Posição viciosa das mãos e dos pés (proxy de artrogripose) \_  
**27 Outros achados em exame de imagem durante o pré-natal** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)  
 27,1 Alterações do volume amniótico (polidrâmnio) \_  
**28 Alterações em exames de imagem ao nascer e dentro do 1º mês de vida** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)  
 28,1 Calcificações cerebrais\_  
 28,2 Distúrbios do desenvolvimento cortical cerebral\_  
 28,3 Predomínio fronto parietais do espessamento cortical\_  
 28,4 Polimicrogiria\_  
 28,5 Simplificação do padrão de giração/sulcação cerebral\_  
 28,6 ventriculomegalia/dilatação ventricular\_  
 28,7 alteração do padrão de fossa posterior\_  
 28,8 hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo, corpo caloso\_  
**29 Alterações na visão ou audição ao nascer e dentro do 1º mês de vida** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)  
 29,1 Alterações no mapeamento de retina\_  
 29,2 Lesão do epitélio retiniano, achados incomuns de pigmentação\_  
 29,3 Lesões circulares atroficas da retina\_  
 29,4 Alterações de nervo Óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar)\_  
 29,5 Alteração da função visual\_  
 29,6 Avaliação da função auditiva\_  
 29,7 Emissões otoacústica\_  
 29,8 BERA\_  
**30 Alterações neurosensoriais ao nascer e dentro do 1º mês de vida** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)  
 30,1 Alterações do tônus muscular\_  
 30,2 Alteração de postura\_  
 30,3 Exagero dos reflexos primitivos\_  
 30,4 hiperexcitabilidade\_  
 30,5 Hiperirritabilidade\_  
 30,6 Crises epiléticas\_  
 30,7 Dificuldade de sucção e deglutição\_  
 30,8 Disfagia\_  
 30,9 Alterações de fundoscopia (retina e nervo óptico)\_  
 30,10 Movimentos oculares anormais\_  
**31 Achados clínicos dismorfológicos ao nascer e dentro do 1º mês de vida** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)  
 31,1 Microcefalia (-2 DP)\_  
 31,2 Desproporção craniofacial\_  
 31,3 Deformidades articulares e de membros\_  
**32 Alterações físicas após 1º mês de vida** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)  
 32,1 Desproporção craniofacial\_  
 32,2 Alteração de PC/hidrocefalia pela expansão da fontanela anterior\_  
 32,3 Visuais (desatenção visual/estrabismo manifesto/ nistagmo)\_  
 32,4 Hipertonia\_  
 32,5 Luxação congênita de quadril\_  
 32,6 Alterações auditivas (perda auditiva sensorio-neural uni ou bilateral)\_  
 32,7 Microftalmia\_  
 32,8 Alteração em genitália – criptorquidia/hipospadia\_  
**33 Alterações funcionais após 1º mês de vida** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)  
 33,1 RGE/disfagia\_  
 33,2 Epilepsia/espasmos\_  
 33,3 Irritabilidade\_  
 33,4 Alterações visuais\_  
 33,5 Hipertonia/persistência dos reflexos arcaicos (RTCA)\_  
 33,6 Alterações auditivas (perda auditiva sensorio-neural uni ou bilateral)\_  
**34 Alterações neurosensoriais após 1º mês de vida** (1=sim; 2=não; 9=não sabe/ignorado)\_

- 34,1 Alterações estruturais do SNC (calcificação, dismorfias do corpo caloso e ventriculomegalia)\_
- 34,,2 Alterações do BERA/EOA (tira da lista de alteração muito comum, necessidade de fazer o BERA)\_
- 34,3 Alterações no mapeamento da retina/reflexo olho vermelho/foto documentação digital da retina (RetCam) \_
- 34,4 Catarata\_
- 34,5 Glaucoma\_
- 34,6 Microftalmia\_
- 34,7 Coloboma\_

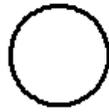


## Anexo 2 – Protocolo de Avaliação – Teste de Denver II

continuação

## INSTRUÇÕES PARA UTILIZAÇÃO

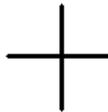
1. Tente fazer a criança sorrir sorrindo, falando ou acenando. Não toque nela.
2. A criança deve fixar as mãos por vários segundos.
3. Os pais podem ajudar a criança a escovar os dentes, colocando o creme dental na escova.
4. A criança não tem que ser capaz de amarrar os sapatos, abotoar ou fechar o zíper nas costas.
5. Mover a lâ devagar em um arco de um lado p/ outro, próximo 30cm da face da criança.
6. Passa se a criança segura o chocalho quando ele toca o dorso ou a ponta dos dedos.
7. Passa se a criança tenta ver onde a lâ foi. A lâ deve desaparecer rapidamente na mão do examinador sem movimento do braço.
8. A criança deve transferir o cubo de uma mão para outra s/ajuda do corpo, boca ou mesa.
9. Passa se a criança pega a semente com uma parte do polegar e o outro dedo.
10. A linha pode variar somente 30° ou menos da linha do examinador.
11. Faça um sinal positivo com o polegar e sacode somente o polegar. Passa se a criança imita e não move outro dedo além do polegar.



12. Passa uma forma fechada. Falha se for círculos contínuos.



13. Que linha é + longa? (Não a maior). Vire o papel e repita (passa 3/3 ou 5/6).



14. Passa se as linhas se cruzam ao meio.



15. Peça p/ copiar se não conseguir, demonstre.

Quando aplicar os itens 12,14 e 15, não nomeie as formas. Não demonstre 12 e 14.

16. Quando fizer o score, cada par (2 braços, 2 pernas, etc.) conta como uma parte.
17. Colocar 1 cubo no copo e sacudi-lo perto do ouvido da criança, porém fora da vista. Repita nos 2.
18. Aponte a figura e peça p/ criança nomeá-la. (Não credite se a criança disser o som apenas).



19. Usando boneca, diga: mostre-me nariz, olhos, ouvido, boca, mãos, pés, barriga, cabelo. Passa 6/8.
20. Usando figuras, pergunte: Quem voa? mia? fala? late? galopa? Passa 2/5, 4/5.
21. Pergunte à criança: O que você faz quando está com frio? cansado? faminto? Passa 2/3, 3/3.
22. Pergunte à criança: O que você faz com um copo? para que serve uma cadeira/ um lápis? Palavras de ações podem ser incluídas nas perguntas.
23. Passa se a criança corretamente coloca e diz quantos blocos estão no papel. (1 bloco, 5 blocos).
24. Diga à criança: Coloque o bloco sobre a mesa, em baixo, em frente, atrás. Passa 4/4. (Não ajude a criança apontando, movendo cabeça ou olhos).
25. Pergunte à criança: O que é uma bola? rio? carteira? casa? banana? cortina? cerca? telhado? Passa se definida em termos de uso, formas, do que é feito, categoria (banana é fruta, não só amarela). Passa 5/8 ou 7/8.
26. Pergunte à criança: Se um cavalo é grande, um rato é ..... Se o fogo é quente o gelo é ..... Se o sol brilha durante o dia, a lua brilha durante a .....? Passa 2/3.
27. A criança pode usar a parede ou suporte somente, nunca pessoa. Não deve cair.
28. A criança deve atirar a bola sobre o ombro em 3 tentativas e atingir os braços do examinador.
29. A criança deve pular um papel de 8 e meia polegadas de largura (20 cm).
30. Peça a criança para caminhar p/ frente com o hálux encostado no calcanhar. O examinador pode demonstrar. A criança deve dar 4 passos consecutivos.
31. No segundo ano, metade das crianças não são cooperativas.

Observações:

## Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**  
**INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**  
**COLETIVA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, da pesquisa: “Desenvolvimento Neuropsicomotor de Crianças Expostas à Infecção Congênita pelo vírus Zika”, É uma pesquisa da mestranda Anna Karolyne Kaimmi L,S, Lopes, do Curso de Mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso, sob a orientação da Profa, Dra, Olga Akiko Takano.

O objetivo deste estudo é avaliar o desenvolvimento de crianças que nasceram de mães que tiveram infecção pelo vírus Zika durante a gravidez, O seu filho/sua filha será observado(a) se como está conseguindo realizar tarefas tais como: sorri, levanta a cabeça, senta com ou sem apoio, fica em pé, corre, vocaliza sons ou já fala, pega objetos, etc, Será demonstrado alguns materiais e brinquedos para seu(a) filho(a) solicitá-los e manipulá-los, realizando algumas atividades como se fosse brincadeira e sem cobranças, Observaremos o comportamento de seu filho/sua filha nas atividades propostas de acordo com a idade, Suas informações sobre o comportamento da criança também serão importantes,

Sua participação nesta pesquisa consistirá em permitir a aplicação de testes onde será observado comportamentos que seu filho(a) consiga realizar, com duração de cerca de 20 minutos, Essa avaliação não oferece risco, por se tratar de registros através da observação da criança e, para alguns itens, solicita-se que a mãe informe se o filho realiza ou não determinada tarefa,

Os benefícios são os de proporcionar à você e seu filho/sua filha o conhecimento sobre as etapas de desenvolvimento infantil e quais etapas seu filho/sua filha já realiza, e se forem detectados atrasos, o seu filho/sua filha terá como benefícios, orientações para estimular o desenvolvimento,

Os dados referentes à sua pessoa e seu filho/sua filha serão confidenciais e garantimos o sigilo de participação durante toda pesquisa, inclusive na divulgação da mesma, Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, o material da pesquisa ficará sob responsabilidade da pesquisadora e será destruído após cinco anos, assegurando sua privacidade,

Após ser esclarecido(a) sobre as informações, e aceite fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável, Em caso de recusa você não terá nenhum prejuízo em sua relação com o(a) pesquisador(a) ou com a instituição que recebe assistência, Em caso de dúvida você pode entrar em contato com a pesquisadora Anna K, K, L, S, Lopes, no celular (65) 99900-5563 ou o Comitê de Ética do Hospital Universitário Júlio Muller, telefone: (65) 3615-7254, Rua Luis Philippe Pereira Leite, s/n - Alvorada, Cuiabá – MT, CEP: 78048-902,

Você receberá uma cópia desse termo onde tem o nome, telefone e endereço do pesquisador responsável, para que você possa localizá-lo a qualquer tempo,

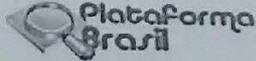
Eu (nome do participante) .....,  
 idade:....., sexo:.....,Naturalidade:.....,portador(a) do documento RG N°:.....,responsável pela  
 criança \_\_\_\_\_, idade: \_\_\_\_\_declaro que entendi os objetivos, riscos  
 e benefícios de participação na pesquisa e concordo com minha participação e meu(a) filho(a),

Cuiabá, / / 2018

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do Responsável

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do pesquisador

## Anexo 4 – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM

 <p><b>CEP-HUJM</b> HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER</p>	<p>UFMT - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MULLER / UNIVERSIDADE</p>	 <p>Plataforma Brasil</p>								
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>										
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>										
<b>Título da Pesquisa:</b> Emergência de Zika vírus (ZIKV) em Mato Grosso										
<b>Pesquisador:</b> OLGA AKIKO TAKANO										
<b>Área Temática:</b>										
<b>Versão:</b> 3										
<b>CAAE:</b> 57285116.2.0000.5541										
<b>Instituição Proponente:</b> Hospital Universitário Júlio Muller-MT										
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso - FAPEMAT										
<b>DADOS DO PARECER</b>										
<b>Número do Parecer:</b> 1.878.877										
 <b>Apresentação do Projeto:</b>										
<p>Esta pesquisa pretende investigar 1) fatores associados à microcefalia em casos existentes com diagnóstico confirmado de Zika vírus; 2) detecção do vírus Zika em um grupo de parturientes de Cuiabá-MT, em amostras de sangue materno do binômio mãe-filho e em amostras de colostro materno e seus efeitos em recém-nascidos; 3) a repercussão no crescimento e desenvolvimento no primeiro ano de vida, de crianças nascidas de gestantes com diagnóstico confirmado de Zika vírus durante o pré-natal. Métodos: Terá uma parte descritiva dos casos, estudo casocontrole nos casos diagnosticados para verificar os fatores associados à microcefalia. Terá uma parte experimental em células Vero para verificar efeito citopático em leite materno positivo para Zika vírus. A coorte de crianças nascidas a partir de julho será acompanhada por 12 meses para avaliar crescimento e desenvolvimento da exposição ao vírus Zika durante a gestação. Espera-se com esta pesquisa responder algumas perguntas relacionadas à infecção com o vírus Zika: transmissibilidade do vírus Zika através do leite materno; estabelecer diagnóstico de RT-PCR no HGU para os três vírus transmitidos pelo Aedes aegyptis: Zika, dengue e Chikungunya; RT-PCR para ZIKV no colostro; dosagem de anticorpos IgM anti-ZIKV, IgG anti-ZIKV, IgA-ZIKV, utilizando ensaio imunoenzimático padronizado por pesquisadores do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP para verificar se existe infecção recente e</p>										
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Endereço:</b> Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n</td> <td style="width: 50%;"><b>CEP:</b> 78.048-902</td> </tr> <tr> <td><b>Bairro:</b> Alvorada</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>UF:</b> MT</td> <td><b>Município:</b> CUIABA</td> </tr> <tr> <td><b>Telefone:</b> (65)3615-7254</td> <td><b>E-mail:</b> shirleytp@bol.com.br</td> </tr> </table>			<b>Endereço:</b> Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n	<b>CEP:</b> 78.048-902	<b>Bairro:</b> Alvorada		<b>UF:</b> MT	<b>Município:</b> CUIABA	<b>Telefone:</b> (65)3615-7254	<b>E-mail:</b> shirleytp@bol.com.br
<b>Endereço:</b> Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n	<b>CEP:</b> 78.048-902									
<b>Bairro:</b> Alvorada										
<b>UF:</b> MT	<b>Município:</b> CUIABA									
<b>Telefone:</b> (65)3615-7254	<b>E-mail:</b> shirleytp@bol.com.br									
Página 01 de 05										

Continuação do Parecer: 1.879.877

se efetivamente já tiveram a doença, considerando-se que a maioria das infecções pelo Zika vírus é assintomática; acompanhar uma coorte de crianças nascidas de mães com ZIKV para estudar a repercussão no crescimento e desenvolvimento no primeiro ano de vida; conhecer os defeitos de nascimento provocados nos recém-nascido pelo ZIKV além da microcefalia; Presença de anticorpos protetores no leite materno das mulheres previamente infectadas com o vírus da Zika e a repercussão no crescimento e desenvolvimento de crianças com microcefalia associados ao vírus Zika. Para a identificação dos fatores associados à microcefalia em casos com diagnóstico de Zika será feito um estudo caso-controle em municípios onde os casos de microcefalia foram identificados até o momento: Cuiabá, Rondonópolis e Sorriso (SES-MT, 2016). No decorrer do estudo, outros municípios poderão ser incluídos posteriormente, se necessário. Serão selecionados dois controles por caso, nascidos no mesmo hospital em que o caso nasceu, pareados por período esperado do parto e área de moradia da mãe. Para o estudo de detecção viral no binômio mãe-filho (gestante e seu respectivo recém-nascido) e no leite materno, a população do estudo será selecionada na cidade de Cuiabá que é a capital do Estado de Mato Grosso, localizado na região centro-oeste do Brasil, com população estimada em 2015 de 580.489 habitantes (IBGE, 2015). Segundo informação pessoal da Coordenação de Vigilância Epidemiológica há em Cuiabá cerca de 100 gestantes com diagnóstico de ZIKV por RT-PCR em acompanhamento e serão convidadas para participar desta parte da pesquisa. A coorte de nascidos vivos de gestantes com exame positivo para ZIKV, serão selecionadas para o estudo de crescimento e desenvolvimento no primeiro ano de vida, e deverão realizar avaliações trimestrais de peso, altura, perímetro cefálico (PC) e de desenvolvimento do primeiro ano de vida, totalizando quatro (4) avaliações. Será capacitado um membro da equipe para as dosagens de anticorpos anti-ZIKV para posterior implantação no Laboratório de Pesquisa do HUJM/UFMT. Considerando-se que a maioria das infecções pelo ZIKV é assintomática, a implantação do diagnóstico sorológico no HUJM, resultará em benefício para a população de Mato Grosso e auxiliará na vigilância epidemiológica do Estado para essa doença.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

- Investigar fatores associados à microcefalia em casos existentes com diagnóstico confirmado de Zika vírus;
- Investigar a presença do vírus Zika em um grupo de parturientes de Cuiabá-MT, em amostras de sangue materno do binômio mãe-filho e em amostras de colostro materno e seus

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n  
 Bairro: Alvorada  
 UF: MT Município: CUIABA

CEP: 78.048-902

Telefone: (65)3615-7254

E-mail: shirleyfp@bol.com.br

Continuação do Parecer: 1.876.877

efeitos em recém nascidos; - Analisar a repercussão no crescimento e desenvolvimento no primeiro ano de vida, de crianças nascidas em gestantes com diagnóstico confirmado de Zika vírus durante o pré-natal;

**Objetivo Secundário:**

- Identificar a associação entre potenciais fatores de risco e a microcefalia: infecções na gravidez (Zika, Chikungunya, Dengue, TORCHS) e outras, uso de medicamentos e vacinas durante a gestação, exposições ambientais, radiação, consumo de álcool e drogas, consanguinidade parental, história familiar de malformações e outros agentes clássicos teratogênicos. - Verificar os efeitos dos fatores identificados e a idade gestacional durante a exposição; - Identificar a acessibilidade aos serviços de saúde e de acompanhamento das crianças com microcefalia nos municípios estudados; - Descrever o fenótipo, características clínicas, laboratoriais e de imagens de recém-nascidos e crianças com microcefalia; - Identificar outras malformações congênitas presentes nos casos de microcefalia associada ao vírus Zika. - Relacionar carga viral do vírus da dengue e Chikungunya com carga viral do vírus Zika no sangue materno ou do recém-nascido (RN); - Relacionar carga viral do ZIKV no sangue materno ou do RN com gravidade da microcefalia; - Relacionar carga viral do ZIKV no colostro materno com manifestações clínicas pós-natais; - Avaliar a presença de anticorpos neutralizantes para o ZIKV em amostras de sangue materno, de sangue do RN e colostro materno; - Avaliar o efeito do ZIKV presentes em amostras de colostro ou leite em cultura de células Vero e possível

efeito neutralizante de anticorpos secretores; - Relacionar os parâmetros sorológicos da resposta imunitária entre o leite materno infectado com os vírus Zika, Dengue e Chikungunya e o contato/transmissão para o filho.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Serão riscos mínimos de coleta de sangue para sorologias e/ou PCR em tempo real, desconforto para responder perguntas da entrevista.

**Benefícios:**

Os bebês nascidos de mães infectadas pelo vírus Zika, acompanhados no estudo serão beneficiados diretamente pelo acompanhamento ambulatorial por pediatras, fonoaudiólogos, enfermeiros e outros especialistas que forem necessário, além de ter o crescimento e desenvolvimento avaliado. Os casos em acompanhamento, mães e bebês terão a garantia de encaminhamento e atendimento por serviços especializados caso tenham sido diagnosticado(s) agravos ou outras doenças durante a pesquisa. As gestantes e seus bebês

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n  
Bairro: Alvorada  
UF: MT Município: CUIABA  
Telefone: (65)3815-7254

CEP: 78.048-902

E-mail: shirleyfp@bcl.com.br

Continuação do Parecer: 1.878.877

terão o exame gratuito para diagnóstico por PCR em tempo real para os três vírus transmitidos pelo Aedes aegypti. Os pacientes do grupo caso-controle serão beneficiados pelo diagnóstico sorológico para o vírus Zika.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa de Relevância para a área.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Apresenta os Termos Obrigatórios: autorização das instituições; fonte de recursos e cronograma.
- Folha de rosto adequada.
- TCLE para a mãe incluindo a autorização para o acompanhamento do recém nascido adequado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisadora esclareceu todas as solicitações. Propomos a aprovação do projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa na forma proposta.

Ressaltamos as seguintes atribuições do pesquisador: Desenvolver o projeto conforme delineado; Elaborar e apresentar os relatórios parcial (is) e final (como notificação); Apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda responsabilidade, por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto, citando o nome do HUJM.

Justificar fundamentadamente, perante o CEP, qualquer modificação (emenda) ou interrupção do projeto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_729824.pdf	21/12/2016 01:04:46		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_parturientes_RN_corrigeo.docx	21/12/2016 01:04:04	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n

Bairro: Alvorada

CEP: 78.048-902

UF: MT

Município: CUIABA

Telefone: (65)3615-7254

E-mail: shirleyfp@bol.com.br

Continuação do Parecer: 1.878.877

Justificativa de Ausência	TCLE_parturientes_RN_corrigido.docx	21/12/2016 01:04:04	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_caso_controle_corrigido.docx	21/12/2016 01:03:55	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjZIKAdetalhadoCEP21dezembro2016.docx	21/12/2016 01:02:49	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração do Patrocinador	Fapemat_comunicacao_CD.pdf	25/10/2016 02:02:56	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_autorizacao_Lab_Investigacao_Medicina_USP.pdf	25/10/2016 02:00:15	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_autorizacao_Lab_Biol_Molecular_HGU.pdf	25/10/2016 02:00:01	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_autorizacao_ICB_USP.pdf	25/10/2016 01:59:49	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Outros	Resposta_ao_CEP_Parecer_1627091.docx	25/10/2016 01:54:27	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoInstituicaoExecutoraASSINADO.pdf	24/06/2016 01:42:32	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_Proj_Zika.pdf	24/06/2016 01:35:19	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	20/06/2016 02:53:23	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CUIABA, 21 de Dezembro de 2016