

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

**ANA LUÍSA PEREIRA CARDOSO DE REZENDE**

**CARACTERIZAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO E FUNCIONALIDADE DAS  
CRIANÇAS EXPOSTAS AO VÍRUS ZIKA NO PERÍODO PRÉ-NATAL NO  
MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE**

**BELO HORIZONTE**

**2022**

**ANA LUÍSA PEREIRA CARDOSO DE REZENDE**

**CARACTERIZAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO E FUNCIONALIDADE DAS CRIANÇAS EXPOSTAS AO VÍRUS ZIKA NO PERÍODO PRÉ-NATAL NO MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da UFMG, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre no referido Programa.

Linha de pesquisa: Clínica, diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e tropicais

Orientador: Prof. Dr. Mauro Martins Teixeira

Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Sampaio Moura

BELO HORIZONTE

2022

R467c Rezende, Ana Luísa Pereira Cardoso de.  
Caracterização do desenvolvimento e funcionalidade das crianças expostas ao Vírus Zika no período pré-natal no município de Belo Horizonte [recursos eletrônicos]. / Ana Luísa Pereira Cardoso de Rezende. - - Belo Horizonte: 2022.  
105f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Mauro Martins Teixeira.  
Coorientador (a): Alexandre Sampaio Moura.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Zika virus. 2. Infecção por Zika virus. 3. Microcefalia. 4. Reabilitação. 5. Desenvolvimento Infantil. 6. Dissertação Acadêmica. I. Teixeira, Mauro Martins. II. Moura, Alexandre Sampaio. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QW 168.5.F5



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

### FOLHA DE APROVAÇÃO

## "CARACTERIZAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO E FUNCIONALIDADE DAS CRIANÇAS EXPOSTAS AO VÍRUS ZIKA NO PERÍODO PRÉ-NATAL NO MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE"

**ANA LUISA PEREIRA CARDOSO DE REZENDE**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 21 de setembro de 2022, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

**PROFA. CLAUDIA SILVA DIAS**

PUC MINAS

**PROFA. MARIANGELA CARNEIRO**

UFMG

**PROF. ALEXANDRE SAMPAIO MOURA** - Coorientador

UNIFENAS

**PROF. MAURO MARTINS TEIXEIRA** - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 21 de setembro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Silva Dias**, Usuário Externo, em 21/09/2022, às 18:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Sampaio Moura, Usuário Externo**, em 22/09/2022, às 08:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Mariangela Carneiro, Professora do Magistério Superior**, em 23/09/2022, às 08:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Martins Teixeira, Professor do Magistério Superior**, em 26/09/2022, às 14:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1720832** e o código CRC **FF4C1CD0**.

---

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitora:** Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

**Vice-reitora:** Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira

**Pró-reitora de pós-graduação:** Profa. Dra. Isabela Almeida Pordeus

**Pró-reitor de pesquisa:** Prof. Dr. Fernando Marcos dos Reis

### **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor:** Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

**Vice-diretora:** Profa. Dra. Cristina Gonçalves Alvim

**Coordenador do centro de Pós-graduação:** Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

**Subcoordenador do centro de Pós-graduação:** Profa. Dra. Eli Lola Gurgel Andrade

**Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Área de Concentração:** Infectologia e Medicina Tropical

**Coordenador:** Prof. Dr. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

**Subcoordenador:** Prof. Dr. Vandak Alencar Nobre Júnior

### **MEMBROS TITULARES DO COLEGIADO DA PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Dr. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Dr. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes

Profa. Dra. Mariana Costa Duarte

Prof. Dr. Unaí Tupinambás

Prof. Dr. Vandak Alencar Nobre Júnior

Camila Simões de Freitas (Representante Discente)

Dedico:

Aos meus pais, Geraldo e Diva. Ao meu marido, Rafael.

Apoio e incentivo que me conduziram até aqui.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, por estarem sempre ao meu lado com todo amor e suporte, e por serem a rede apoio mais afetuosa no cuidado do meu pequeno Lucas, permitindo assim minha dedicação a esse projeto.

Ao meu filho Lucas, que trouxe o maravilhoso paradoxo de deixar essa caminhada ao mesmo tempo mais agitada e mais serena. Agradeço pelas noites tranquilas de sono e os dias de brincadeiras sem fim com a vovó e o vovô, tornando possível a conclusão desse ciclo.

Ao meu marido Rafael, por todo amor e cumplicidade. Agradeço por entender o valor desse projeto para mim e pela compreensão das minhas ausências.

Aos meus orientadores, professores Mauro e Alexandre, pela generosidade e excelência admiráveis com as quais conduziram minha caminhada. Agradeço todo o conhecimento compartilhado, dedicação e paciência com os quais pude contar durante toda essa construção.

Aos meus amigos e colegas de trabalho da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, pela parceria e apoio. Em especial, Adriana Camargos de Rezende, à época Referência Técnica na Gerência de Atenção Primária à Saúde, com a qual tive o prazer de trabalhar e por quem fui apresentada ao Programa de mestrado de Infectologia e Medicina Tropical. Agradeço pela amizade e todo suporte, disponibilidade e experiência compartilhada ao longo da elaboração desse projeto. Especial agradecimento também à Sheyla Novaes, gerente adjunta da Coordenação de Reabilitação da Gerência da Rede Ambulatorial Especializada, pelo exemplo e amizade de sempre e por todo o apoio durante cada etapa desse projeto.

Aos amigos e colegas de trabalho do Centro de Referência em Reabilitação Leste/ CER II, da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. Em especial, Rita Silva e Lílian Marinhos, amigas e incentivadoras, sempre. Agradeço a parceria e suporte durante essa construção.

Aos profissionais da Gerência de Vigilância epidemiológica, em especial Maria Helena Lopes da Gama Cerqueira e Vanessa Ferreira de Souza, pelo engajamento e presteza no compartilhamento de informações.

Aos professores e colegas das disciplinas cursadas na UFMG, pelos ensinamentos e trocas de experiências.



Aos professores do programa, minha gratidão e admiração, por me apresentarem o universo da Infectologia e Medicina Tropical e fundamentar meu amadurecimento no saber científico e produção acadêmica.

Ao professor e coordenador do curso Eduardo Coelho, pela presteza de sempre e pela grande dedicação ao programa e seus alunos.

Aos profissionais da secretaria do programa, em especial à Luciene, pela organização, profissionalismo e empatia, que fizeram toda a diferença durante esses anos.

Às crianças e suas mães que, anonimamente, fizeram parte desse projeto e tornaram possível os resultados adquiridos, meus respeitosos agradecimentos.

E por tudo isso agradeço a Deus, com a convicção de experimentar seu cuidado em cada passo dessa caminhada.

# CARACTERIZAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO E FUNCIONALIDADE DAS CRIANÇAS EXPOSTAS AO VÍRUS ZIKA NO PERÍODO PRÉ-NATAL NO MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE

Ana Luísa Pereira Cardoso de Rezende<sup>1</sup>, Mauro Martins Teixeira<sup>2</sup>, Alexandre Sampaio Moura<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestranda em Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG.

<sup>2</sup> Professor do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

<sup>3</sup> Professor do Programa de Pós Graduação em Medicina e Biomedicina da Faculdade Santa Casa BH.

## RESUMO

**Introdução:** Durante a epidemia de infecção pelo vírus zika (ZIKV) ocorrida no Brasil entre 2015 e 2018, foi estabelecida a associação entre a infecção de gestantes e o nascimento de crianças apresentando microcefalia e um espectro de malformações congênitas, denominado síndrome congênita do vírus zika (SCZ). As repercussões a longo prazo da exposição pré-natal ao ZIKV em crianças com SCZ, bem como entre aquelas sem alterações do desenvolvimento nos primeiros meses de vida, ainda não são totalmente compreendidas. No município de Belo Horizonte, a dimensão das alterações no desenvolvimento e limitações funcionais entre as crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal não são conhecidas. A caracterização das repercussões da exposição pré-natal ao ZIKV no desenvolvimento e funcionalidade das crianças pode contribuir para a compreensão de suas consequências precoces e tardias e direcionar políticas públicas. **Objetivo:** Caracterizar o desenvolvimento e a funcionalidade das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal no município de Belo Horizonte. **Metodologia:** Trata-se de coorte retrospectiva das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal no município de Belo Horizonte, nos anos de 2016 a 2018, acompanhadas na rede municipal do Sistema Único de Saúde. Foi realizada busca de dados e informações referentes às características da gestação e periparto, além de dados clínicos e informações relativas ao desenvolvimento das crianças. A busca foi realizada por meio de consulta aos respectivos prontuários eletrônicos da

Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. **Resultados e discussão:** Entre as 158 crianças, 87% (138/158) apresentou desenvolvimento típico, e 13% (20/158), desenvolvimento atípico, sendo 10% (15/158) com desenvolvimento assim identificado no primeiro ano de vida - incluindo 6 crianças com SCZ - e 3% (5/158), após essa idade. Entre as crianças com desenvolvimento atípico identificado no primeiro ano de vida, 40% (6/15) foram expostas ao ZIKV no primeiro trimestre de gestação, e 33% (5/15), no segundo trimestre. Houve maior frequência de SCZ entre as crianças expostas ao vírus no primeiro trimestre de gestação, com diferença estatística significativa ( $p=0,0012$ ). As alterações congênitas foram identificadas em 18% da amostra, com maior frequência de malformações de SNC e totalidade dos casos de microcefalia entre as crianças com desenvolvimento atípico identificado no primeiro ano de vida. As crianças cujo desenvolvimento foi identificado como atípico no primeiro ano de vida apresentaram alterações no desenvolvimento mais severas e com limitações funcionais mais incapacitantes. As crianças cujo desenvolvimento foi considerado típico nos primeiros meses de vida e que apresentaram características de desenvolvimento atípico após esse período, apresentaram alterações do desenvolvimento mais brandas, com menor ou nenhum impacto funcional e ocorrendo, em alguns casos, de forma transitória. **Conclusão:** O maior impacto na funcionalidade das crianças expostas ao ZIKV em Belo Horizonte ocorreu entre aquelas com alterações no desenvolvimento identificadas no primeiro ano de vida, com maior concentração das crianças mais comprometidas entre aquelas expostas ao vírus no primeiro trimestre de gestação. Estudos envolvendo avaliações presenciais com instrumentos de avaliação padronizados são recomendados para se estimar de forma mais precisa as alterações tardias do desenvolvimento e funcionalidade entre as crianças assintomáticas no primeiro ano de vida.

**Palavras-chave:** vírus Zika, Síndrome Congênita de Zika, Microcefalia, Desenvolvimento infantil, Reabilitação.

# CHARACTERIZATION OF THE DEVELOPMENT AND FUNCTIONALITY OF CHILDREN EXPOSED TO THE ZIKA VIRUS IN THE PRENATAL PERIOD IN THE MUNICIPALITY OF BELO HORIZONTE

Ana Luísa Pereira Cardoso de Rezende<sup>1</sup>, Mauro Martins Teixeira<sup>2</sup>, Alexandre Sampaio Moura<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestranda em Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG.

<sup>2</sup> Professor do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

<sup>3</sup> Professor do Programa de Pós Graduação em Medicina e Biomedicina da Faculdade Santa Casa BH.

## ABSTRACT

**Introduction:** During the epidemic of infection by the zika virus (ZIKV) that took place in Brazil from 2015 to 2018, an association was established between the infection of pregnant women and the birth of children presenting microcephaly and a spectrum of congenital malformations, called Congenital Zika Virus Syndrome (CZS). The long-term repercussions of prenatal exposure to ZIKV in children with CZS, as well as among those without developmental changes in the first months of life is not yet fully understood. In the city of Belo Horizonte, the dimension of changes in development and functional limitations among children with prenatal exposure to the virus are unknown. Characterizing the repercussions of prenatal exposure to ZIKV on the development and functionality of children can contribute to the understanding of its early and late consequences and help to direct public policies. **Objective:** To characterize the global development and functionality of children exposed to ZIKV in the prenatal period in the city of Belo Horizonte. **Methodology:** This is a retrospective cohort study of children residing in Belo Horizonte, in Minas Gerais state, Brazil, who were exposed to ZIKV in the prenatal period during 2016 to 2018 and were monitored by the municipal network of the Unified Health System (SUS). Information regarding the characteristics of pregnancy and peripartum, as well as clinical data and information regarding the children's development were obtained from the electronic

medical record of the Belo Horizonte City Hall **Results and discussion:** Among the 158 children, 87% (138/158) presented typical development, and 13% (20/158), atypical development; 10% (15/158) with developmental changes identified in the first year of life, including 6 children with CZS, and 3% (5/158) after the first year. Among children with atypical development identified in the first year of life, 40% (6/15) were exposed to ZIKV in the first trimester of pregnancy, and 33% (5/15) in the second trimester. There was a higher frequency of SCZ among children exposed to the virus in the first trimester of pregnancy, with a statistically significant difference ( $p=0,0012$ ). Congenital impairments were identified in 18% of the sample, with a higher frequency of CNS malformations and all cases of microcephaly among children with atypical development identified in the first year of life. Children whose development was identified as atypical in the first year of life had more severe developmental changes and more disabling functional limitations. Children whose development was considered typical in the first months of life and who presented characteristics of atypical development after this period, showed milder developmental changes, which happened, in some cases, in a transient way and with less or no functional impact. **Conclusion:** The greatest impact on the functionality of children exposed to ZIKV in Belo Horizonte occurred among those with developmental changes identified in the first year of life, with a greater concentration of the most compromised children among those exposed to the virus in the first trimester of pregnancy. Studies involving face-to-face assessments with standardized assessment instruments are recommended to a more accurately estimate of late changes in development and functionality among asymptomatic children in the first year of life.

**Keywords:** Zika virus, Congenital Zika Syndrome, Microcephaly, Child development, Rehabilitation.

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1-** Linha do tempo apresentando a síntese dos acontecimentos relacionados à entrada do vírus Zika no Brasil e no município de Belo Horizonte.....21
- FIGURA 2-** Fluxograma da seleção das crianças pertencentes à amostra do presente estudo.....48
- FIGURA 3-** Distribuição dos percentuais dos casos de crianças expostas ao ZIKV entre os trimestres gestacionais de infecção.....54
- FIGURA 4-** Frequência em % das alterações de morfologia craniana distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico e crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida.....61
- FIGURA 5-** Frequência em % das alterações do sistema nervoso central distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico e crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida.....61
- FIGURA 6-** Frequência em % das alterações do sistema distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico e crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida.....62
- FIGURA 7-** Frequência em % das alterações do sistema músculo esquelético distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico, crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida e crianças com desenvolvimento considerado atípico após 12 meses de vida.....62
- FIGURA 8-** Frequência em % das alterações congênitas do sistema óptico distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico, crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida e crianças com desenvolvimento considerado atípico após 12 meses de vida.....63

**FIGURA 9-** Frequência em % das alterações congênitas de outros sistemas e estruturas do corpo distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico, crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida e crianças com desenvolvimento considerado atípico após 12 meses de vida.....63

**FIGURA 10-** Síntese das impressões sobre o desenvolvimento infantil das crianças em que este foi considerado atípico em pelo menos uma das consultas aos prontuários.....67

**FIGURA 11-** Frequência em % das disfunções relacionadas ao desenvolvimento entre as crianças com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses e crianças com desenvolvimento considerado atípico após 12 meses de vida.....71

## **LISTA DE QUADROS**

<b>QUADRO 1-</b> Categorias de disfunções identificadas pelos autores supracitados ao descreverem as alterações no desenvolvimento e limitações funcionais das crianças com síndrome congênita do vírus em seus respectivos estudos.....	39
--	----

## **LISTA DE TABELAS**



<b>TABELA 1-</b> Intercorrências perinatais distribuídas entre os grupos de crianças segundo seu desenvolvimento.....	55
<b>TABELA 2-</b> Alterações congênitas agrupadas por categorias e distribuídas entre os grupos de crianças segundo seu desenvolvimento.....	58
<b>TABELA 3-</b> Impressões sobre o desenvolvimento de cada criança cujo mesmo foi considerado atípico ao longo das análises dos prontuários, com as respectivas idades do registro.....	68
<b>TABELA 4-</b> Distribuição, em números absolutos, das crianças com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses e aquelas cujo desenvolvimento foi identificado como atípico após 12 meses de vida, entre as disfunções relacionadas ao desenvolvimento identificadas nas informações disponíveis nos prontuários eletrônicos.....	70

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CDC- Centers for Disease Control and Prevention  
CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa  
eSf- Equipes de Saúde da Família  
FIOCRUZ- Fundação Osvaldo Cruz  
FOP- Forame oval patente  
GMA- General movement assessment  
HOB- Hospital Municipal Odilon Behrens  
IgM- Imunoglobulina M  
NASF-ab- Núcleos Ampliados de Saúde da Família e Atenção Básica  
NATZIG- Natural History of ZIKA Virus Infection in Gestation  
OMS- Organização Mundial de Saúde  
OPAS- Organização Pan-Americana de Saúde  
PBH- Prefeitura Municipal de Belo Horizonte  
PC- Perímetro cefálico  
PCA- Persistência de canal arterial  
Proadi- SUS- Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde  
RESP- Registro de Eventos de Saúde Pública  
RT-PCR- Reação em cadeia de polimerase com transcrição reversa em tempo real  
SCZ- Síndrome Congênita do Zika Vírus  
SINAN- Sistema Nacional de Agravos de Notificação  
SINASC- Sistema de informações sobre nascidos vivos  
SISREDE- Sistema Gestão Saúde em Rede  
SNC- Sistema Nervoso Central  
TCUD- Termo de consentimento de uso de dados  
ZIKV- Vírus Zika  
ZODIAC- *Zika Outcomes and Development in Infants and Children*

## SUMÁRIO

<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>17</b>
<b>1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
1.1 Aspectos epidemiológicos.....	18
1.2 Transmissão .....	22
1.3 Manifestações clínicas .....	24
1.3.1 Infecção pelo ZIKV e repercussões congênitas .....	25
1.3.1.1 Microcefalia e demais alterações congênitas do SNC .....	26
1.3.1.1.1 Microcefalia .....	28
1.3.1.1.2 Demais alterações congênitas do SNC.....	29
1.3.1.2 Alterações congênitas de outros sistemas e estruturas do corpo .....	31
1.3.1.2.1 Comprometimento osteomuscular .....	33
1.3.1.2.2 Comprometimento cardíaco.....	34
1.3.1.2.3 Comprometimento de outros sistemas e estruturas.....	35
1.3.1.3 Repercussões congênitas da infecção pelo ZIKV no município de Belo Horizonte.....	35
1.4 Impacto da exposição pré-natal ao ZIKV no desenvolvimento infantil e funcionalidade.....	36
1.5 Acompanhamento e reabilitação das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal.....	42
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>44</b>
<b>3. OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>45</b>
<b>3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....</b>	<b>45</b>
<b>4. MÉTODOS .....</b>	<b>46</b>
4.1 Desenho do estudo .....	46
4.2 Local do estudo.....	46
4.3 Critérios de inclusão.....	47
4.4 Critérios de exclusão.....	47
4.5 Procedimentos .....	49
4.6 Análise dos dados.....	51

4.7 Aspectos éticos.....	51
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
5.1 Microcefalia e demais malformações congênitas de morfologia craniana e do SNC .....	56
5.2 Alterações congênitas de outros sistemas e estruturas do corpo .....	57
5.3 Análise das informações sobre o desenvolvimento das crianças expostas ao ZIKV durante o período pré-natal.....	64
5.4 Aspectos funcionais do desenvolvimento das crianças expostas ao ZIKV durante o período pré-natal.....	69
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>73</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>89</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>100</b>
ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de ética e pesquisa da Secretaria Municipal de Belo Horizonte .....	100
ANEXO B - Parecer consubstanciado do Comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais .....	101

## CONSIDERAÇÕES INICIAIS

No ano de 2016, a autora do presente estudo interessou-se em participar, como facilitadora de aprendizagem, do projeto “Capacitação de profissionais para estimulação precoce em crianças com alterações decorrentes da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus zika”. O projeto fez parte de uma parceria entre o Ministério da Saúde e o Hospital Hcor de São Paulo, pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi – SUS).

Uma vez selecionada para fazer parte da equipe do projeto supracitado, a autora viajou para capitais das regiões nordeste e centro-oeste do país, e contribuiu com a capacitação de profissionais da atenção primária e da atenção especializada envolvidos com a reabilitação das crianças com alterações do desenvolvimento decorrentes da exposição pré-natal ao ZIKV.

No mesmo período, a autora atuava como fisioterapeuta do setor de reabilitação infantil do Centro de Referência em Reabilitação Leste/ CER II e como referência técnica na diretoria de assistência da Secretaria Municipal de Saúde em Belo Horizonte, participando das discussões relacionadas à organização da assistência às crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal do município.

Dentro desse contexto, a autora foi apresentada ao trabalho de mestrado da colega Adriana Cristina de Camargos Rezende, denominado “Análise das repercussões clínicas em neonatos expostos ao vírus zika durante a gestação: um estudo retrospectivo em Belo Horizonte, Brasil”. Dessa forma, a autora tomou conhecimento do projeto no qual aquele trabalho estava inserido: “História Natural da infecção congênita por Zika vírus: Estudo de coorte retrospectivo dos conceptos de gestantes infectadas na Cidade de Belo Horizonte”, coordenado pelo pesquisador Mauro Martins Teixeira, professor do departamento de Bioquímica e Imunologia e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais. Buscando a análise dos impactos a longo prazo da exposição pré-natal ao ZIKV, o pesquisador Mauro convidou a autora para desenvolver tal análise, havendo assim a intenção de se submeter uma proposta de estudo ao referido programa de mestrado, resultando nesta dissertação.

## 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Aspectos epidemiológicos

O vírus zika (ZIKV) é um arbovírus transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*. (DUARTE, 2016). É pertencente ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*, que abrange o dengue, o *West Nile*, o vírus da febre amarela e o vírus da encefalite japonesa (AMARAL *et al.*, 2021). A primeira descrição do vírus zika ocorreu em 1947, quando foi isolado em macacos Rhesus, usados como sentinela para febre amarela. A descoberta ocorreu na Floresta Zika, no sul da Uganda, a qual deu o nome ao vírus (DUARTE, 2016). Historicamente, a transmissão da linhagem ancestral do ZIKV para humanos ocorria de forma esporádica. Esta acontecia comumente entre primatas não humanos e mosquitos *Aedes* silvestres por meio de circulação enzoótica (HONEIN, 2018).

A partir da migração do ZIKV para o território asiático, houve o surgimento de uma nova linhagem do vírus, adaptado para transmissão para os humanos (OPAS, 2015a). Atualmente, sabe-se que existe um sorotipo do ZIKV com duas linhagens: uma africana e uma asiática, com três genótipos reconhecidos: o do oeste da África, o do Leste Africano e o Asiático (KINDHAUSER *et al.*, 2016).

A primeira infecção em humanos descrita ocorreu na Nigéria, em 1954. Até 2007, relatórios documentados indicaram que o número de pessoas infectadas pelo ZIKV não excedeu o quantitativo de cinquenta casos, em ocorrências na África e alguns países do sudeste da Ásia, caracterizados por quadros clínicos leves e autolimitados (DUARTE, 2016; MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019).

Em 2007, foi documentada a primeira epidemia, na ilha de Yap, nos Estados Federados da Micronésia, no Oceano Pacífico. Em seguida, várias ilhas do Oceano Pacífico registraram surtos de infecção por ZIKV, incluindo a Polinésia Francesa entre 2013 e 2014. Também entre 2013 e 2014, o genótipo asiático, que compartilha um ancestral em comum com a cepa que circulou na epidemia da Polinésia Francesa, chega ao Brasil (DUARTE, 2016; FARIA *et al.*, 2016; MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019).

Um estudo do genoma do ZIKV, contendo informações de análise filogenética e molecular, o qual confirma a ancestralidade asiática da cepa brasileira, comum àquela circulante na Polinésia Francesa, sugere que a chegada do vírus no país ocorreu entre maio e dezembro de 2013. A data estimada coincide com a Copa das

Confederações e com o aumento de passageiros de transporte aéreo vindos da Polinésia Francesa, onde se vivenciava o auge da epidemia pelo ZIKV. A equipe de futebol do Taiti (Polinésia Francesa) jogou na Arena Pernambuco em junho de 2013. Esse fato também explicaria a maior dimensão da epidemia nesse estado. Esta tem sido a hipótese considerada mais plausível para a entrada do vírus no Brasil, mas ainda é tema de discussões (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018).

Uma vez em território brasileiro, a transmissão vetorial do vírus foi estabelecida no país de forma bem-sucedida, em função da presença de uma população suscetível, sem história evidente de exposição anterior, em locais com presença abundante do *Aedes Aegypti* (OPAS, 2015a). Fatores como condições climáticas favoráveis ao vetor, formas de transmissão não vetoriais e grande mobilidade populacional também são atribuídos como facilitadores da rápida disseminação do vírus (LOWE *et al.*, 2018)

Em dezembro de 2014, um surto de doença exantemática ocorreu no Brasil, sendo mais tarde atribuído ao ZIKV. Em maio de 2015, casos autóctones de contaminação por ZIKV já eram confirmados laboratorialmente por exame de biologia molecular (Reação em cadeia de polimerase com transcrição reversa em tempo real -RT-PCR) primeiro nos estados de Pernambuco (PE), Rio Grande do Norte (RN), e Bahia (BA) na região Nordeste do país, e mais tarde em estados do Centro Oeste e Sudeste (CAMPOS *et al.*, 2015; ZANLUCA *et al.*, 2015)

Uma hipótese sobre o que pode ter contribuído para a região Nordeste ter sido a mais afetada pela epidemia de ZIKV, é a presença de fatores como baixo desenvolvimento econômico, altas temperaturas, escassez de água e problemas de saneamento. Contudo, fatores adicionais, como outros aspectos socioambientais e coinfeções, podem estar relacionados ao aumento da incidência nessa região (MELO *et al.*, 2016; MARTELETO *et al.*, 2017).

Além da identificação de casos de doença febril exantemática com confirmação de infecção por ZIKV no Brasil, foi observado um aumento expressivo do número de neonatos com microcefalia. No período de 2000 a 2014, foram registrados 2.464 nascidos vivos com microcefalia no Brasil, com média anual de 164 casos. Somente no ano de 2015, foram notificados 1608 casos, o que significou um aumento de nove vezes da média anual. Do total de casos, 71% dos nascidos vivos com microcefalia eram filhos de mães residentes na região Nordeste do país (MARINHO *et al.*, 2016). Esse cenário levantou a suspeita sobre a relação de infecção por ZIKV com a microcefalia e outras alterações congênitas no Sistema Nervoso Central (SNC) de

crianças expostas ao vírus no período gestacional (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018; LOWE *et al.*, 2018; MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019; LBOV *et al.*, 2019).

Em novembro de 2015, o Departamento de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde do Brasil divulgava a primeira Nota Informativa sobre Microcefalia, com descrição de 26 casos no estado de Pernambuco, associados à redução da fontanela anterior e/ou microcalcificações periventriculares, hipoplasia de vértex cerebelar e/ou lisencefalia (BRASIL, 2016b).

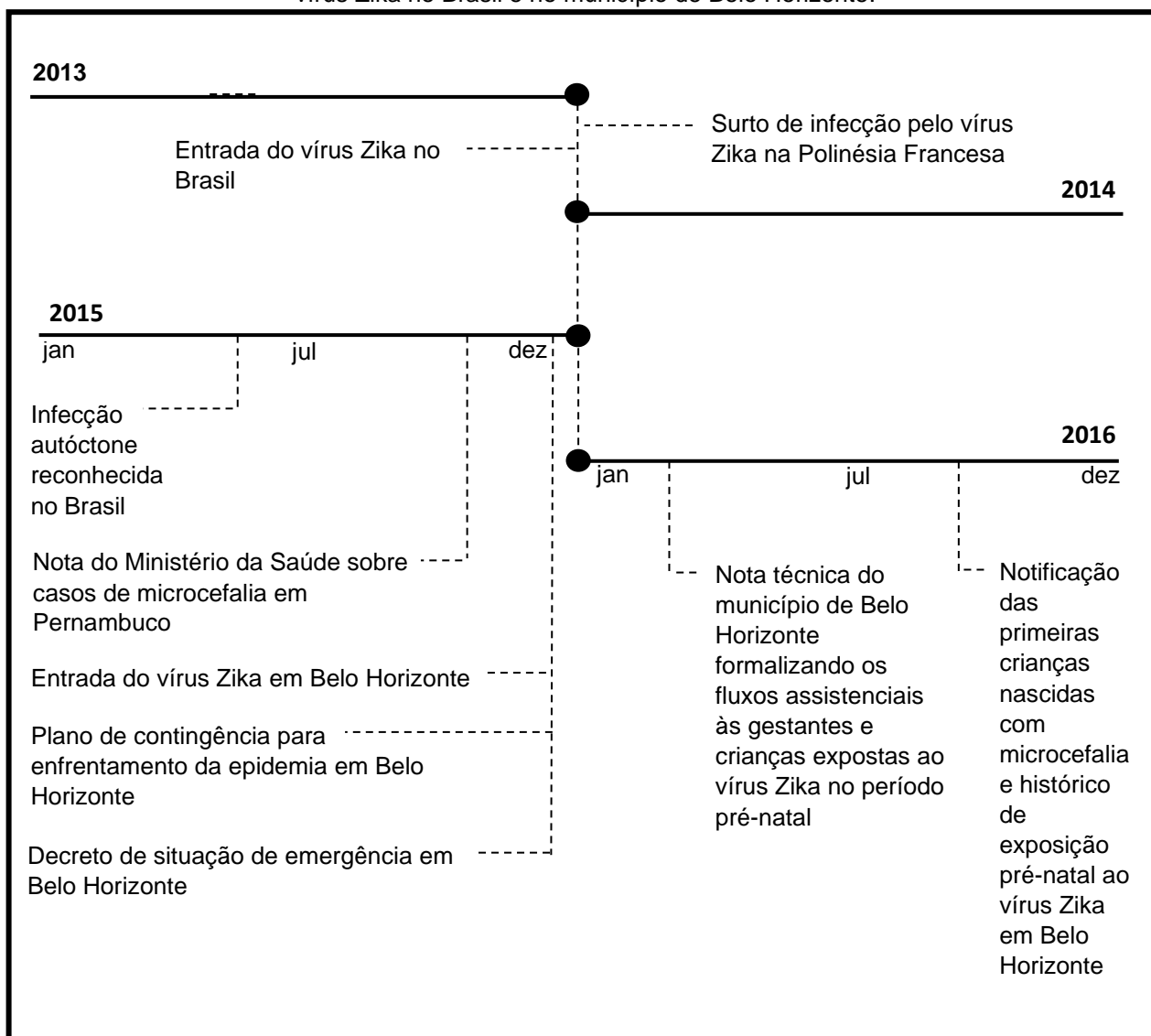
Em maio de 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicava sobre casos de crianças nascidas com microcefalia e/ou outras malformações no Sistema Nervoso Central (SNC) e sua possível relação com a infecção de gestantes pelo ZIKV em diferentes países (COSTELLO *et al.*, 2016). No Brasil, segundo esse documento, somavam-se 1271 casos confirmados. Em Cabo Verde, três casos; Colômbia, sete casos; Polinésia Francesa, oito casos; Martinica, dois casos; e Panamá, quatro casos. Além desses relatos, casos na Eslovênia e Estados Unidos foram reportados, tratando-se de gestantes com histórico de viagem ao Brasil (WHO, 2016).

Sobre esse fenômeno, é válido destacar que estudos filogenéticos identificaram características do perfil patogênico da cepa circulante no Brasil com potencial de resultar em lesões no sistema nervoso central de fetos humanos. (OPAS, 2015a).

O registro da entrada do ZIKV em Belo Horizonte, segundo dados epidemiológicos da Secretaria Municipal de Saúde, ocorreu em dezembro de 2015. Em seguida, foi observado um aumento importante no número de casos, e o estabelecimento de circulação autóctone no município. Ainda em dezembro de 2015 o município implementou um plano de contingência para prevenção e enfrentamento da infecção pelo ZIKV. No mesmo mês, diante dos resultados do monitoramento de ovos de *Aedes Aegypti*, o município declarou Situação de Emergência, implementando ações estratégicas para reduzir a infestação pelo vetor na cidade (CIEVS, 2016). Em fevereiro de 2016, a secretaria municipal de saúde de Belo Horizonte apresentou a organização dos fluxos assistenciais direcionados às pessoas com suspeita de infecção pelo ZIKV, incluindo gestantes e crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal (BELO HORIZONTE, 2016). Em setembro de 2016, foram notificadas as primeiras crianças com microcefalia e histórico de exposição pré-natal ao ZIKV em Belo Horizonte (SINAN, 2022). A figura 1 sintetiza os acontecimentos desde a entrada do vírus no Brasil até seu estabelecimento no município de Belo Horizonte.



**FIGURA 1-** Linha do tempo apresentando a síntese dos acontecimentos relacionados à entrada do vírus Zika no Brasil e no município de Belo Horizonte.



Fonte: BELO HORIZONTE, 2016; BRASIL, 2015a; BRASIL, 2016; CIEVS, 2016; DUARTE, 2016. SINAN, 2022. Elaborado pela autora (2022)

A partir do final de 2016, observou-se uma queda progressiva do número de casos registrados de infecção por ZIKV em todos os territórios, incluindo-se o Brasil e o município de Belo Horizonte. Enquanto, em 2016, mais de 500.00 registros ocorreram nas Américas durante o pico da epidemia, em 2018 foram registrados 30.000 casos (MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019). No Brasil, há registros de uma queda de 205,578 casos em 2016 para 13,353 em 2017 e 323 em 2022, até o mês de fevereiro. (BRASIL, 2022; SINAN, 2022;). Em Belo Horizonte, no ano de 2016, foram confirmados 732 casos de infecção por ZIKV. Destes, 262 foram em gestantes. Em 2017, foram confirmados sete casos em gestantes. Em 2018, de 52

notificações de casos suspeitos em gestantes, houve três confirmações. Em 2019, foram 294 notificações de suspeita de infecção em gestantes, todos sendo posteriormente descartados. Em 2020 e 2021 foram, respectivamente, 28 e três notificações de suspeita em gestantes, com todos os casos descartados. Em 2022, até o mês de julho, dois casos de suspeita em gestantes foram notificados e encerrados como descartados (SINAN, 2022). Esse decréscimo de casos está, provavelmente, relacionado à imunidade adquirida pela população, como resultado da exposição natural à doença. Deve-se ressaltar, contudo, que a distribuição heterogênea das taxas de infecção por ZIKV durante a epidemia, inclusive entre as regiões do território brasileiro, provavelmente estabeleceram “bolsões” de populações susceptíveis, o que resulta em potencial aumento futuro das transmissões (MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019). Além disso, o caráter cíclico das arboviroses de modo geral, e a possibilidade de transmissão por contato sexual e a transmissão continuada dos quatro sorotipos de DENV circulantes no Brasil e Américas ao longo de décadas, são fatores que também contribuem para que o ZIKV perpetue seu ciclo de transmissão em humanos (ALIOTA *et al.*, 2017; AMARAL *et al.*, 2021).

Reforçando essa perspectiva, novos surtos de infecção por ZIKV foram identificados em 2018, na Índia e em Angola. Em 2019, um caso de infecção autóctone foi reportado na França e o país africano do Kênia publicou evidências de casos autóctones identificados em seu território. Ainda em 2019, a região do oeste do Pacífico notificou casos esporádicos de infecção por ZIKV e um caso provável de microcefalia associado à exposição pré-natal ao vírus. Em 2021, novo surto foi registrado na Índia (AMARAL *et al.*, 2021; WHO, 2022). Em dezembro de 2021, a OMS contabilizava 89 países e territórios com casos documentados de infecção autóctone, mantendo-se a maior concentração de casos nas Américas (WHO, 2022). Amaral *et al.*, (2021) destaca que regiões do Caribe, América do Sul e sul da Ásia tornaram-se endêmicas.

## 1.2 Transmissão

A transmissão vetorial é a principal forma de transmissão do ZIKV, por meio da picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado. O *Aedes albopictus* também se comporta como vetor, com presença mais importante em áreas de clima temperado não

representando relevância para a disseminação da doença em nosso meio (MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019).

Em 7 de maio de 2015, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) publicou um alerta epidemiológico, ressaltando a relevância da transmissão vetorial do ZIKV, considerando casos recentes relatados em diversos países da América, incluindo-se o Brasil (OPAS, 2015a).

Como mecanismos não vetoriais, o ZIKV é transmitido via transfusão sanguínea, por via sexual e por via vertical (POLEN *et al.*, 2018).

A transmissão por relações sexuais ocorre estando o transmissor sintomático ou assintomático, e é mais frequente de parceria masculina para feminina, podendo também ocorrer de parceria feminina para masculina. Estudos demonstraram a presença e a persistência de ZIKV nos tratos genitourinários masculino e feminino. (BAUD *et al.*, 2017; MURRAY *et al.*, 2017). A detecção de RNA viral no esperma por meio de PCR ocorreu em até 370 dias depois do início do curso da doença.

Atualmente, contudo, considera-se o risco de transmissão em um período médio de 90 dias após o início dos sintomas. Segundo dados de estudos realizados nos Estados Unidos e Europa, a transmissão sexual corresponde a cerca de 1% dos casos. Contudo, como no Brasil a presença do vetor é abundante em grande dispersão, e a importância dessa via de transmissão no país é desconhecida (POLEN *et al.*, 2018).

Durante a epidemia na Polinésia Francesa, entre 2013-2014, 1505 doadores de sangue assintomáticos apresentaram exames de PCR positivos para ZIKV (BESNARD *et al.*, 2016). A transmissão do ZIKV pela transfusão sanguínea foi reportada no Brasil em 2016. Entretanto, assim como no caso da transmissão sexual, o impacto da infecção por essa via é difícil de se mensurar em áreas endêmicas de exposição ao vetor (BAUD *et al.*, 2017).

A transmissão vertical acontece por via transplacentária, que pode acontecer em qualquer trimestre de gestação, em gestantes sintomáticas ou assintomáticas. Formas virais infectantes do ZIKV já foram também identificadas em leite materno de mães infectadas, embora a transmissão do ZIKV por meio da amamentação não tenha até então sido reportada (KARWOWSKI *et al.*, 2016; MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019). O aleitamento não é, portanto, considerado uma forma de transmissão efetiva, sendo recomendada a sua continuidade durante o período da doença (MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019).

Em se tratando da transmissão vertical transplacentária, as taxas de transmissão, descritas em estudos prospectivos, variam de 20 a 30%, conforme a população estudada (BRASIL, 2016a).

Um estudo da Guiana Francesa demonstrou uma incidência de 26% de transmissão vertical, enquanto um estudo brasileiro do estado do Rio de Janeiro descreveu 42% (MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019).

Em 2016, um estudo apresentou a detecção de sequências de RNA de ZIKV em líquido amniótico, placenta e sangue de cordão umbilical, em um estudo com crianças com microcefalia e outras malformações congênitas, na Paraíba, fortalecendo a evidência de transmissão vertical do ZIKV (MELO *et al.*, 2016). Também em 2016, outro trabalho detectou o genoma do ZIKV em amostras de líquido amniótico de duas gestantes brasileiras cujos fetos apresentaram microcefalia. Um outro estudo apresentou duas autópsias de fetos que apresentavam microcefalia e tiveram contaminação por ZIKV confirmada por RT-PCR e microscopia eletrônica. Também foi realizado um estudo onde amostra de tecidos foram analisadas, incluindo dois recém-nascidos com microcefalia e artrogripose, os quais foram a óbito logo após o parto, duas placentas de gestações espontaneamente interrompidas e um bebê de 2 meses de vida com microcefalia. Todas as amostras eram provenientes do Brasil e foram submetidos à avaliação no *Infectious Diseases Pathology Branch at the US Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta,USA)*, entre dezembro de 2015 e março de 2016. Como resultado, antígenos virais para ZIKV foram identificados em células da glia e neurônios, e associados a microcalcificações nos três casos de microcefalia. Antígenos foram também identificados nas vilosidades de uma das placentas, cuja gestação foi espontaneamente interrompida no primeiro trimestre. O exame de RT-PCR foi positivo para ZIKV em todos os cinco casos (MARTINES *et al.*, 2016).

### 1.3 Manifestações clínicas

A sintomatologia é, em geral, branda e autolimitada, de apresentação semelhante entre os diversos grupos (idade, sexo, período gravídico). Pode ocorrer exantema, febre baixa, artralgia, mialgia e conjuntivite. Os indivíduos infectados apresentam-se como sintomáticos em 20% a 50% dos casos, sendo, dessa forma,

uma doença predominantemente assintomática (MELO *et al.*, 2016; JOUANNIC *et al.*, 2016).

As complicações são pouco frequentes, porém podem ser graves, incapacitantes e eventualmente fatais. São reconhecidas como complicações relacionadas ao ZIKV as manifestações oculares como a iridociclite hipertensiva, maculopatia aguda unilateral, uveíte posterior bilateral e cicatrizes coriorretinianas. Outros quadros clínicos, tais como púrpura trombocitopênica e miocardite transitória também podem ocorrer (MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019).

O amplo tropismo celular do ZIKV pode resultar ainda em complicações neurológicas importantes, resultantes de ação viral direta ou da resposta imunológica posterior à infecção. Dentre os comprometimentos de origem neurológica, ocorrem: síndrome de Guillain Barré, mielite aguda, polineurite transitória aguda, meningoencefalite (JOUANNIC *et al.*, 2016; MUSSO; ALBERT; BAUD, 2019). Durante a epidemia na Polinésia Francesa, nos anos de 2013 e 2014, a Síndrome de Guillain-Barré foi associada à infecção por ZIKV (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015; KINDHAUSER *et al.*, 2016).

### 1.3.1 Infecção pelo ZIKV e repercussões congênitas

Os primeiros estudos publicados acerca dos neonatos expostos ao ZIKV no período pré-natal descreveram um fenótipo sugestivo de um processo de infecção congênita (COSTELLO *et al.*, 2016; ALBUQUERQUE *et al.*, 2018). Esse fenótipo apresentava microcefalia grave, com colapso parcial do crânio, córtex cerebrais delgados com calcificações subcorticais, cicatrizes maculares e manchas pigmentares focais da retina, contraturas musculares congênitas, hipertonia acentuada precoce e sintomas de envolvimento extrapiramidal (COSTELLO *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017). Anormalidades como surdez, deficiências visuais de variados graus e disfagia também foram associadas à infecção pelo ZIKV (MELO *et al.*, 2020). Esse complexo de múltiplas manifestações sensoriais, neurológicas e ortopédicas, com graus de severidade variados, caracteriza o espectro da então denominada Síndrome congênita do vírus Zika (SCZ) (DUARTE *et al.*, 2017; MOORE *et al.*, 2017; ALBUQUERQUE *et al.*, 2018; COSTELO *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2016). Disfunções cardíacas, do trato geniturinário,

alterações nutricionais, gastrointestinais e endócrinas também vêm sendo observadas em crianças com SCZ (AMARAL *et al.*, 2021).

Estudos demonstram que as alterações fetais podem acontecer independentemente da idade gestacional em que ocorre a infecção, embora tenha sido observada uma menor taxa de comprometimento fetal quando há a infecção por ZIKV no terceiro trimestre de gestação (DUARTE *et al.*, 2017). A literatura tem demonstrado que as taxas de alterações nos fetos relacionadas à infecção pelo ZIKV são maiores quando esta acontece no primeiro trimestre, quando ocorre a fase de maior diferenciação celular do SNC (BRASIL *et al.*, 2016; HONEIN, 2018; NIELSEN-SAINES *et al.*, 2019; CRANSTON *et al.*, 2020; AMARAL *et al.*, 2021; COUTINHO *et al.*, 2021). Contudo, estudos sugerem que a microcefalia e as alterações neurológicas podem acontecer mesmo após o nascimento, durante o período de desenvolvimento do SNC (VAN DER LINDEN *et al.*, 2016; DUARTE *et al.*, 2017; AMARAL *et al.*, 2021; MARBÁN-CASTRO *et al.*, 2021).

A respeito da mortalidade entre as crianças com SCZ, a recente publicação de Paixão *et al.*, (2022), apresenta os resultados de um estudo de coorte envolvendo 11.481,215 nascidos vivos entre 2015 e 2018, e identificou uma taxa onze vezes maior entre as crianças com características de SCZ do que aquela observada entre crianças sem SCZ (PAIXÃO *et al.*, 2022).

Diante desses achados, observou-se que, embora a infecção por ZIKV resulte em manifestações clínicas relativamente brandas na gestante, nos fetos a mesma se apresenta de forma deletéria, podendo levar à morte fetal, restrição do crescimento fetal, um amplo espectro de malformações do SNC e aumento da mortalidade nos primeiros anos de vida. (MELO *et al.*, 2020; AMARAL *et al.*, 2021; COUTINHO *et al.*, 2021; PAIXÃO *et al.*, 2022).

#### 1.3.1.1 Microcefalia e demais alterações congênicas do SNC

A detecção de ZIKV no líquido amniótico e placenta das gestantes e em tecidos do sistema nervoso dos fetos expostos foram as primeiras evidências que fundamentaram a hipótese da associação entre as alterações no SNC dos fetos com a infecção por ZIKV durante a gestação. As evidências epidemiológicas que confirmaram essa hipótese vieram de dois estudos brasileiros. Um deles conduziu uma coorte de mulheres grávidas no Rio de Janeiro, por meio da qual 12 fetos com

anormalidades congênitas foram detectados, a partir de uma amostra de 42 gestantes infectadas pelo ZIKV (29%), e nenhum a partir da amostra de 16 gestantes não infectadas. O segundo estudo, do tipo caso-controle, recrutou 32 neonatos com microcefalia e 64 sem microcefalia. Dos casos com microcefalia, 41% apresentaram confirmação laboratorial de infecção por ZIKV, e nenhum caso dos não microcefálicos apresentou tal resultado (BRASIL *et al.*, 2016; MLAKAR *et al.*, 2016). Somando-se a essas evidências, um estudo retrospectivo descreveu 10 casos de malformações cerebrais em fetos e neonatos ocorridos no período de epidemia do ZIKV na Polinésia Francesa (CAMPOS *et al.*, 2015; BESNARD *et al.*, 2016).

Atualmente, não há mais questionamentos a respeito da relação de causalidade entre infecção pelo ZIKV e prejuízos embrionários, fetais ou neonatais. As alterações do sistema nervoso resultantes da infecção por ZIKV induziram um número considerável de estudos, publicações sobre o tema e a criação de vários protocolos de atenção e vigilância (BROUTET *et al.*, 2016; RASMUSSEN *et al.*, 2016; DUARTE *et al.*, 2017). Estudos experimentais demonstraram a ação direta do ZIKV em células do SNC. As células progenitoras neurais foram identificadas como o alvo primário, assim como neurônios imaturos - estes em menor proporção (HONEIN, 2018).

Por meio das evidências disponíveis a partir de 2016, Rasmussen *et al.*, (2016) usou os critérios de Shepherd e Bradford Hill para inferir a relação de causalidade entre infecção pelo ZIKV no período gestacional e a microcefalia e outras malformações congênitas. O autor utilizou-se dos domínios de força da associação, consistência da associação, especificidade, temporalidade, plausibilidade microbiológica, coerência e analogia (RASMUSSEN *et al.*, 2016).

Em novembro de 2015, o Departamento de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde do Brasil divulga a primeira Nota Informativa sobre Microcefalia, com descrição de 26 casos no estado de Pernambuco, associados à redução da fontanela anterior e/ou microcalcificações periventriculares, hipoplasia de vértex cerebelar e/ou lisencefalia (BRASIL, 2016a).

Em 28 de novembro de 2015, com base nos resultados preliminares das investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais, o Ministério da Saúde reconheceu a relação entre o aumento na prevalência de microcefalias no Brasil com a infecção pelo ZIKV durante a gestação (BRASIL, 2016b).

A relevância dessas repercussões, considerando-se a alteração no padrão epidemiológico de ocorrências de microcefalias, com observação de aumento do número de casos, resultou em uma mudança na classificação desse evento por parte do Ministério da Saúde, ainda em novembro de 2015, para Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (BRASIL, 2016b).

Diante desse contexto, casos de microcefalia em neonatos foram identificados e retrospectivamente associados à epidemia da Polinésia Francesa de 2013-2014 (CAMPOS *et al.*, 2015).

Em dezembro de 2015, a OPAS divulga alerta epidemiológico sobre a possível associação entre manifestações neurológicas e malformações congênitas com a infecção pelo ZIKV (OPAS, 2015b).

Em publicação mais recente, Coutinho *et al.*, (2021) apresentou os achados resultantes do projeto denominado *The Natural History of Zika Virus Infection in Gestation* (NATZIG), conduzido pela Universidade de São Paulo (USP), o qual envolveu as gestantes da cidade paulista de Ribeirão Preto. Os autores identificaram, em uma amostra de 511 gestantes com infecção sintomática pelo ZIKV, as taxas de incidência de microcefalia ou outras malformações estruturais do SNC de 25% entre os natimortos e 4% entre os nascidos vivos (COUTINHO *et al.*, 2021).

#### 1.3.1.1.1 Microcefalia

A microcefalia congênita é uma condição caracterizada pelo perímetro cefálico (PC) pequeno presente ao nascimento, e pode interferir no desenvolvimento cerebral (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018).

A medida do perímetro cefálico, definido como a medida da circunferência occipitofrontal craniana, é a ferramenta de triagem para a detecção de microcefalia. (HANZLIK; GIGANTE, 2017).

Inicialmente, o ponto de corte para mensuração do PC dos neonatos adotado pelo Brasil para definição do que seria um caso de microcefalia, priorizou a sensibilidade, visando a identificação do maior número de casos suspeitos para investigação. Essa estratégia permitiu a identificação de crianças expostas ao ZIKV no período gestacional e que, a rigor, não seriam classificadas como microcefálicas, com algumas dessas crianças apresentando alterações de imagem na tomografia



computadorizada cerebral. Isso contribuiu para a percepção de que havia um espectro maior de alterações no SNC, além da microcefalia (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018).

Assim, em novembro de 2015, a medida de referência do PC de 33 cm para ambos os sexos foi adotada, considerando como referência as crianças a termo (37 ou mais semanas de gestação). Em dezembro de 2015, reduziu-se a medida de referência do PC para 32 cm para crianças a termo de ambos os sexos (BRASIL, 2017a).

Em março de 2016, o Ministério da Saúde alinhou-se às recomendações da OMS, que adotava as medidas menores que 31,5cm para meninas e 31,9cm para meninos como definição da microcefalia. Finalmente, em agosto de 2016, a OMS recomendou o uso dos parâmetros das curvas *InterGrowth* para ambos os sexos, e estes foram adotados pelo Brasil, em um momento em que se buscou priorizar a especificidade, com redução de casos falso-positivos. A partir de então, definia-se como microcefalia o PC menor que dois desvios-padrão abaixo da média para a idade e sexo do indivíduo (VICTORA *et al.*, 2016; BRASIL, 2017a; ALBUQUERQUE *et al.*, 2018).

Moore *et al.*, (2017), em seu trabalho de revisão, reuniu três grandes séries de casos abrangendo 35, 48 e 104 crianças com confirmação laboratorial e/ou suspeita de SCZ, as quais apresentaram, no total, dois terços de bebês com microcefalia severa (MOORE *et al.*, 2017). Uma série de casos de 11 bebês cujas mães apresentaram confirmação laboratorial de infecção por ZIKV no período gestacional, no estado brasileiro da Paraíba, demonstrou que 09 dos 11 neonatos apresentavam microcefalia identificada por ultrassonografia no período pré-natal (MELO *et al.*, 2016).

A revisão sistemática de Marques *et al.*, (2019) analisou 34 estudos de coorte e identificou a frequência de 39,7% de ocorrência de microcefalia nas crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal (MARQUES *et al.*, 2019).

#### 1.3.1.1.2 Demais alterações congênitas do SNC

É consenso na literatura que a microcefalia decorrente da infecção pelo ZIKV não é um evento isolado, mas sim uma consequência de alterações múltiplas do SNC (ALVINO; MELLO; OLIVEIRA, 2016; BRASIL *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2016; DUARTE *et al.*, 2017; KAPOGIANNIS *et al.*, 2017; MARQUES *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2020; AMARAL *et al.*, 2021). Dentre essas alterações, a mais comumente identificada consiste na presença de calcificações corticais e subcorticais associadas a distúrbios

de migração neuronal, resultando em lisencefalia, geralmente com predominância dos padrões de paquigiria (circunvoluções anormalmente espessas) ou polimicrogria (circunvoluções excessivas) no lobo frontal. A revisão de Marques *et al.*, (2019) expõe a frequência de 92% da ocorrência de calcificações no SNC como consequência da infecção congênita por ZIKV. Os autores, assim como, a revisão de Amaral *et al.*, (2021) também identificaram dilatação da cisterna magna, alterações no corpo caloso, ventriculomegalias, hidrocefalia, alterações na mielinização e hipoplasia do tronco cerebral e/ou cerebelo (AMARAL *et al.*, 2021; MARQUES *et al.*, 2019). Petribu *et al.*, (2017) observou que calcificações nos cérebros de crianças acometidas pela SCZ poderiam regredir ao longo do tempo. Entretanto, esse fenômeno não foi associado à melhora clínica e funcional dessas crianças (PETRIBU *et al.*, 2017)

A série de casos de Melo *et al.*, (2016) identificou alterações do SNC em todas as 11 crianças avaliadas, incluindo ventriculomegalias, hipoplasia cerebelar, lisencefalia e hidrocefalia (MELO *et al.*, 2016).

Um estudo brasileiro que acompanhou a gestação e nascimento de 117 crianças nascidas de 116 mulheres na cidade do Rio de Janeiro, com infecção pelo ZIKV confirmada por sorologia e/ou urina e manifestações clínicas associadas, demonstrou que 49 (42%) destas crianças apresentaram, no primeiro mês de vida, alterações clínicas ou malformações cerebrais, ou ambas, incluindo 04 crianças com microcefalia. Calcificações cerebrais, atrofia cerebral, dilatação ventricular e hipoplasia de estruturas cerebrais foram observadas. Em 31 das 49 crianças (63%), foram identificadas alterações no exame neurológico, tais como: hipertonia muscular, clônus, hiperreflexia, movimentos anormais, espasticidade, contraturas musculares e convulsões (BRASIL *et al.*, 2016).

Estudos realizados com primatas não humanos apresentam evidências de que a infecção pelo ZIKV no período pré-natal pode comprometer o desenvolvimento do hipocampo. Tais estudos demonstram ainda que a exposição pós-natal ao ZIKV pode resultar em comprometimento do desenvolvimento do hipocampo e disfunções em sua conexão com outras regiões cerebrais (WALDORF *et al.*, 2018)

A investigação das características presentes no espectro da SCZ identificou ainda que as alterações no SNC podem acontecer sem que a condição de microcefalia esteja presente. Cranston *et al.*, (2020), ao analisar resultados de exames de imagem do encéfalo de 150 crianças brasileiras normocefálicas expostas ao ZIKV no período pré-natal, identificou alterações em 29% desta amostra, sendo as calcificações

encefálicas a alteração mais frequente, seguida da atrofia cerebral (CRANSTON *et al.*, 2020). Um estudo brasileiro retrospectivo envolveu 13 crianças sem microcefalia e com evidências laboratoriais de infecção pelo ZIKV no período pré-natal. Todas as crianças apresentaram exames de imagem com alterações no SNC, tais como diminuição do volume cerebral, ventriculomegalias, calcificações subcorticais e malformações corticais (VAN DER LINDEN *et al.*, 2016).

Um estudo com amostra não humana demonstrou danos cerebrais mesmo na ausência de microcefalia em fetos de primatas expostos ao ZIKV no período pré-natal (WALDORF *et al.*, 2018). Walker *et al.*, (2019) analisou oito coortes de crianças nascidas de gestantes com confirmação laboratorial e/ou por vínculo clínico-epidemiológico de infecção pré-natal pelo ZIKV, e observou que a incidência de outras malformações do SNC pode ser maior do que a incidência de microcefalia (WALKER *et al.*, 2019).

O estudo de França *et al.*, (2016) observou que o nascimento de crianças com alterações no SNC sem presença de microcefalia estava associado com a ocorrência de infecção por ZIKV no terceiro trimestre de gestação (FRANÇA *et al.*, 2016).

Alguns autores têm sugerido a continuidade dos danos cerebrais após o nascimento. Peçanha *et al.*, (2020) relata a identificação de infecção pelo ZIKV em tecidos cerebrais de um bebê com SCZ que faleceu aos cinco meses de vida. Walker *et al.*, (2019) reuniu evidências que sugerem que os danos cerebrais podem continuar a acontecer ao longo do primeiro ano de vida (WALKER *et al.*, 2019; PEÇANHA *et al.*, 2020).

#### 1.3.1.2 Alterações congênicas de outros sistemas e estruturas do corpo

Outras condições foram descritas como fazendo parte de um espectro de alterações congênicas relacionado à infecção por ZIKV, tais como espasticidade, alterações osteomusculares, anormalidades oculares e auditivas, disfagias e alterações cardíacas (COSTELLO *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2020; AMARAL *et al.*, 2021). Esse complexo de múltiplas manifestações sensoriais, neurológicas e ortopédicas, com graus de severidade variados, caracteriza o então denominado espectro da Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ) (COSTELLO *et al.*, 2016; ALBUQUERQUE *et al.*, 2018). Alterações do trato geniturinário, assim como

alterações nutricionais e endócrinas também vêm sendo descritas e associadas ao espectro da SCZ (AMARAL *et al.*, 2021).

#### 1.3.1.2.1 Comprometimento ocular

A revisão sistemática de Amaral *et al.*, (2021) apresentou a relação entre a exposição no período pré-natal ao ZIKV e as seguintes alterações oftalmológicas: lesão macular, atrofia coriorretiniana macular circunscrita, manchas no epitélio pigmentar da retina, palidez do nervo óptico, estrabismo, nistagmo e baixa acuidade visual (AMARAL *et al.*, 2021) O estudo de Moore *et al.*, (2017) acrescenta a microftalmia, coloboma, catarata e calcificações intra oculares, sendo essas manifestações menos prevalentes (MOORE *et al.*, 2017). A revisão de Marques *et al.*, (2019), identificou dez artigos em que são descritas alterações oculares associadas à infecção congênita pelo ZIKV, sendo mais prevalentes as lesões maculares, manchas no epitélio pigmentar da retina, atrofia coriorretiniana, anormalidades do nervo óptico, catarata, microftalmia e estrabismo (MARQUES *et al.*, 2019).

Em relação às manifestações oculares relacionadas ao desenvolvimento neurológico, Moore *et al.*, (2017) cita como principais alterações o estrabismo - ocasionado por comprometimento de músculos abdutores e oculomotores - e a perda de reflexos fotomotores e consensuais (MOORE *et al.*, 2017). Ventura *et al.*, (2016). observou uma maior frequência das alterações oculares em neonatos com PC reduzido ao nascimento e cujas mães foram infectadas no primeiro trimestre de gravidez (VENTURA *et al.*, 2016).

Moore *et al.*, (2017) destaca que a presença de alterações oculares estruturais difere a infecção por ZIKV de outras infecções congênitas, e sugere uma provável relação com danos celulares diretos ou sequela inflamatória (MOORE *et al.*, 2017).

#### 1.3.1.2.2 Comprometimento auditivo

A revisão de Amaral *et al.*, (2021) expõe que, em se tratando das infecções congênitas de modo geral, os danos ao sistema auditivo são, em sua maioria, consequência de um comprometimento coclear. Casos de crianças com infecção congênita pelo ZIKV e que apresentaram perda auditiva com presença desse mesmo

comprometimento coclear foram reportados, porém, estudos histológicos são necessários para se confirmar essa associação (AMARAL *et al.*, 2021).

Em um estudo no qual 45 crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal foram avaliadas, com média de idade de 10 meses, não foi identificada a relação entre a exposição ao ZIKV e alterações audiológicas. Uma coorte que acompanhou 66 crianças expostas no período pré-natal ao ZIKV não identificou nenhum caso de perda auditiva nos dois primeiros anos de vida (LEITE *et al.*, 2018).

Uma revisão bibliográfica da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, conduzida entre março de 2018 e abril de 2019, concluiu que os dados disponíveis ainda são insuficientes para se compreender o espectro de envolvimento dos órgãos auditivos pela infecção congênita do ZIKV, sua patogênese e até mesmo para se confirmar a existência de associação causal entre a infecção congênita pelo ZIKV e comprometimentos auditivos (BARBOSA *et al.*, 2019).

#### 1.3.1.2.1 Comprometimento osteomuscular

O comprometimento osteomuscular pode estar presente entre as alterações congênitas associadas à infecção pelo ZIKV (ALVINO *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017; PETRIBU *et al.*, 2017 AMARAL *et al.*, 2021)

As deformidades de uma ou mais articulações, distais e/ou proximais, em membros superiores e/ou inferiores, em consequência de anormalidades neurológicas, são denominadas artrogripes (ALVINO *et al.*, 2016). O acometimento de uma articulação de forma isolada ocorre mais frequentemente nos tornozelos e pés, caracterizando o pé torto congênito. Os três estudos analisados na revisão de Moore *et al* apresentaram a frequência de 14%, 10% e 3,8% para o pé torto congênito. A mesma revisão reportou a frequência de 11%, 10,4% e 5,6% para os mesmos três estudos, referente ao acometendo múltiplas articulações, caracterizando casos de artrogripose (MOORE *et al.*,2017).

Melo *et al.*, (2016) descreve a artrogripose como uma das manifestações clínicas frequentes no espectro da SCZ (MELO *et al.*, 2016). O mecanismo que leva à artrogripose nos casos de infecção congênita pelo ZIKV não está bem estabelecido, embora mecanismos neurogênicos já tenham sido descritos envolvendo comprometimento da medula espinhal, de neurônios motores e a interação entre esses dois fatores (MELO *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017; AMARAL *et al.*, 2021).

A espasticidade e alterações do tônus muscular fazem parte do espectro da SCZ, sendo decorrentes de alterações extrapiramidais (COSTELO *et al.*, 2016; KARWOWSKI *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017).

Walker *et al.*, (2019) apresenta evidências que sugerem um impacto da infecção congênita pelo ZIKV no desenvolvimento intrauterino das estruturas ósseas. Os autores citam dois trabalhos que identificam um padrão de restrição do crescimento intrauterino com desproporção do desenvolvimento musculoesquelético (WALKER *et al.*, 2019).

#### 1.3.1.2.2 Comprometimento cardíaco

Orofino *et al.*, (2018), em seu trabalho que avaliou 34 crianças expostas ao ZIKV durante o período pré-natal, encontrou uma frequência maior de alterações cardíacas em relação ao observado na população geral. Entretanto, as alterações identificadas não apresentaram severidade clínica. O estudo citou a ocorrência de forame oval patente (FOP), persistência de canal arterial (PCA), defeitos de septo ventricular e atrial, regurgitação tricúspide fisiológica, hipertensão arterial pulmonar, hipertrofia ventricular esquerda e estenose fisiológica de ramo pulmonar (OROFINO *et al.*, 2018).

O estudo de Cavalcanti *et al.*, (2017) incluiu 103 crianças com provável infecção congênita pelo ZIKV e identificou taxas de 13,5% de alterações cardíacas, principalmente de septos ventriculares (8%) e atriais (5%). Nenhum dos achados apresentou repercussão hemodinâmica, com exceção de um caso de grande defeito do septo ventricular membranoso, que evoluiu com dispneia. Foram detectados ainda 45 casos de FOP e 16 casos de PCA. Entretanto, o estudo não considerou tais achados como patológicos. A prevalência das alterações cardíacas foi quase três vezes maior que a encontrada na população geral. Os autores destacam ainda que, considerando o fato de que a síndrome congênita da rubéola apresenta várias semelhanças com a SCZ, a maior frequência de alterações cardíacas na SCZ podem ser uma diferença entre elas (CAVALCANTI *et al.*, 2017).

### 1.3.1.2.3 Comprometimento de outros sistemas e estruturas

A revisão de Amaral *et al.*, (2021) demonstra que um estudo brasileiro identificou uma frequência de 90% de casos de bexiga neurogênica em sua amostra de crianças com microcefalia associada à SCZ. Os autores destacam o potencial dessa condição de evoluir para danos renais importantes se não tratada. A mesma revisão cita um estudo também brasileiro que identificou uma criança de 3 anos com microcefalia associada à SCZ e que apresentou criptorquidia (AMARAL *et al.*, 2021).

Em relação a aspectos nutricionais, Melo *et al.*, (2016) descrevem a associação da restrição do crescimento fetal e a presença de calcificações em cérebro, tronco cerebral e cerebelo em crianças com infecção congênita pelo ZIKV (MELO *et al.*, 2016). Amaral *et al.*, (2021) identificou nove artigos que descreveram alterações como baixo peso ao nascer e restrição de crescimento. Contudo, os autores destacam que esses dados devem ser interpretados com cautela, uma vez que crianças que apresentaram esses resultados possuíam história de parto por meio de cesariana e prematuridade. Além disso, as amostras se caracterizaram majoritariamente por gestantes menos favorecidas socioeconomicamente, o que pode ter contribuído para esses desfechos (AMARAL *et al.*, 2021).

Um estudo envolvendo dados da Colômbia e do Panamá, sugeriu que os sistemas geniturinário e digestivo podem ser afetados pelo ZIKV durante a gestação. (COSTELLO *et al.*, 2016).

Alterações relacionadas ao sistema endócrino das crianças expostas ao ZIKV foram identificadas na revisão de Amaral *et al.*, (2021), sendo mais prevalentes e relevantes clinicamente as disfunções puberais, doenças da tireoide, alterações do crescimento e obesidade (AMARAL *et al.*, 2021).

### 1.3.1.3 Repercussões congênitas da infecção pelo ZIKV no município de Belo Horizonte

Entre os anos de 2016 e 2018, a microcefalia ao nascimento foi notificada em 16 casos (6%) de crianças expostas ao ZIKV em Belo Horizonte. Outras alterações de morfologia craniana também foram documentadas, totalizando 19 crianças com essas alterações. Foram feitos ainda registros de nove casos de outras alterações do SNC, nove casos de alterações oculares, seis casos de alterações osteomusculares,

quatorze casos de alterações cardíacas e oito registros de outras alterações, como cistos renais e polidactilia (REZENDE, 2020).

#### 1.4 Impacto da exposição pré-natal ao ZIKV no desenvolvimento infantil e funcionalidade

Souza e Veríssimo (2015) definem o desenvolvimento infantil como:

parte do desenvolvimento humano, um processo único de cada criança que tem como finalidade sua inserção na sociedade em que vive. É expresso por continuidade e mudanças nas habilidades motoras, cognitivas, psicossociais e de linguagem, com aquisições progressivamente mais complexas nas ações da vida diária. (SOUZA; VERÍSSIMO, 2015).

A capacidade de realização das ações cotidianas de cada pessoa em seu contexto de vida, remete ao conceito da funcionalidade, o qual pode ser entendido como uma experiência que envolve a interação entre a condição de saúde do indivíduo, as funções e estruturas do corpo, atividades e participação no ambiente e os fatores contextuais (ambientais e pessoais) (OMS, 2008).

As alterações congênitas decorrentes da infecção pelo ZIKV no período pré-natal resultam em condições que se apresentam em variados graus de severidade, e podem comprometer o desenvolvimento infantil e resultar em limitações na funcionalidade das crianças (MELO *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017; SATTERFIELD-NASH *et al.*, 2017; FRANÇA *et al.*, 2018; WHEELER *et al.*, 2018; CARVALHO *et al.*, 2019; CARVALHO *et al.*, 2020; VENTURA *et al.*, 2020; ROSA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020). As alterações do tônus muscular e de coordenação dos movimentos, comumente encontradas em crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal, podem limitar a aquisição de habilidades motoras como o alcance, preensão e manipulação de objetos, o controle postural e a mobilidade, desde alterações na locomoção até incapacidade de mudanças de decúbito (FERREIRA *et al.*, 2018; TECKLIN, 2019). Em se tratando do comprometimento do controle motor decorrente de lesões no SNC, este resulta em uma instabilidade postural, gerando posturas e movimentos compensatórios. Estes, associados a um aprendizado motor espontâneo inadequado em função do comprometimento neurológico, ocasionam fixações posturais, encurtamentos tendíneos e musculares e, por fim, deformidades osteoarticulares,



provocando dor e resultando em maiores limitações funcionais para a criança (FORTI-BELLANI; CASTILHO-WEINERT; 2011; TECKLIN, 2019).

A artrogripose, e sua consequente restrição de movimentos nos principais grupos articulares, como quadril, joelho e tornozelo, também pode limitar o desenvolvimento de habilidades motoras (ALVINO *et al.*, 2016). Quadros de epilepsia do tipo multifocal e focal, os quais podem ocorrer nas crianças com SCZ, comprometem de forma importante o desenvolvimento motor (KAPOGIANNIS *et al.*, 2017; EINSPIELER *et al.*, 2019). O comprometimento visual, identificado de forma recorrente entre as crianças com SCZ (MELO *et al.*, 2016; FRANÇA *et al.*, 2016; SATTERFIELD-NASH *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2018) pode contribuir com o desenvolvimento de limitações funcionais, incluindo habilidades motoras, de comunicação, cognição, autocuidado e atividades de vida diária (DENVER *et al.*, 2016). A Disfagia, disfunção frequentemente encontrada em crianças com SCZ em decorrência de alterações neurológicas, compromete a função oral, dificultando ou impossibilitando a alimentação por essa via e aumentando o risco de aspiração traqueobrônquica, condição grave que pode levar ao óbito (LEAL *et al.*, 2017).

Diante desse contexto, o prognóstico funcional das crianças com SCZ fala a favor de limitações para realização de atividades e restrição de participação social. Além disso, existe a influência de fatores contextuais, como o envolvimento da família, acessibilidade do ambiente, internações, além do acesso a medicamentos, terapias e tecnologias assistivas (FERREIRA *et al.*, 2018).

Ferreira *et al.*, (2018) descrevem uma variedade de deficiências de estrutura e função do corpo das crianças com SCZ, como disfagia, déficit cognitivo e de linguagem, alteração de tônus muscular, comprometimento do controle dos movimentos voluntários e diminuição da mobilidade articular. Em relação a atividade e participação, os autores observaram que mais de 90% das crianças possuíam motricidade fina inferior a idade cronológica e não realizavam marcha (FERREIRA *et al.*, 2018).

A recente revisão sistemática de Amaral *et al.*, (2021) demonstra que aproximadamente um terço das crianças expostas ao ZIKV apresenta alterações funcionais decorrentes de deficiências no desenvolvimento ou disfunções auditivas ou disfunções visuais. Os autores citam o estudo de Santana *et al.*, que observou a presença de espasticidade e déficit no desenvolvimento de todas as crianças de sua coorte, além de epilepsia em 83% da amostra. A revisão menciona ainda a série de

casos de Van Der Linden, a qual observou disfunções de controle postural e outras disfunções relacionadas a alterações do sistema extrapiramidal (AMARAL *et al.*, 2021). Um estudo brasileiro, após avaliar o desenvolvimento de 216 crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal, identificou uma taxa de 31,5% de crianças entre 7 e 32 meses de vida com disfunções no desenvolvimento (considerando aspectos cognitivos, motores e de linguagem), e/ou deficiências auditivas e/ou visuais. As disfunções de linguagem foram as mais frequentes (35%) (NIELSEN-SAINES *et al.*, 2019).

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos, em colaboração com o Ministério da Saúde do Brasil, avaliou o desenvolvimento de 19 crianças entre 19 e 24 meses de vida, as quais apresentavam microcefalia e confirmação laboratorial de exposição ao ZIKV no período pré-natal. O projeto, denominado ZODIAC (*Zika Outcomes and Development in Infants and Children*), identificou as seguintes alterações funcionais: quinze crianças (79%) com déficits no desenvolvimento de habilidades motoras; treze crianças (68%) com alterações auditivas; nove crianças (47%) com disfagia; quatro crianças (21%) com alterações oculares estruturais, onze crianças (58%) com déficits visuais; dez crianças (53%) com disfunções de sono. O estudo identificou ainda que onze crianças (59%) apresentavam convulsões e oito crianças já haviam sido hospitalizadas, sendo seis destas (32%) por infecções respiratórias (SATTERFIELD-NASH *et al.*, 2017).

Um estudo do estado brasileiro do Rio Grande do Norte comparou o desenvolvimento motor e cognitivo de oito crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal e 16 crianças sem exposição ao vírus, com média de idade cronológica de 20,5 meses, e observou que todas as crianças expostas ao ZIKV apresentavam algum tipo de déficit no desenvolvimento motor e cognitivo, quando comparadas àquelas não expostas. O estudo destaca que todas as crianças expostas ao ZIKV apresentavam malformações no SNC, como redução do volume cerebral, alterações nos ventrículos cerebrais e calcificações cerebrais (FRANÇA *et al.*, 2018).

O estudo de Alves *et al.*, (2018) que avaliou 24 crianças com SCZ, identificou hiperreflexia em 100% dessas crianças, aumento de tônus muscular em 95% e presença de clônus em 77%. Todas as crianças da amostra apresentaram atraso importante do desenvolvimento. Nenhuma das crianças foi capaz de manter o ortostatismo, mesmo com apoio ou de realizar marcha. Além disso, todas as crianças eram alimentadas por sonda nasogástrica e seis delas apresentavam desnutrição,

além de considerável comprometimento de linguagem. Interações recorrentes por causas variadas (crises convulsivas, colocação de válvula ventrículo peritoneal, infecções do trato urinário, digestório e respiratório) e epilepsia foram variáveis secundárias identificadas como facilitadoras do comprometimento do desenvolvimento das crianças (ALVES *et al.*, 2018).

O quadro 1 apresenta as categorias de disfunções relacionadas ao desenvolvimento das crianças com SCZ identificadas por cada um dos autores supracitados.

**QUADRO 1-** Categorias de disfunções identificadas pelos autores supracitados ao descreverem as alterações no desenvolvimento e limitações funcionais das crianças com síndrome congênita do vírus em seus respectivos estudos. (continua)

Disfunções	Referências
Alterações de tônus	MELO <i>et al.</i> , (2016); RUSSELL <i>et al.</i> , (2016); MOORE <i>et al.</i> , (2017); ALVES <i>et al.</i> , (2018); FERREIRA <i>et al.</i> , (2018); CARVALHO <i>et al.</i> , (2019); Carvalho <i>et al.</i> , (2020); ROSA <i>et al.</i> , (2020); VENTURA <i>et al.</i> , (2020); SILVA <i>et al.</i> , (2020); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).
Disfunções motoras	ALVINO <i>et al.</i> , (2016); MOORE <i>et al.</i> , (2017); KAPOGIANNIS <i>et al.</i> , (2017); SATTERFIELD-NASH <i>et al.</i> , (2017); ALVES <i>et al.</i> , (2018); EINSPIELER <i>et al.</i> , (2018); FERREIRA <i>et al.</i> , (2018); FRANÇA <i>et al.</i> , (2018); WHEELER <i>et al.</i> , (2018); CARVALHO <i>et al.</i> , (2019); Carvalho <i>et al.</i> , (2020); NIELSEN-SAINES <i>et al.</i> , (2019); MELO <i>et al.</i> , (2020); ROSA <i>et al.</i> , (2020); VENTURA <i>et al.</i> , (2020); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).
Disfunções cognitivas	MOORE <i>et al.</i> , (2017); FERREIRA <i>et al.</i> , (2018); FRANÇA <i>et al.</i> , (2018); WHEELER <i>et al.</i> , (2018); CARVALHO <i>et al.</i> , (2019); Carvalho <i>et al.</i> , (2020); NIELSEN-SAINES <i>et al.</i> , (2019); ROSA <i>et al.</i> , (2020)
Disfunções de deglutição	LEAL <i>et al.</i> , (2017); MOORE <i>et al.</i> , (2017); KAPOGIANNIS <i>et al.</i> , (2017); SATTERFIELD-NASH <i>et al.</i> , (2017); ALVES <i>et al.</i> , (2018); FERREIRA <i>et al.</i> , (2018); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).
Disfunções de fala e linguagem	ALVES <i>et al.</i> , (2018); FERREIRA <i>et al.</i> , (2018); WHEELER <i>et al.</i> , (2018); CARVALHO <i>et al.</i> , (2019); Carvalho <i>et al.</i> , (2020); NIELSEN-SAINES <i>et al.</i> , (2019); ROSA <i>et al.</i> , (2020); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).
Disfunções respiratórias	ALVINO <i>et al.</i> , (2016); KAPOGIANNIS <i>et al.</i> , (2017); SATTERFIELD-NASH <i>et al.</i> , (2017).
Disfunções visuais	MELO <i>et al.</i> , (2016); MOORE <i>et al.</i> , (2017); SATTERFIELD-NASH <i>et al.</i> , (2017); FERREIRA <i>et al.</i> , (2018); NIELSEN-SAINES <i>et al.</i> , (2019); SILVA <i>et al.</i> , (2020); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).

Fonte: revisão da literatura realizada pela autora (2022).

**QUADRO 1-** Categorias de disfunções identificadas pelos autores supracitados ao descreverem as alterações no desenvolvimento e limitações funcionais das crianças com síndrome congênita do vírus em seus respectivos estudos. (continuação e conclusão)

Disfunções	Referências
Disfunções auditivas	MOORE <i>et al.</i> , (2017); SATTERFIELD-NASH <i>et al.</i> , (2017); NIELSEN-SAINES <i>et al.</i> , (2019); SILVA <i>et al.</i> , (2020); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).
Distúrbios do sono	SATTERFIELD-NASH <i>et al.</i> , (2017); WHEELER <i>et al.</i> , (2018); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).
Irritabilidade e agitação	RUSSELL <i>et al.</i> , (2016); MOORE <i>et al.</i> , (2017); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).
Convulsões	RUSSELL <i>et al.</i> , (2016); SATTERFIELD-NASH <i>et al.</i> , (2017); ALVES <i>et al.</i> , (2018); MOORE <i>et al.</i> , (2017); CARVALHO <i>et al.</i> , (2019a); Carvalho <i>et al.</i> , (2020); SILVA <i>et al.</i> , (2020); VENTURA <i>et al.</i> , (2020); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).
Alteração global do desenvolvimento	SILVA <i>et al.</i> , (2020); AMARAL <i>et al.</i> , (2021).

Fonte: Revisão da literatura realizada pela autora (2022).

Em uma perspectiva mais ampliada, diversos trabalhos têm identificado disfunções no desenvolvimento não só das crianças com microcefalia ou outras alterações congênitas, mas também daquelas crianças que, ao nascimento ou nos primeiros meses de vida, não apresentaram alterações neurológicas e/ ou do desenvolvimento confirmadas por exames de imagem ou avaliação clínico-funcional (BRASIL *et al.*, 2016; LOWE *et al.*, 2018; CARDOSO *et al.*, 2019; FAIÇAL *et al.*, 2019; NIELSEN-SAINES *et al.*, 2019; WALKER *et al.*, 2019; ABTIBOL-BERNARDINO *et al.*, 2020; PEÇANHA *et al.*, 2020; MULKEY *et al.*, 2020; AMARAL *et al.*, 2021; AIZAWA *et al.*, 2021; FAMILIAR *et al.*, 2021; MARBÁN-CASTRO *et al.*, 2021). O documento instrutivo do CDC para avaliação e manejo das crianças com possível infecção congênita pelo ZIKV, publicado em 2016, ressalta que crianças com outras infecções congênitas, como por citomegalovírus ou rubéola, podem apresentar disfunções no desenvolvimento, mesmo que se apresentem assintomáticas ao nascimento. Tal evidência reforça a necessidade da avaliação continuada das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal (RUSSELL *et al.*, 2016).

Familiar *et al.*, (2021) avaliou, aos seis meses de idade, cento e quatro crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal, sem prévios sintomas clínicos ou alterações

de exames de imagem do SNC. Os autores identificaram que as crianças expostas ao ZIKV apresentaram resultados inferiores relacionados ao desenvolvimento motor, cognitivo, de linguagem e de memória visual, em comparação com crianças não expostas (FAMILIAR *et al.*, 2021).

Aizawa *et al.*, (2021) avaliou aos três anos de idade, aspectos cognitivos, motores e de linguagem de 31 crianças não microcefálicas cujas mães apresentavam exames laboratoriais que confirmavam a infecção pelo ZIKV no período gestacional. Oito crianças (26%) apresentaram déficits em algum dos três aspectos avaliados, sendo a linguagem mais prevalentemente comprometida (7/8). O estudo destaca ainda que melhores performances nos resultados estavam associadas a histórico de infecção materna no terceiro trimestre de gestação e maior idade gestacional no momento do parto (AIZAWA *et al.*, 2021).

O estudo de Abtibol-Bernardino *et al.*, (2020) avaliou 26 crianças na região norte do Brasil, com média de idade de 37 meses, expostas ao ZIKV no período pré-natal e que não apresentavam microcefalia. Os autores encontraram 35% de alterações no desenvolvimento infantil em seus resultados, com a distribuição de 30% de disfunções de linguagem, 19% motoras e 8%, cognitivas. Foi identificado, entre as crianças da amostra, 19% de comprometimentos mais incapacitantes do ponto de vista funcional (ABTIBOL-BERNARDINO *et al.*, 2020).

O estudo de Peçanha *et al.*, (2020) avaliou, em dois momentos, durante 24 meses, o desenvolvimento de 84 crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal e que se apresentaram assintomáticas ao nascimento. A primeira avaliação aconteceu com uma média de idade cronológica de 9,7 meses. Treze crianças (15%) apresentaram alterações do desenvolvimento, incluindo dez crianças (12%) com alterações de linguagem e três (3,5%) com alterações das habilidades motoras. A segunda avaliação aconteceu com uma média de idade de 15,3 meses e apresentou os seguintes resultados: 42 crianças (50%) apresentaram alterações no desenvolvimento, sendo quatro (5%) com déficits cognitivos, 31 (37%) com déficits de linguagem e 20 (24%) com comprometimento das habilidades motoras (PEÇANHA *et al.*, 2020).

O estudo de Faiçal *et al.*, (2019) avaliou 29 crianças normocefálicas e que foram expostas ao ZIKV no período pré-natal. Dez crianças (35%) apresentaram déficits no desenvolvimento, incluindo três casos (1%) com presença de

comprometimento motor, quatro (14%) casos com alterações cognitivas e nove (31%) casos nos quais foram observadas disfunções de linguagem (FAIÇAL *et al.*, 2019).

Cranston *et al.*, (2020) identificou a associação significativa entre piores escores nas avaliações do desenvolvimento cognitivo e de linguagem e menores perímetros cefálicos ao nascimento em crianças normocefálicas expostas ao ZIKV no período pré-natal. A associação significativa entre melhores escores relacionados à avaliação dos aspectos motores, cognitivos e de linguagem do desenvolvimento destas crianças, e maiores perímetros cefálicos também foi identificada (CRANSTON *et al.*, 2020).

Waldorf *et al.*, (2018), em um estudo com primatas, observou perda de células progenitoras neurais em fetos de primatas infectados pelo ZIKV, o que resultou em danos encefálicos mesmo na ausência de microcefalia (FORTI-BELLANI; CASTILHO-WEINERT, 2011).

Observações como as dos estudos supracitados trouxeram à tona a necessidade de avaliação continuada de todas as crianças expostas ao ZIKV no período gestacional, mesmo que não haja microcefalia e os exames iniciais não apresentem alterações. Essa conduta favorece o diagnóstico e tratamento em tempo oportuno das possíveis alterações clínicas e disfunções no desenvolvimento infantil, para estruturação de programas de promoção de saúde, prevenção de agravos e reabilitação, resolvendo ou minimizando as complicações clínicas e funcionais que possam emergir ao longo do desenvolvimento (BRASIL, 2016c; AMARAL *et al.*, 2021).

Não há estudos demonstrando o impacto funcional a longo prazo dessas alterações congênicas no desenvolvimento das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal no município de Belo Horizonte, bem como acerca do desenvolvimento das crianças identificadas como assintomáticas ao nascimento, e com histórico confirmado de exposição pré-natal ao vírus.

### 1.5 Acompanhamento e reabilitação das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal

De acordo com o Ministério da Saúde brasileiro, o acompanhamento do desenvolvimento infantil nos primeiros anos de vida é essencial para que, além das ações de promoção da saúde e prevenção de agravos, haja a garantia de acesso à avaliação, ao diagnóstico diferencial, ao tratamento e à reabilitação. A Organização

Mundial da Saúde define a reabilitação como um conjunto de intervenções destinadas a prevenir e reduzir as limitações funcionais dos indivíduos com condições de saúde incapacitantes, sejam elas agudas ou crônicas, favorecendo o desenvolvimento de habilidades, a interação com o ambiente e a qualidade de vida dentro do máximo de seu potencial (USP, 2017).

Em se tratando das crianças com alterações decorrentes da exposição pré-natal ao ZIKV, a reabilitação deve começar o mais cedo possível, por meio da estimulação precoce. Por definição, a estimulação precoce é o início do processo de acompanhamento e reabilitação multiprofissional de bebês e crianças com condições de saúde diversas, que visa aproveitar este período crítico dos primeiros anos de vida, no qual existe maior plasticidade cerebral e, conseqüentemente, maior potencial de aprendizado/recuperação de competências funcionais (HALLAL; MARQUES; BRACCIALLI; 2008; FORMIGA; PEDRAZZANI; TUDELA, 2010; BRASIL, 2016c).

Dentro desse escopo, deve-se realizar atividades com abrangência dos aspectos motor, sensorial, cognitivo, linguístico e social, de acordo com a condição de saúde e fase de desenvolvimento em que a criança se encontra (BRASIL, 2017b). Esta orientação está de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, por meio das diretrizes do Plano nacional de enfrentamento ao *Aedes* e suas conseqüências, lançado em 2015, com o Guia sobre estimulação precoce na atenção básica e as Diretrizes de estimulação precoce de crianças de zero a três anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, essas últimas publicadas pelo Ministério da Saúde em 2016 (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2016a; BRASIL, 2016c).

No município de Belo Horizonte, foi estabelecido que todos os neonatos expostos ao ZIKV, sintomáticos e assintomáticos, devem ser submetidos às avaliações oftalmológica (fundoscopia e avaliação com oftalmologista pediátrico), auditiva (programa de triagem auditiva neonatal) e neurológica (avaliações periódicas do estado neurológico clínico e do desenvolvimento infantil). As crianças com microcefalia e /ou alterações no desenvolvimento devem ser encaminhadas à estimulação precoce nos Centros de Referência em Reabilitação regionais. As diretrizes do município orientam ainda que o crescimento e o desenvolvimento das crianças - sintomáticas e assintomáticas - devem ter o acompanhamento de forma continuada das questões sensíveis à atenção primária nos Centros de Saúde, pelas equipes de Saúde da Família (eSF) e/ou profissionais de reabilitação dos Núcleos

Ampliados de Saúde da Família e Atenção Básica (NASF-ab) (BELO HORIZONTE, 2016; CIEVS, 2016).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Considerando-se o aumento da circulação do ZIKV no país – incluindo-se o território de Belo Horizonte - e a predileção do vírus pelo SNC, com potencial de danos limitantes e incapacitantes para o desenvolvimento das crianças a ele expostas no período pré-natal, faz-se necessário o acompanhamento e estudo continuados do desenvolvimento dessas crianças.

Além da importância do ponto de vista de enfrentamento da epidemia ocorrida no Brasil entre 2015 e 2017 e assistência às crianças acometidas, a compreensão sobre as características das manifestações precoces e tardias relacionadas ao desenvolvimento dessas crianças é relevante para a construção de políticas de saúde preparadas para possíveis novos surtos, dado o caráter cíclico das arboviroses (LOWE *et al.*, 2018; AMARAL *et al.*, 2021).

O presente trabalho pretende apresentar o perfil funcional de crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal no município de Belo Horizonte, identificando suas incapacidades e necessidades do ponto de vista do desenvolvimento infantil. Os resultados alcançados podem contribuir com o planejamento de políticas de reabilitação enquanto parte fundamental da rede de cuidados a essas crianças, responsável pela prevenção de condições incapacitantes, pelo desenvolvimento de competências funcionais e a promoção do máximo de sua autonomia e independência.



### **3. OBJETIVO GERAL**

Caracterizar o desenvolvimento e a funcionalidade das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal no município de Belo Horizonte.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Descrever as características da gestação e periparto das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal no município de Belo Horizonte;
- Descrever as alterações congênitas das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal no município de Belo Horizonte;
- Analisar a distribuição das características da gestação, periparto e alterações congênitas nos grupos de crianças com desenvolvimento típico, com desenvolvimento atípico identificado até 12 meses de vida e com desenvolvimento atípico identificado após 12 meses de vida;
- Descrever as alterações do desenvolvimento e limitações funcionais identificadas nas crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal no município de Belo Horizonte;
- Comparar a frequência e características de disfunções das crianças com alterações do desenvolvimento identificadas no primeiro ano de vida com aquelas cujas alterações no desenvolvimento foram identificadas após um ano de vida;

## 4. MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva das crianças residentes em Belo Horizonte, MG, cujas mães tiveram infecção por ZIKV no período gestacional, confirmada nos anos de 2016 a 2018, com análise dos registros disponíveis em seus prontuários eletrônicos. Também fez parte do estudo a consulta aos prontuários das mães, para análise de informações referentes ao período gestacional e periparto.

### 4.2 Local do estudo

O município de Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais, possui uma população estimada de 2.530.701 habitantes. O Sistema Único de Saúde municipal é estruturado em uma rede com serviços de atenção primária, incluindo 152 centros de saúde, 596 eSF e 82 eNASF-ab; serviços de atenção especializada ambulatorial, da qual fazem parte quatro centros de referência em reabilitação e serviços hospitalares, incluindo o Hospital Municipal Odilon Behrens (HOB). A cobertura da população pela atenção primária é de 100%, com 80% sendo assistida pela Estratégia Saúde da Família (BRASIL, s.d; MINAS GERAIS, s.d).

Na atenção primária, as crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal são acompanhadas pelo serviço de puericultura e podem participar de atendimentos individuais e/ou atividades coletivas com as eSF e de NASF-ab, conforme necessidades de cada criança e conformação dos serviços dos Centros de Saúde. Os atendimentos médicos em neuropediatria são realizados no Ambulatório de Neurologia Pediátrica do HOB. As crianças são avaliadas e acompanhadas com periodicidade e duração do acompanhamento variáveis, de acordo com as particularidades de cada caso, e encaminhadas para atendimentos ambulatoriais de especialidades médicas e de reabilitação, conforme as necessidades apresentadas. Todas essas modalidades de cuidado possuem registros no sistema Gestão de Saúde em Rede (SISREDE), os quais representaram a fonte de informações para o presente estudo.

#### 4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo as crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal e que se encontravam em acompanhamento do desenvolvimento infantil nos pontos de atenção pertencentes à Rede de Saúde Pública Municipal.

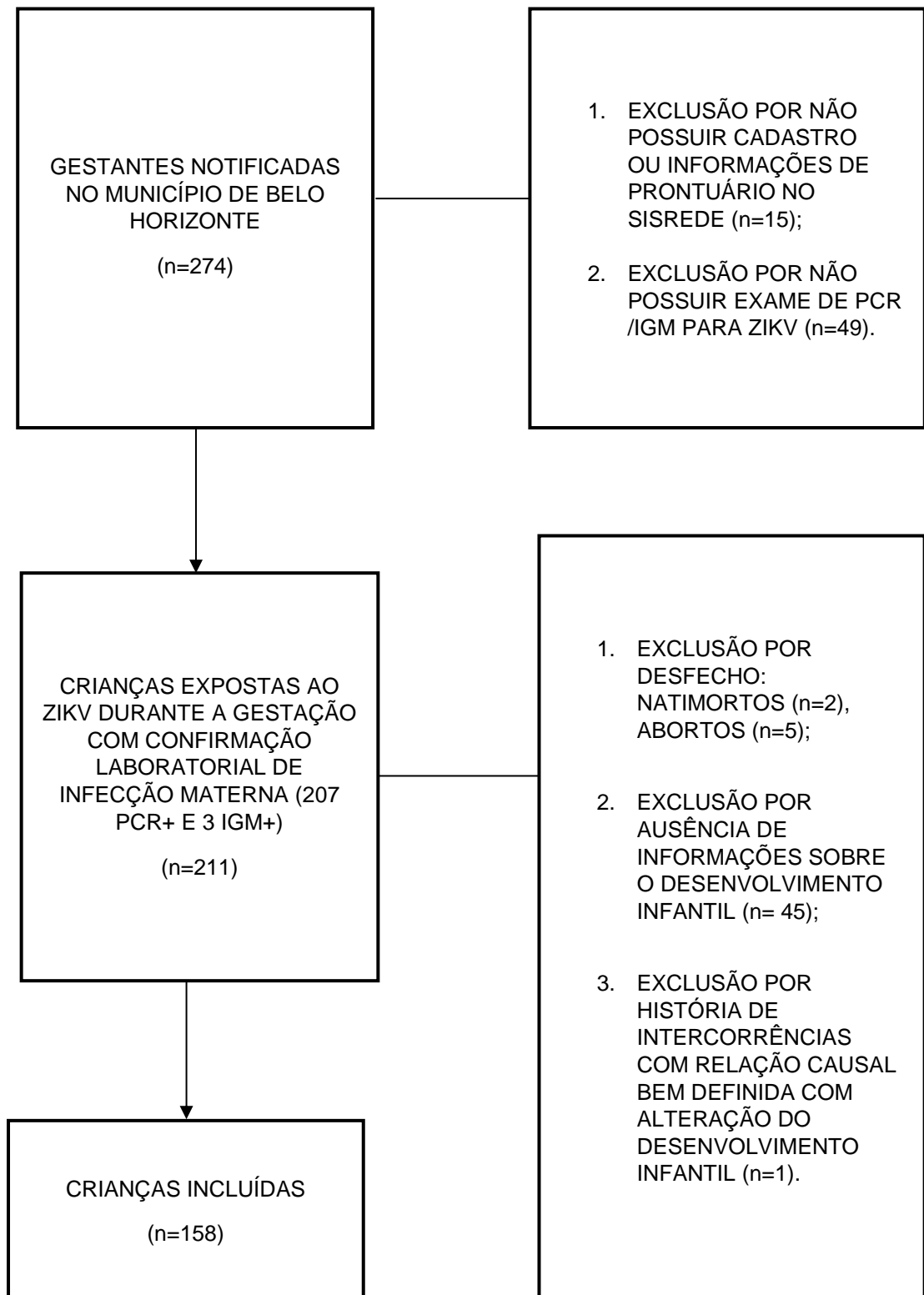
#### 4.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Ausência de cadastro no sistema municipal de prontuários eletrônicos (SISREDE);
- Ausência de confirmação materna de infecção pelo ZIKV no período gestacional por exames laboratoriais de RT-PCR em soro e/ou urina, e/ou sorologia IgM (imunoglobulina M);
- Prontuários sem informações sobre o desenvolvimento das crianças;
- Intercorrências perinatais com relação causal bem definida com o comprometimento do desenvolvimento das crianças. Determinadas intercorrências perinatais com potencial de trazer sequelas ao desenvolvimento infantil (prematuridade, hemorragias encefálicas ou outros eventos no SNC) não foram considerados critérios de exclusão, uma vez que o presente estudo busca identificar a frequência desses eventos entre os casos de exposição pré-natal ao ZIKV.

A figura 2 demonstra o fluxograma das etapas da seleção das crianças pertencentes à amostra do presente estudo.

**FIGURA 2-** Fluxograma da seleção das crianças pertencentes à amostra do presente estudo.



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

#### 4.5 Procedimentos

Os casos de gestantes com infecção confirmada pelo ZIKV no município de Belo Horizonte foram identificados no SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação). Um caso de infecção pelo ZIKV era considerado quando havia um exame positivo de RT-PCR ou, na ausência do último, a presença de anticorpos IgM contra o ZIKV.

A partir da identificação das gestantes com infecção confirmada para ZIKV, foi realizada a busca pelas informações clínicas das gestantes e de seus respectivos conceptos, por meio de consulta aos prontuários eletrônicos (SISREDE) da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (PBH). O SISREDE é o sistema de registro eletrônico pelo qual os profissionais de saúde do Sistema Único de Saúde da PBH registram as informações relativas às consultas, tratamentos e exames realizados.

Para fins deste estudo, buscou-se as informações provenientes dos atendimentos na atenção primária, como das eSF, NASF-AB e puericultura; dos serviços de especialidades em reabilitação (fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia) e dos serviços de especialidades médicas, como infectologia, cardiologia e oftalmologia. Foram coletadas as informações relacionadas ao período gestacional, periparto e desenvolvimento infantil, além dos registros de resultados de exames de imagem do encéfalo. Em relação ao desenvolvimento das crianças, foram revisados ainda os registros dos atendimentos realizados no Ambulatório de Neurologia Pediátrica do HOB.

A consulta aos prontuários aconteceu em três momentos:

1ª consulta: em outubro de 2019, foi feita a leitura dos registros realizados no período de janeiro de 2016 a outubro de 2019. Neste momento foram identificadas as informações referentes ao período gestacional, periparto e desenvolvimento infantil. A respeito deste último, as informações foram agrupadas em dois subgrupos: até 12 meses de vida (primeira análise) e após 12 meses de vida (segunda análise).

2ª consulta: em março de 2021, foi feita a leitura dos registros realizados no período de novembro de 2019 a março de 2021, buscando-se informações sobre a evolução a longo prazo do desenvolvimento das crianças.

3ª consulta: em março de 2022, foi feita a análise dos prontuários das crianças cujo desenvolvimento apresentou alguma alteração, além daqueles onde o desenvolvimento infantil foi identificado como típico e as crianças apresentaram alterações congênicas de SNC. Foram analisados os registros de abril de 2021 a março de 2022, buscando-se informações sobre a evolução do desenvolvimento nesse período e presença de limitações funcionais dessas crianças.

As variáveis de interesse do estudo foram as seguintes: dados sobre o trimestre gestacional da infecção, idade gestacional do parto, intercorrências perinatais, presença de microcefalia e/ou outras malformações congênicas, informações sobre o desenvolvimento das crianças, dados sobre limitações funcionais apresentadas pelas crianças.

A presença das alterações congênicas de SNC foi confirmada por resultados de exames de imagem do encéfalo registrados nos prontuários eletrônicos. Para os prontuários que não apresentaram esses dados, considerou-se essa informação como ignorada. Em relação à presença da microcefalia, além da consulta aos prontuários, foi verificada sua notificação no Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP). O RESP é um sistema eletrônico de banco de dados desenvolvido pelo Ministério da Saúde, com fins de monitoramento integrado de vigilância e atenção à saúde de condições relacionadas às infecções durante a gestação, identificadas no pré-natal, parto e puericultura. Os casos de microcefalia são registrados nesse sistema, juntamente com informações de dados pessoais, clínicos e epidemiológicos que possibilitam a investigação e o encerramento dos casos, podendo este se dar por confirmação ou descarte dos mesmos.

A variável “informações sobre o desenvolvimento das crianças” foi categorizada como desenvolvimento típico e desenvolvimento atípico. Para fins desse estudo, adotou-se o conceito de desenvolvimento infantil típico como aquele pelo qual a criança adquire habilidades físicas, sensoriais, comportamentais e de linguagem que a tornam competente para responder às suas necessidades pessoais e às do seu meio; enquanto o desenvolvimento atípico será caracterizado com aquele no qual alguma desordem - intrínseca ou extrínseca – limita ou incapacita o desenvolvimento de tais habilidades, comprometendo a realização de tarefas cotidianas e a interação com o meio (FIGUEIRAS *et al.*, 2005). Para a análise desta variável nos registros dos prontuários, este estudo considerou quatro grupos de aspectos que caracterizam o desenvolvimento infantil, destacados no trabalho de Souza e Veríssimo, quais sejam:

1) habilidades motoras (capacidade de movimentar-se voluntariamente, andar, correr, pular); 2) habilidades cognitivas (capacidades de raciocínio e inteligência); 3) habilidades de linguagem (capacidade de se expressar por meio da linguagem); 4) habilidades psicossociais (capacidade de interação social) (SOUZA; VERÍSSIMO, 2015).

#### 4.6 Análise dos dados

Os dados foram digitados em planilha Excel. Foi realizada a análise descritiva das variáveis e apresentação da média/mediana das variáveis quantitativas, e frequência das variáveis categóricas. Foi realizada a distribuição da amostra por trimestre gestacional de exposição ao ZIKV, com comparação da ocorrência de crianças com SCZ por cada trimestre, utilizando-se o teste estatístico exato de *Fisher*. O nível de significância utilizado foi de 0,05. Foram feitos cálculos de frequência de variáveis categóricas com comparação de distribuição dos dados entre o grupo de crianças com desenvolvimento típico e o grupo de crianças com desenvolvimento atípico. Dentro do grupo com desenvolvimento atípico, foi feita comparação da distribuição dos dados entre as crianças com desenvolvimento assim identificado em idade menor ou igual a 12 meses e aquelas que apresentaram características de desenvolvimento atípico após um ano de vida.

#### 4.7 Aspectos éticos

O estudo respeitou as normas éticas definidas pela resolução da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) nº 466/2012 e o projeto foi aprovado pelo CEP da PBH e da UFMG de acordo com o parecer consubstanciado de nº CAAE 66147317.5.3001.5140. Os documentos de aprovação encontram-se disponíveis nos anexos A e B, respectivamente, do presente estudo. Houve ainda a assinatura do TCUD (Termo de consentimento de uso de dados) por parte da PBH. Não foi necessária a obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido por tratar-se de análise de dados secundários. A confidencialidade foi resguardada pelos pesquisadores que excluíram o nome ou qualquer outro dado de identificação dos participantes do banco de dados antes da análise dos mesmos.

## 5. RESULTADOS

A partir das 274 gestantes notificadas pela PBH entre 2016 e 2018, e após aplicação dos critérios de exclusão, foi obtida a amostra final de 158 crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal. Cento e cinquenta e sete gestantes tiveram a infecção pelo ZIKV confirmada laboratorialmente por meio do exame de RT-PCR, e uma gestante, por meio de sorologia IGM. As gestantes e, posteriormente seus conceptos, foram inseridos nos fluxos e linhas de cuidados organizados na rede do SUS da PBH por meio do plano municipal de contingência para enfrentamento da epidemia de infecção por ZIKV. Neste contexto, a totalidade das 158 crianças foram encaminhadas para o Ambulatório de referência do HOB. Cento e treze crianças (72%) aderiram ao acompanhamento por esse ambulatório. Quarenta e quatro crianças (28%) não realizaram esse acompanhamento e em um caso (1%) não houve registro dessa informação. As informações disponíveis das crianças cujas famílias não aderiram ao seguimento pelo ambulatório de referência relataram que houve busca ativa das mesmas pelas eSF. Os registros informaram que dez famílias justificaram a recusa pelo acompanhamento no ambulatório de referência pelo fato de estarem em acompanhamento pela rede suplementar, cinco alegaram falta de interesse e, em 29 casos, não houve registro de justificativa para a ausência do acompanhamento. As informações constantes nos registros de prontuário desse ambulatório foram a principal fonte de dados sobre o desenvolvimento das crianças. Uma vez identificada a ausência de acompanhamento da criança pelo Ambulatório de referência, os dados foram colhidos dos registros em prontuário eletrônico provenientes de outros pontos da rede municipal do SUS (eSF, NASF-AB e ambulatórios de especialidades médicas e de reabilitação). As informações destes outros pontos de atenção foram também utilizadas como forma de informação complementar, nos casos das crianças acompanhadas pelo ambulatório de referência.

Em relação às informações provenientes dos outros pontos de atenção da rede municipal de saúde, foi observada a tendência de um número menor de registros nos prontuários de crianças sabidamente acompanhadas, concomitantemente, pelo SUS e pela rede suplementar.

Em se tratando das características da gestação das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal, o trimestre gestacional de exposição fetal ao vírus com maior frequência foi o segundo, com 69 (44%) casos. Cinquenta e sete (36%) crianças foram



expostas no terceiro e 31 (20%), no primeiro trimestre. Um único caso apresentou esse dado como indeterminado.

Entre os casos de infecção no primeiro trimestre, 24 crianças (78%) tiveram seu desenvolvimento considerado típico, 6 crianças (19%) tiveram seu desenvolvimento considerado atípico em idade inferior ou igual a 12 meses de vida, incluindo-se cinco crianças com características da SCZ, e 1 criança (3%) apresentou desenvolvimento identificado como atípico após os 12 meses de vida.

Em relação aos casos de infecção no segundo trimestre, 62 crianças (90%) apresentaram desenvolvimento considerado típico, cinco crianças (7%) tiveram seu desenvolvimento considerado atípico em idade inferior ou igual a 12 meses de vida, incluindo uma criança com características da SCZ, e duas crianças (3%) tiveram seu desenvolvimento considerado atípico após os 12 meses de vida.

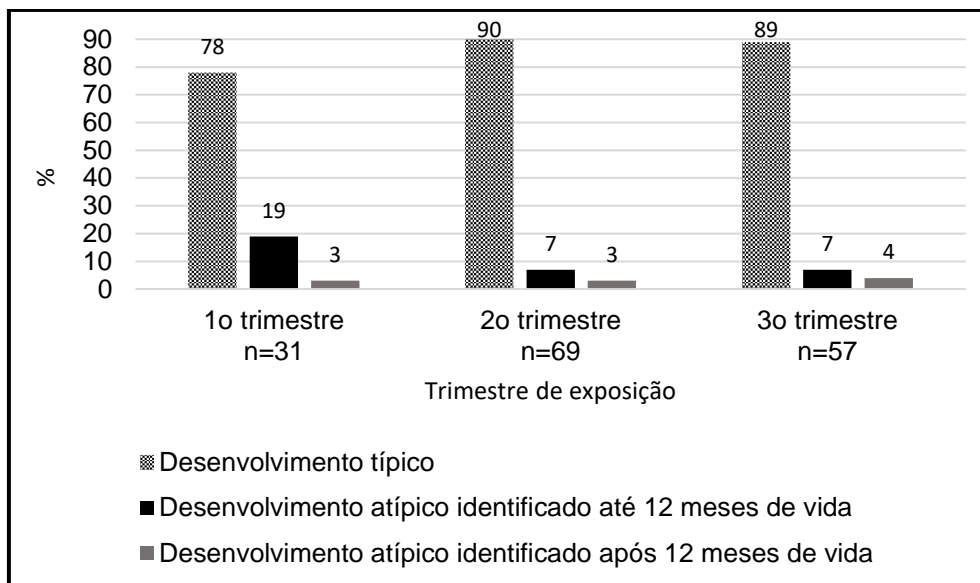
Quanto às crianças cujas mães foram infectadas no terceiro trimestre, 51 (89%) tiveram seu desenvolvimento considerado típico, quatro (7%) apresentaram o desenvolvimento considerado atípico em idade inferior ou igual a 12 meses de vida, e 2 (4%) tiveram seu desenvolvimento considerado atípico após os 12 meses de vida.

A figura 3 demonstra a distribuição dos percentuais de crianças expostas por trimestre gestacional de infecção materna.

Foi realizado o teste estatístico exato de *Fischer* para a análise da relação da frequência dos casos de SCZ com os trimestres gestacionais de infecção materna. O referido teste identificou valor de  $p=0,0012$  (significância a partir de  $p<0,5$ ), revelando alta significância estatística para a relação da ocorrência de SCZ com a exposição pré-natal ao ZIKV no primeiro trimestre de infecção materna.

Os dois casos de natimortos excluídos da amostra apresentaram exposição ao ZIKV no terceiro trimestre de gestação. Todos os cinco casos de aborto espontâneo, também excluídos da amostra inicial, apresentaram exposição ao ZIKV no primeiro trimestre de gestação.

**FIGURA 3-** Distribuição dos percentuais dos casos de crianças expostas ao ZIKV entre os trimestres gestacionais de infecção.



Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022)

Entre os desfechos dos partos, aqueles que aconteceram a termo representaram a maioria, somando 128 casos (81%). Os partos pré-termo foram nove (6%), os partos pós termo foram sete (4%) e, em 14 casos (9%), não houve registro da idade gestacional no momento do parto. Entre as crianças nascidas a termo, 111 (87%) apresentaram desenvolvimento típico, 12 (9%) apresentaram desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses e cinco (4%) apresentaram desenvolvimento considerado atípico após os 12 meses de vida. Em relação às crianças nascidas em idade gestacional pré-termo, oito (89%) apresentaram desenvolvimento típico e uma (11%) apresentou desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses. Todas as crianças nascidas em idade gestacional pós - termo tiveram seu desenvolvimento considerado típico. Os casos cuja idade gestacional do parto foi ignorada corresponderam a 13 crianças (93%) com desenvolvimento típico e uma criança (7%) com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses.

Os cinco casos de abortos espontâneos e os dois casos de natimortos excluídos da amostra apresentaram média de idade gestacional do desfecho de 13 semanas e 38 semanas, respectivamente. Em nenhum dos sete casos supracitados houve registros de outras intercorrências ou condições de risco no período pré-natal além da exposição ao ZIKV.

Em se tratando das intercorrências perinatais, a icterícia foi o achado mais frequente, representando 16% do total, seguida da bradicardia (13%) e da hipotonia (10%). Uma criança apresentou distocia de ombro durante o trabalho de parto. Tal intercorrência levou à exclusão desta criança da amostra, uma vez que resultou em um quadro de Paralisia Braquial Obstétrica, apresentando uma condição disfuncional que possui relação direta e bem definida com alterações no desenvolvimento da criança.

A distribuição das intercorrências perinatais entre grupos de crianças com desenvolvimento típico, com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses e com desenvolvimento considerado atípico em idade maior que 12 meses está representada na tabela 1.

**TABELA 1-** Intercorrências perinatais distribuídas entre os grupos de crianças segundo seu desenvolvimento. (continua)

<b>INTERCORRÊNCIAS PERINATAIS*</b>			
<b>Crianças com pelo menos uma intercorrência perinatal (n= 25)</b>			
	Desenvolvimento infantil		
	Típico	Atípico detectado até 12 meses de vida	Atípico detectado após 12 meses de vida
Bradicardia	2	2	0
Bronquiolite	0	1	0
Crescimento intrauterino restrito	1	1	0
Crise convulsiva	1	1	0
Hemorragia intraventricular	1	0	0
Hipertensão pulmonar	2	0	0
Hipoglicemia	1	0	0
Hipotonia	3	0	0
Sepse	1	0	0
Icterícia	4	0	1
Hemorragia peridiscal ocular	1	0	0
Pré eclâmpsia	1	1	0
Necessidade de ventilação mecânica não invasiva	0	2	0

**TABELA 1-** Intercorrências perinatais distribuídas entre os grupos de crianças segundo seu desenvolvimento. A somatória pode ser maior que o total de crianças (n=20) devido ao fato de que uma criança pode apresentar mais de uma intercorrência. (continuação e conclusão).

<b>INTERCORRÊNCIAS PERINATAIS*</b>			
<b>Crianças com pelo menos uma intercorrência perinatal (n= 25)</b>			
	Desenvolvimento infantil		
	Típico	Atípico detectado até 12 meses de vida	Atípico detectado após 12 meses de vida
Necessidade de ventilação mecânica invasiva	0	1	0
Taquicardia transitória	1	0	0
Depressão do estado geral	1	0	0

Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022)

\*A somatória se apresenta maior que o total de crianças devido a casos de mais de uma intercorrência ocorrendo em uma mesma criança.

As alterações congênitas foram identificadas em 28 crianças, representando 18% da amostra total, e estão descritas a seguir:

#### 5.1 Microcefalia e demais malformações congênitas de morfologia craniana e do SNC

Do total de 158 prontuários, 85 crianças (54%) apresentaram registros de resultados de exames de imagem do encéfalo. Cem por cento destas realizou ultrassom transfontanela. Quatro crianças com desenvolvimento típico e 11 crianças com desenvolvimento atípico no primeiro ano de vida, incluindo-se todas as seis com microcefalia, apresentaram, além da ultrasonografia, resultados de tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Setenta crianças, entre aquelas com desenvolvimento identificado como típico (51%), não apresentaram informações relativas a resultados de exames de imagem do encéfalo. Três crianças cujo desenvolvimento foi identificado como atípico após 12

meses de vida (60%) também não apresentaram essas informações em seus prontuários. Todas as crianças com desenvolvimento atípico identificado no primeiro ano de vida apresentaram resultados de exame de imagem do encéfalo.

A microcefalia foi identificada em seis crianças (4%), com média do perímetro cefálico de 28,4 cm. Todos os casos em que a presença de microcefalia foi registrada nos prontuários eletrônicos apresentaram encerramento com confirmação de infecção congênita no RESP. Não foram identificados relatos de microcefalia pós-natal.

As calcificações encefálicas apareceram como alteração mais frequente, sendo identificadas em uma criança normocefálica e nas seis crianças microcefálicas, resultando em uma frequência de 4%. As seis crianças que apresentaram microcefalia e calcificações encefálicas fazem parte do grupo de crianças com desenvolvimento atípico identificado em idade inferior ou igual a 12 meses. A criança normocefálica, cujo exame de imagem identificou calcificações encefálicas, faz parte do grupo de crianças com desenvolvimento típico, com registro mais recente sobre seu desenvolvimento aos cinco anos e 11 meses de idade.

## 5.2 Alterações congênicas de outros sistemas e estruturas do corpo

Em relação às alterações congênicas de outras estruturas do corpo, a maior frequência foi de alterações cardíacas (17%), sendo a presença de FOP a mais frequente, identificada em três crianças com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses e duas crianças com desenvolvimento típico. A segunda alteração mais frequente foi a PCA, com ocorrência em quatro crianças com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses e uma criança com desenvolvimento típico. Dentro desse quantitativo, em duas crianças, ambas com desenvolvimento considerado atípico em idade menor que 12 meses, as duas alterações supracitadas foram identificadas de forma concomitante. As alterações congênicas identificadas estão descritas na tabela 2.

**TABELA 2-** Alterações congênitas agrupadas por categorias e distribuídas entre os grupos de crianças segundo seu desenvolvimento. (continua)

		Desenvolvimento infantil		
		Típico	Atípico detectado até 12 meses de vida	Atípico detectado após 12 meses de vida
<b>ALTERAÇÕES CONGÊNITAS*</b>				
<b>Crianças com pelo menos uma alteração congênita (n= 28)</b>				
Morfologia craniana e Sistema nervoso central (n= 12)	Microcefalia	0	6	0
	Macrocrania	3	0	0
	Desproporção crânio-facial	1	6	0
	Fusão das bordas da sutura sagital	1	0	0
	Cavalgamento de suturas cranianas	0	1	0
	Calcificações no encéfalo	1	6	0
	Redução volumétrica do encéfalo	0	6	0
	Lisencefalia	0	6	0
	Alterações de substância branca	0	2	0
	Hipocampo dismórfico	0	1	0
	Malformações do cerebelo	0	3	0
	Hematoma parietal	1	0	0
	Agenesia de corpo caloso	0	2	0
	Cisto subependimário	1	0	0
	Encefalomalacia cística periventricular	0	1	0
	Aumento de volume de líquido extra-cerebral	1	0	0
	Ventriculomegalia	0	2	0
	Alterações de drenagem do encéfalo	1	0	0

**TABELA 2-** Alterações congênitas agrupadas por categorias e distribuídas entre os grupos de crianças segundo seu desenvolvimento (continuação)

		ALTERAÇÕES CONGÊNITAS *		
		Crianças com pelo menos uma alteração congênita (n= 28)		
		Desenvolvimento infantil		
		Típico	Atípico	Atípico
		o	antes de	após 12
		de vida	12 meses	meses de
			de vida	vida
Sistema		1	4	0
cardiovascular	Persistência de canal arterial			
(n= 11)	Forame oval patente	2	3	0
	Coarctação de aorta	1	0	0
	Comunicação intra-atrial	1	0	0
	Comunicação intra-ventricular	0	1	0
	Aumento das câmaras cardíacas	0	1	0
	Sopro cardíaco assintomático	2	0	0
Sistema		0	1	1
músculo-	Pés tortos			
esquelético	Subluxação de quadril	0	2	0
(n=4)	Artrogripose	0	1	0
	Membros inferiores e/ou superiores com angulação não usual	1	2	0
Sistema óptico	Palidez temporal ocular		1	
(n= 7)	Cicatriz ocular de retinocoroidite		1	
	Dismorfismo vascular		1	
	Alteração pigmentar difusa da retina		1	

**TABELA 2-** Alterações congênicas agrupadas por categorias e distribuídas entre os grupos de crianças segundo seu desenvolvimento. (conclusão).

		Desenvolvimento infantil		
		Típico	Atípico detectado até 12 meses de vida	Atípico detectado após 12 meses de vida
<b>ALTERAÇÕES CONGÊNITAS *</b>				
<b>Crianças com pelo menos uma alteração congênita (n= 28)</b>				
Sistema óptico (n= 7)	Olhos assimétricos	0	0	1
	Estrabismo	3	1	0
Outros (n= 11)	Polidactilia	1	0	0
	Laringomalácia	1	0	0
	Hipospádia	0	0	1
	Hidronefrose	0	1	0
	Cisto renal	3	0	0
	Cisto esplênico	1	0	0
	Hérnia umbilical	1	0	1
	Baixo peso ao nascimento	1	0	0
Macrossomia	1	0	0	

Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022).

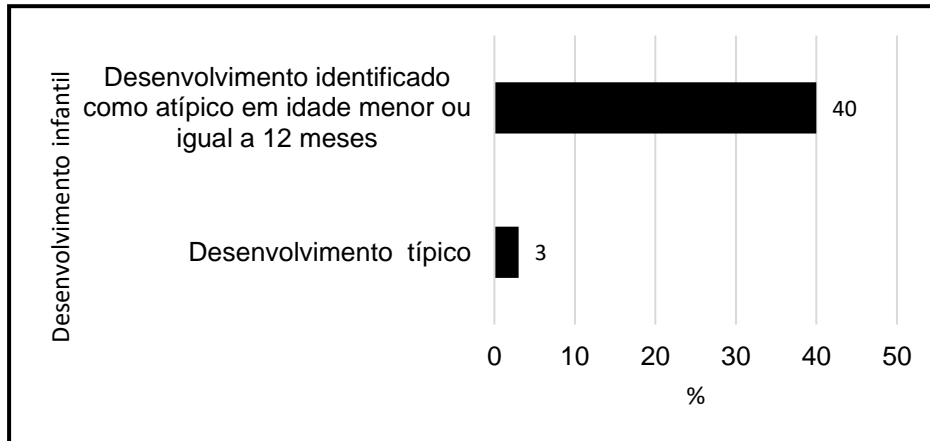
\*A somatória se apresenta maior que o total de crianças devido a casos de mais de uma alteração congênita ocorrendo em uma mesma criança.

Nas figuras 4-9, é possível observar a diferença de frequência das categorias de malformações congênicas pelos grupos de crianças segundo seu desenvolvimento. Nos gráficos onde o grupo de crianças com desenvolvimento identificado como atípico em idade maior que 12 meses não está representado, não houve registros da respectiva categoria de alterações para este grupo. É válido destacar que as alterações congênicas de morfologia craniana e do SNC se concentram em maior



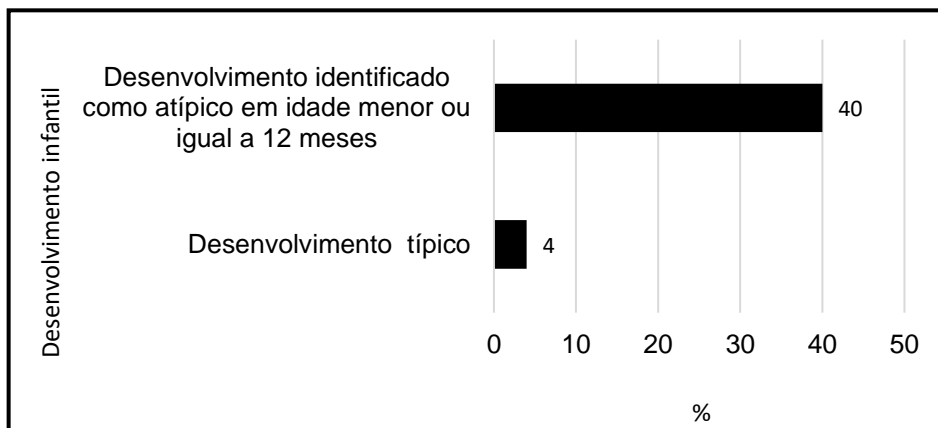
frequência entre os casos de crianças com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses.

**FIGURA 4-** Frequência em % das alterações de morfologia craniana distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico e crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida.



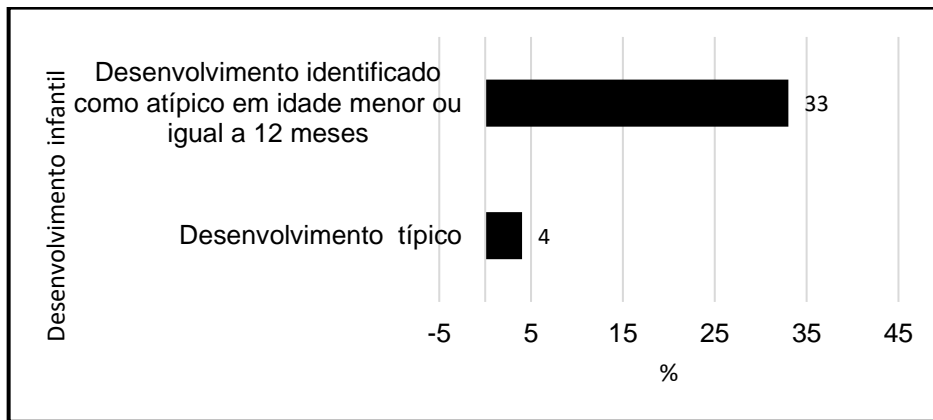
Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022).

**FIGURA 5-** Frequência em % das alterações do sistema nervoso central distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico e crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida



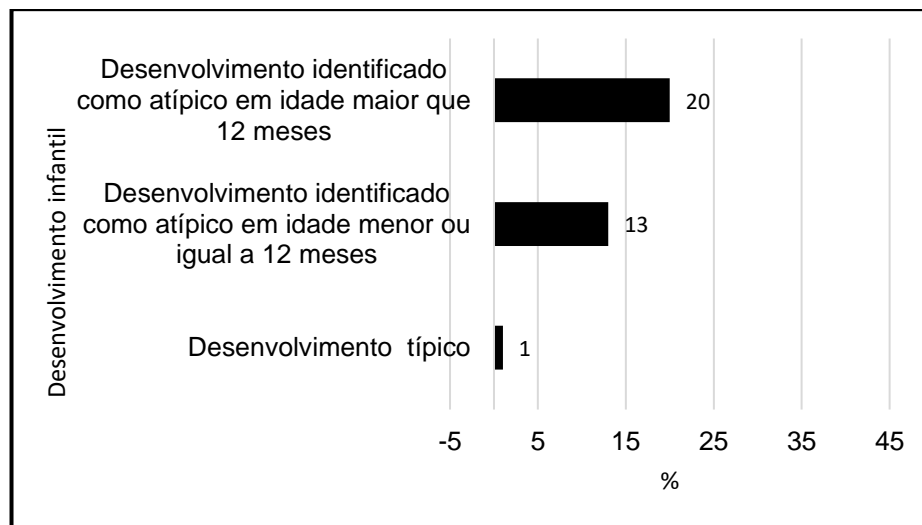
Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022)

**FIGURA 6-** Frequência em % das alterações do sistema cardiovascular distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico e crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida.



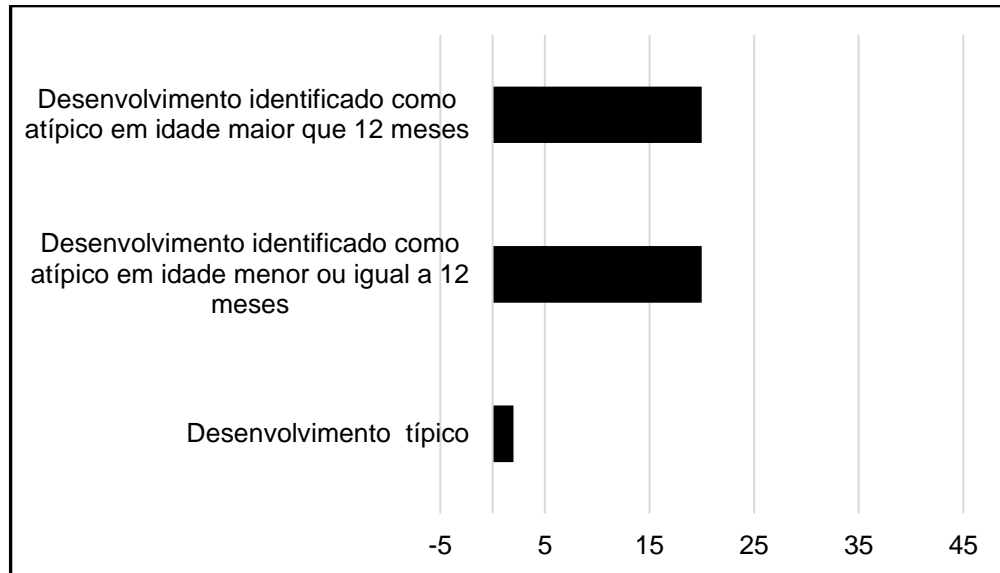
Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022)

**FIGURA 7-** Frequência em % das alterações do sistema músculo esquelético distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico, crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida e crianças com desenvolvimento considerado atípico após 12 meses de vida.



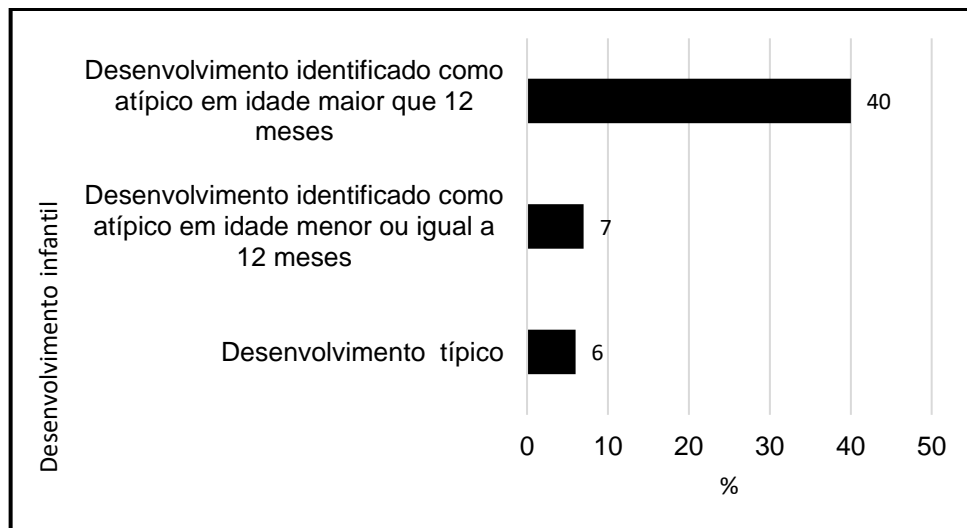
Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022).

**FIGURA 8-** Frequência em % das alterações congênitas do sistema óptico distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico, crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida e crianças com desenvolvimento considerado atípico após 12 meses de vida.



Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022).

**FIGURA 9-** Frequência em % das alterações congênitas de outros sistemas e estruturas do corpo distribuídas entre os grupos de crianças com desenvolvimento típico, crianças com desenvolvimento identificado como atípico até os 12 meses de vida e crianças com desenvolvimento considerado atípico após 12 meses de vida.



Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022).

### 5.3 Análise das informações sobre o desenvolvimento das crianças expostas ao ZIKV durante o período pré-natal

Na primeira consulta aos prontuários, na análise de dados do primeiro ano de vida (primeira análise), as crianças apresentaram média de idade de cinco meses e 19 dias e mediana de cinco meses e seis dias. Na análise de dados após o primeiro ano de vida (segunda análise), a média de idade foi de 23 meses e 12 dias e mediana de 22 meses. Na segunda consulta aos prontuários, a média de idade foi de 47 meses e 21 dias e mediana de 48 meses. Na terceira consulta aos prontuários, a média de idade foi de 63 meses e 24 dias e a mediana, 63 meses.

Das 158 crianças da amostra, 88 (56%) eram do sexo masculino e 70 (44%), do sexo feminino. Cento e trinta e sete crianças (87%) apresentaram registros referentes ao primeiro ano de vida em seus prontuários.

Não houve casos onde, em um mesmo período de análise aos prontuários, as impressões sobre o desenvolvimento fossem diferentes entre si (desenvolvimento típico e atípico em um mesmo período de análise). A primeira análise da primeira consulta aos prontuários, referente ao primeiro ano de vida, demonstrou que 122 crianças (89%) apresentaram desenvolvimento considerado típico e 15 (11%), desenvolvimento atípico. Vinte e um prontuários (13%) não apresentaram registros sobre o desenvolvimento nos primeiros doze meses de vida das crianças. Todas as crianças com desenvolvimento considerado atípico apresentaram exames laboratoriais negativos para as infecções congênicas mais frequentes, as quais compõem o acrônimo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes).

As impressões sobre o desenvolvimento das crianças ao longo das etapas de consulta aos prontuários estão detalhadas a seguir:

- Crianças cujo desenvolvimento foi considerado típico em idade menor ou igual a 12 meses:

- Primeira consulta aos prontuários

Dentre as 122 crianças que apresentaram desenvolvimento típico em idade menor ou igual a 12 meses (primeira análise), 67 (55%) mantiveram o desenvolvimento típico e quatro (3%) apresentaram desenvolvimento atípico após 12 meses de vida (segunda análise). Quarenta e oito prontuários (39%) não

apresentaram registros na segunda análise desta primeira consulta e, em três casos (2%), o prontuário não foi localizado no sistema.

- Segunda consulta aos prontuários

Quarenta crianças (33%) foram consideradas típicas, 71 (58%) não apresentaram registros sobre o desenvolvimento e 11 prontuários (9%) não foram localizados no sistema. Das quatro crianças cujo desenvolvimento foi considerado atípico após 12 meses de vida na segunda análise da primeira consulta, duas foram consideradas típicas e duas não apresentaram registros em seus prontuários nesta segunda consulta.

- Terceira consulta aos prontuários

As quatro crianças consideradas atípicas após um ano de idade na primeira e na segunda consultas repetiram o mesmo resultado nesta terceira etapa: duas crianças mantendo seu desenvolvimento típico e duas crianças sem registros no prontuário. Nove crianças apresentaram desenvolvimento típico nas consultas anteriores e possuíam alterações congênitas de morfologia craniana e/ou SNC, o que levou à análise de seus prontuários nesta terceira etapa, com os seguintes achados: seis crianças (67%) mantiveram seu desenvolvimento considerado típico, duas crianças (22%) não apresentaram registros relativos ao seu desenvolvimento e um prontuário (11%) não foi localizado no sistema.

- Crianças cujo desenvolvimento foi considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses:

- Primeira consulta aos prontuários

Entre as quinze crianças com desenvolvimento considerado atípico no primeiro ano de vida (primeira análise), uma criança (7%) passou a apresentar desenvolvimento considerado típico, nove crianças (60%) mantiveram seu desenvolvimento considerado atípico, três crianças (20%) não apresentaram registros sobre o desenvolvimento em seus prontuários e duas crianças (14%) foram a óbito segundo as informações obtidas após um ano de idade (segunda análise).

- Segunda consulta aos prontuários

Com a amostra reduzida para 13 crianças vivas, duas crianças (15%) apresentaram desenvolvimento considerado típico. Três crianças (23%) mantiveram registros de desenvolvimento atípico e oito crianças (62%) não apresentaram registros

em seus prontuários. A criança que, na consulta anterior apresentou desenvolvimento típico após 12 meses de vida, está incluída neste grupo que não apresentou registros.

- Terceira consulta aos prontuários

As duas crianças (15%) com desenvolvimento considerado típico na consulta anterior mantiveram este mesmo resultado, seis crianças (46%) tiveram seu desenvolvimento considerado atípico e cinco crianças (39%) não apresentaram registros em seus prontuários.

- Crianças cujos prontuários não apresentaram registro sobre o desenvolvimento em idade menor ou igual a 12 meses:

- Primeira consulta aos prontuários:

Das 21 crianças que não apresentaram registros sobre o desenvolvimento em seus prontuários no primeiro ano de vida (primeira análise), dezenove (90%) apresentaram desenvolvimento considerado típico e dois (10%) mantiveram-se sem registro após o primeiro ano de vida (segunda análise).

- Segunda consulta aos prontuários:

Seis crianças (28%) tiveram seu desenvolvimento considerado típico, uma criança (5%), cujo desenvolvimento havia sido considerado típico na segunda análise da consulta anterior, apresentou desenvolvimento considerado atípico, nove (43%) não apresentaram registros e cinco prontuários (24%) não foram localizados.

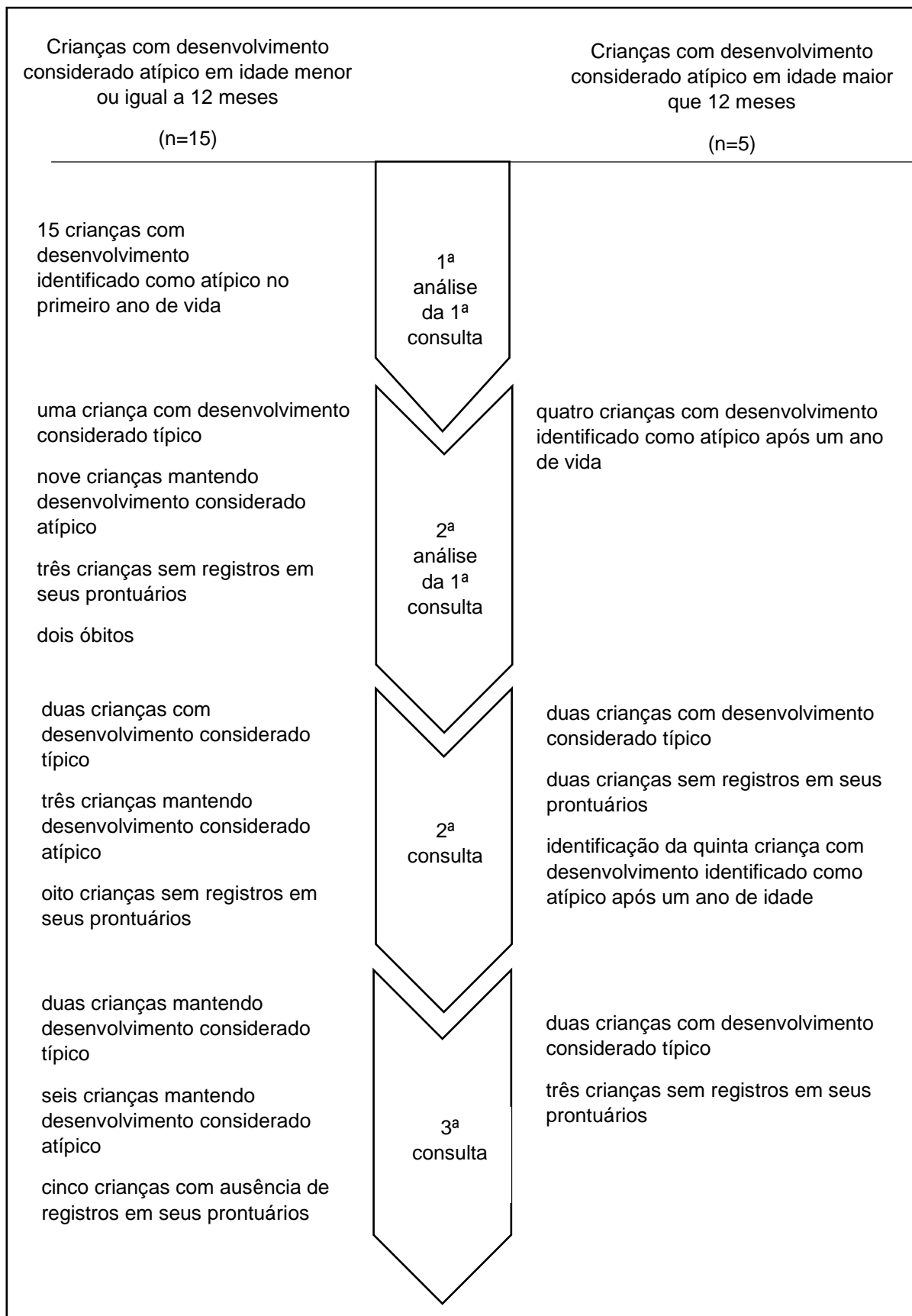
- Terceira consulta aos prontuários:

A criança cujo desenvolvimento foi considerado atípico na segunda consulta não apresentou registros em seu prontuário nesta terceira consulta.

Por fim, do total de 158 crianças, 20 (13%) apresentaram desenvolvimento considerado atípico em pelo menos um momento ao longo das análises dos registros dos prontuários. Destes, 15 casos (75%) foram assim considerados no primeiro ano de vida e cinco (25%), em idade maior que um ano.

A figura 10 sintetiza os resultados observados em todos os casos em que o desenvolvimento foi considerado atípico em pelo menos um momento ao longo das consultas aos prontuários. A distribuição das impressões do desenvolvimento ao longo das consultas aos prontuários de cada criança cujo mesmo foi considerado atípico em algum momento está apresentada na tabela 3.

**FIGURA 10-** Síntese das impressões sobre o desenvolvimento infantil das crianças em que este foi considerado atípico em pelo menos uma das consultas aos prontuários



Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022).

**TABELA 3-** Impressões sobre o desenvolvimento de cada criança cujo mesmo foi considerado atípico ao longo das análises dos prontuários, com as respectivas idades do registro. \* (continua)

Criança exposta ao ZIKV	1ª Consulta aos prontuários - out/19 Período analisado: jan/16-out/19		2ª Consulta aos prontuários- mar/21 Período analisado: nov/19-mar/21	3ª Consulta aos prontuários- mar/22 Período analisado: mar/21-mar/22
	Impressões sobre o desenvolvimento nos 1 <sup>os</sup> 12M de vida	Impressões sobre o desenvolvimento após 12 meses de vida		
1	Típico (1M15D)	Atípico (2A3M)	Típico (3A3M)	Típico (5A9M)
2	Atípico (1M)	Atípico (1A2M)	Sem registro	Atípico (5A1M)
6	Típico (6M)	Atípico (1A8M)	Típico (3A6M)	Típico 5A11M
10	Sem registro	Típico (2A6M)	Atípico (3A5M)	Sem registro
18	Atípico (2M21D)	Sem registro	Sem registro	Sem registro
44	Atípico (7M10D)	Sem registro	Típico (3A10M)	Típico (4A5M)
49	Típico (4M6D)	Atípico (2A9M)	Sem registro	Sem registro
54	Atípico (10M)	Atípico (2A)	Sem registro	Atípico (5A3M)
57	Atípico (12M)	Atípico (1A3M)	Sem registro	Atípico (4A8M)
58	Atípico (3M17D)	Típico (1A6M)	Sem registro	Sem registro
59	Atípico (3M)	Atípico (2A9M)	Atípico (4A)	Atípico (5A1M)
78	Atípico (11M)	Atípico (2A6M)	Sem registro	Sem registro
92	Atípico (5M9D)	Sem registro	Sem registro	Sem registro
98	Atípico (1M17D)	Atípico (1A1M)	Atípico (3A5M)	Atípico (5A3M)

**TABELA 3-** Impressões sobre o desenvolvimento de cada criança cujo mesmo foi considerado atípico ao longo das análises dos prontuários, com as respectivas idades do registro. (continuação e conclusão).



CRIANÇAS COM DESENVOLVIMENTO CONSIDERADO ATÍPICO- APRESENTAÇÃO DAS IMPRESSÕES POR PERÍODO DE ANÁLISE (n=20)

Criança exposta ao ZIKV	1ª Consulta aos prontuários - out/19 Período analisado: jan/16-out/19		2ª Consulta aos prontuários-mar/21 Período analisado: nov/19-mar/21	3ª Consulta aos prontuários-mar/22 Período analisado: mar/21-mar/22
	Impressões sobre o desenvolvimento nos 1 <sup>os</sup> 12M de vida	Impressões sobre o desenvolvimento após 12 meses de vida		
128	Atípico (12M)	Atípico (1A10M)	Típico (4A1M)	Típico (5A10M)
134	Atípico (5M9D)	Atípico (1A3M)	Sem registro	Sem registro
135	Típico (9M)	Atípico (2A6M)	Sem registro	Sem registro
137	Atípico (5M)	Atípico (3A6M)	Atípico (4A6M)	Atípico (5A11M)
157	Atípico (5D)	Óbito (1A1M)	Não se aplica	Não se aplica
158	Atípico (20D)	Óbito (2A2M)	Não se aplica	Não se aplica

Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022).

\* Na primeira análise, no período até 12 meses, foi considerada a primeira informação registrada. Nas análises subsequentes, foi considerada a informação mais recente disponível nos respectivos prontuários eletrônicos.

#### 5.4 Aspectos funcionais do desenvolvimento das crianças expostas ao ZIKV durante o período pré-natal

As crianças cujo desenvolvimento foi identificado como típico, não apresentaram registros em seus prontuários de disfunções que resultassem em limitações funcionais.

A distribuição do número crianças cujo desenvolvimento foi identificado como atípico, entre as disfunções identificadas nos registros dos prontuários, está detalhada na tabela 4. A frequência destas variáveis nos grupos de crianças com desenvolvimento atípico assim identificado em idade menor ou igual a 12 meses e crianças com desenvolvimento considerado atípico após o primeiro ano de vida, estão representados na figura 11.

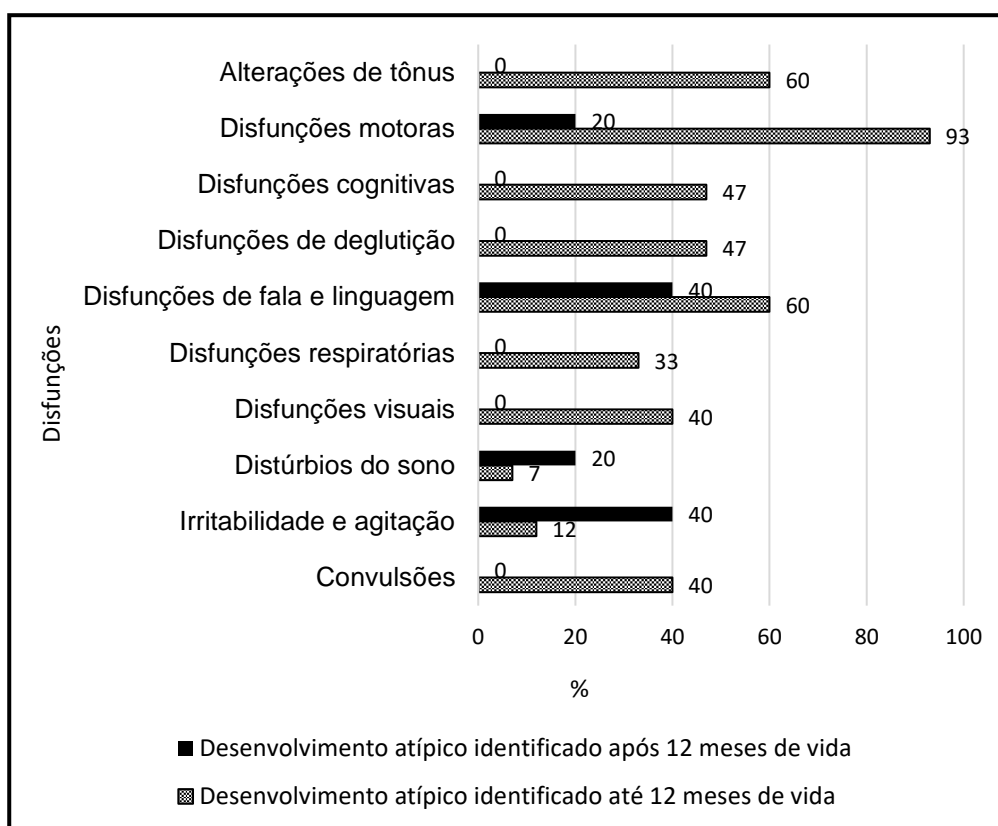
**TABELA 4-** Distribuição, em números absolutos, das crianças com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses e aquelas cujo desenvolvimento foi identificado como atípico após 12 meses de vida, entre as disfunções relacionadas ao desenvolvimento identificadas nas informações disponíveis nos prontuários eletrônicos.

DISFUNÇÕES RELACIONADAS AO DESENVOLVIMENTO*		
Crianças com pelo menos uma comorbidade e/ou disfunção (n=20)		
	Desenvolvimento atípico identificado até 12 meses de vida	Desenvolvimento atípico identificado após 12 meses de vida
Convulsões	6	0
Irritabilidade e agitação	2	2
Distúrbios do sono	1	1
Disfunções visuais	6	0
Disfunções respiratórias	5	1
Disfunções de fala e linguagem	9	2
Disfunções de deglutição	7	0
Disfunções cognitivas	7	0
Disfunções motoras	14	1
Alterações de tônus	9	0

Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022).

\*A somatória se apresenta maior que o total de crianças devido a casos de mais de uma disfunção ocorrendo em uma mesma criança.

**FIGURA 11-** Frequência em % das disfunções relacionadas ao desenvolvimento entre as crianças com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a 12 meses e crianças com desenvolvimento considerado atípico após 12 meses de vida.



Fonte: Dados dos prontuários eletrônicos do SISREDE/PBH. Elaborado pela autora (2022).

Entre os casos considerados atípicos em idade inferior ou igual a 12 meses, uma criança (7%) apresentou irritabilidade e distúrbio do sono. Quatro crianças (20%) apresentaram limitações funcionais relacionadas apenas a aspectos motores do desenvolvimento, sendo todos os quatro casos relacionados a quadros de hipotonia muscular. Onze crianças (73%) apresentaram comprometimentos funcionais em mais de um aspecto do desenvolvimento, incluindo-se aspectos motores, cognitivos, visuais, de deglutição, fala e linguagem. Seis crianças deste subgrupo (55%) apresentaram limitações funcionais severas, sendo totalmente dependentes para alimentação, mobilidade e qualquer atividade de vida diária. Estas seis crianças desenvolveram disfagia, com incapacidade de alimentação por via oral, sendo submetidas à realização de gastrostomia para alimentação. Todas apresentaram visão subnormal e espasticidade. Apresentaram ainda incapacidade de mobilidade voluntária, sendo totalmente dependentes para movimentação de membros inferiores e superiores, mudanças de postura e locomoção. Para esta última função, todas fazem uso de cadeira de rodas, que necessita ser conduzida por uma outra pessoa.

Em cinco dos seis casos (83%), houve relatos de internações recorrentes em função de complicações respiratórias, como pneumonias e esforço respiratório, sendo que uma destas crianças faz uso de suporte ventilatório noturno. Todas essas seis crianças realizam ou realizaram tratamentos de reabilitação, quais sejam: fisioterapia motora, fisioterapia respiratória, terapia ocupacional, fonoaudiologia e reabilitação visual, sendo que três crianças realizaram tais tratamentos em serviços filantrópicos e três, pela PBH via Sistema Único de Saúde (SUS).

Em se tratando dos casos atípicos identificados como tal após os 12 meses de idade, quatro crianças (80%) apresentaram disfunções relacionadas à fala, linguagem e comportamento. Uma única criança (20%) apresentou disfunções motoras.

## 6 DISCUSSÃO

A maior parte das crianças da amostra (87%) apresentou desenvolvimento considerado típico (n= 138) e ausência de limitações funcionais. Esse achado se alinha ao observado em estudos que avaliaram o desenvolvimento de crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal. Nielsen-Saines *et al.*, (2019) observou o desenvolvimento infantil típico em 71% de 216 crianças entre sete e 32 meses de idade, expostas ao ZIKV no período pré-natal (NIELSEN *et al.*, 2019).

Um estudo retrospectivo de 2018 avaliou as informações dos registros de saúde de 1.450 crianças com idade maior ou igual a um ano e que foram expostas ao ZIKV no período pré-natal, e identificou que aproximadamente 90% das crianças não apresentavam histórico ou condição atual de desenvolvimento atípico (RICE *et al.*, 2018). Einspieler *et al.*, (2019) identificou, entre 56 crianças com história de provável exposição ao ZIKV no período pré-natal (mães com suspeita de infecção no período gestacional por vínculo clínico-epidemiológico) e ausência de microcefalia, 82% de crianças com desenvolvimento típico aos 12 meses de idade. Os autores, avaliando o valor preditivo da *general movement assessment* (GMA), identificou que 44 destas apresentaram, também aos três meses de vida, desenvolvimento típico (EINSPIELER *et al.*, 2019).

Coutinho *et al.*, (2021), em seu estudo de coorte que acompanhou 513 crianças da expostas ao ZIKV no período pré-natal, identificou 97% de crianças assintomáticas ao nascimento, e mais de 90% de uma amostra de 280 crianças mantendo a ausência de alterações clínicas e do desenvolvimento aos três meses de vida (COUTINHO *et al.*, 2021).

O estudo de Abtibol-Bernardino *et al.*, (2020) avaliou 26 crianças com média de idade de 37 meses, expostas ao ZIKV no período pré-natal e que não apresentavam microcefalia, encontrando 64% de desenvolvimento típico em seus resultados (ABTIBOL-BERNARDINO *et al.*, 2020). No estudo de Faiçal *et al.* (2019), das 29 crianças normocefálicas com história de exposição ao ZIKV no período pré-natal, 65% das crianças não apresentou alterações no desenvolvimento ou limitações funcionais, avaliadas com média de idade de dezoito meses (FAIÇAL *et al.*, 2019). Aizawa *et al.*, (2021), avaliou, aos três anos de idade, 31 crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal e com desenvolvimento típico ao nascimento, observando a manutenção do desenvolvimento típico em 74% das crianças (AIZAWA *et al.*, 2021).

No presente estudo, ao considerarmos apenas as crianças normocefálicas (excluindo-se microcefalias e macrocrânias), a frequência de desenvolvimento típico aumenta para 91%.

Diante dos achados acima, é possível observar que, ainda que a exposição pré-natal ao ZIKV tenha o potencial reconhecido de causar prejuízos ao desenvolvimento infantil, muitas vezes com danos severos e incapacitantes à funcionalidade das crianças, os casos onde o desenvolvimento infantil não é comprometido são relativamente mais frequentes nas amostras avaliadas, inclusive nos estudos de longo prazo.

Em relação às crianças com desenvolvimento considerado atípico em idade menor ou igual a doze meses ( $n=15$ ), foi observado que todas aquelas com alterações do desenvolvimento bem definidas e com maior impacto na funcionalidade, bem como com manutenção da condição atípica a longo prazo, fazem parte deste grupo. Entre estas crianças, encontra-se as seis que mantiveram a condição de desenvolvimento atípico até a terceira consulta aos prontuários, com média de idade do registro mais recente sobre seu desenvolvimento de 64 meses. Duas destas apresentaram disfunções motoras e cognitivas, com uma delas apresentando também disfunções de fala e linguagem. Quatro apresentaram disfunções motoras, cognitivas e de fala e linguagem com maior severidade e recebendo o diagnóstico de SCZ. É válido mencionar que, além das seis crianças supracitadas, as duas crianças que foram a óbito também pertenciam a esse grupo, igualmente com graves disfunções motoras, cognitivas e de fala e linguagem e também possuíam diagnóstico de SCZ. As crianças com SCZ da amostra, incluindo-se as quatro que permaneceram até o fim do estudo e as duas que foram a óbito, apresentaram as seguintes características: presença de microcefalia (100%); alterações em exames de imagem do SNC, incluindo-se calcificações encefálicas (100%); deformidades osteomusculares congênitas (33%), espasticidade (100%); disfunções motoras (100%), disfunções cognitivas (100%), disfunções de fala e linguagem (100%), disfunções de deglutição (100%); alterações oculares estruturais (50%); visão subnormal (100%); convulsões (100%); irritabilidade (33%), alterações cardíacas estruturais (FOP e/ou PCA) (67%). Tais características correspondem aos achados de autores que delinearão o espectro de alterações e disfunções da SCZ, citados no presente estudo (COSTELLO *et al.*, 2016; FARIA *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2016; CAVALCANTI *et al.*, 2017; DUARTE *et al.*, 2017; MOORE *et al.*, 2017; ORFINO *et al.*, 2018). Estas crianças representam 40% daquelas com

desenvolvimento identificado como atípico em idade menor ou igual a um ano, 30% do quantitativo daquelas com desenvolvimento atípico em qualquer idade e 4% da amostra total, e reúnem as comorbidades e disfunções mais severas e incapacitantes observadas nos registros dos prontuários.

Foi possível constatar a inserção precoce de todas as crianças com SCZ nos tratamentos de reabilitação, conforme as necessidades individuais, o que se alinha ao recomendado pela literatura científica e às diretrizes dos planos de enfrentamento nacionais e municipais à epidemia de infecção congênita pelo ZIKV (BRASIL, 2016a; CIEVS, 2016).

A inserção precoce das crianças aos tratamentos de reabilitação permite o aproveitamento da janela de tempo mais favorável para a ação da neuroplasticidade, entendida como a capacidade de recuperação e reorganização celular, pela qual se espera que as crianças com disfunção neurológica apresentem algum tipo de evolução do seu desenvolvimento nos primeiros anos de vida (NELSON, 2000; LENT, 2012). Nos registros dos serviços de reabilitação aos quais as quatro crianças vivas com SCZ estavam inseridas, observou-se a recuperação em pelo menos um aspecto funcional do desenvolvimento em todos os registros, com relatos de melhora do alinhamento e do controle postural, diminuição da irritabilidade, diminuição da sialorreia, aumento do tempo de fixação visual, melhora da função respiratória e incremento da participação social nos contextos familiar e social. Contudo, a despeito da melhora observada, não houve recuperação total em nenhum dos aspectos do desenvolvimento, permanecendo estas quatro crianças com características de desenvolvimento atípico, importantes limitações funcionais e necessidade de recursos adaptativos, como o uso de gastrostomia para alimentação, uso de cadeira de rodas para locomoção e suporte ventilatório.

Os registros dos prontuários sugerem a necessidade de continuidade dos tratamentos de reabilitação, para fins de prevenção de complicações como deformidades osteomusculares e piora do padrão respiratório; promoção da integração das habilidades individuais ao contexto de vida da criança, com facilitação da participação ativa da mesma em sua rotina diária, dentro das possibilidades individuais; bem como para orientação familiar quanto aos cuidados domiciliares e adaptações ambientais. É pertinente considerar que a neuroplasticidade possui íntima relação com aspectos ambientais e biológicos, os quais podem atuar como facilitadores ou dificultadores no processo de habilitação/recuperação funcional

(NELSON, 2000; LENT, 2012). Dessa forma, os danos causados pelas alterações congênicas, sobretudo aquele ocorridos no SNC, são possíveis barreiras que limitam esse processo. Tal cenário reitera os achados da literatura, que demonstram a relação das malformações encefálicas das crianças com SCZ com alterações de tônus muscular, persistência de reflexos primitivos e presença de crises convulsivas, as quais resultam em alterações do desenvolvimento motor, cognitivo e de fala e linguagem e cursam com importantes limitações funcionais e sua manutenção a longo prazo (FORTI-BELLANI; CASTILHO-WEINERT, 2011; VENTURA *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2020).

Os estudos de Melo *et al* e Carvalho *et al*, destacam a microcefalia e demais alterações congênicas do SNC como fatores de agravamento de disfunções motoras e cognitivas, limitando sua recuperação funcional e diminuindo sua qualidade e expectativa de vida (MELO *et al.*, 2020; CARVALHO *et al.*, 2020). Estudos que elencaram em sua amostra exclusivamente crianças com SCZ, relatam maioria ou totalidade das crianças com desenvolvimento atípico antes de um ano de idade e, mesmo com alguma recuperação, mantendo o quadro disfuncional a longo prazo, corroborando os achados do presente estudo (FRANÇA *et al.*, 2018; CARVALHO *et al.*, 2019; VENTURA *et al.*, 2020;; CARVALHO *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2021).

Santos *et al* (2021), analisou quatro estudos e observou que, em síntese, todos sugeriram um padrão de melhoras discretas nas habilidades motoras e cognitivas entre as crianças com SCZ, com tendência à estabilização dos casos no que diz respeito aos ganhos funcionais (SANTOS *et al.*, 2021). Ventura *et al.*, (2020), ao avaliar a função motora de 77 crianças com SCZ em três momentos, com médias de idade de 11, 18 e 24 meses, observou uma melhora significativa dessa função aos 18 meses, comparando-se com os resultados aos 11 meses. Os autores, entretanto, não observaram mudanças significativas na função motora aos 24 meses, comparando-se ao observado aos 18 meses (VENTURA *et al.*, 2020). O estudo de França *et al.*, (2018), ao comparar o desenvolvimento de oito crianças com SCZ com 16 crianças com desenvolvimento típico, demonstrou que 100% das crianças com diagnóstico de SCZ nos primeiros meses de vida apresentaram déficits cognitivos e motores em comparação com o grupo controle, com média de idade de 20 meses (FRANÇA *et al.*, 2018).

O estudo de Carvalho *et al.*, (2019) avaliou uma amostra composta por 82 crianças com média de idade de 13,2 meses, as quais apresentavam quadro de



paralisia cerebral identificada previamente em idade menor que um ano de idade e associada à SCZ. Os autores observaram severos comprometimentos cognitivos (95%), de linguagem (97%) e motores (97%) (CARVALHO *et al.*, 2019). Carvalho *et al.*, (2020) avaliou, aos 24 meses de vida, 69 crianças igualmente com quadro de paralisia cerebral decorrente de SCZ identificada previamente em idade menor que um ano de idade. Disfunções graves nos aspectos cognitivos (94%), de linguagem (96%) e motores (96%) foram identificados aos dois anos de idade dessas crianças, com média de idade de 24 meses (CARVALHO *et al.*, 2020). Satterfield-Nash *et al.*, (2017) avaliou 19 crianças com SCZ, com idades entre 12 e 24 meses, e identificou 100% das crianças com desenvolvimento mantendo características atípicas e com pelo menos uma das seguintes alterações funcionais: disfunções cognitivas, disfunções motoras, disfunções de deglutição, déficits visuais, déficit auditivos e disfunções de sono (SATTERFIELD-NASH *et al.*, 2017). Ferreira *et al.*, (2018) em sua amostra de 34 crianças com SCZ e média de idade de 21 meses, observou que 70% dessas crianças não realizavam marcha, 65% não apresentavam controle postural de tronco, e mais de 90% apresentavam alteração de tônus e movimentação voluntária (FERREIRA *et al.*, 2018).

A presença de disfunções respiratórias e suas repercussões também foi um achado comum entre o estudo de Satterfield-Nash *et al.*, (2017) e o presente estudo. Os autores identificaram a frequência de 31% de crianças com SCZ e história prévia de hospitalização por bronquite ou pneumonia (SATTERFIELD-NASH *et al.*, 2017). No presente estudo foi identificada a frequência de 83% de crianças com registros em seus prontuários de internações recorrentes por complicações respiratórias.

A taxa de mortalidade das crianças com SCZ foi de 33% (2/6), com os óbitos acontecendo nas respectivas idades de 13 e 25 meses. Entre os anos de 2016-2018, período no qual as crianças da amostra do presente estudo nasceram, as taxas de mortalidades na infância (entre um e quatro anos) foram 1,5% em 2016 e 1,4% em 2017 e 2018. Tomando-se como base a média da taxa de mortalidade na infância desses três anos, a qual resulta em 1,4%, observa-se que a mortalidade entre as crianças com SCZ nascidas naquele período e pertencentes à amostra do presente estudo, foi cerca de vinte vezes maior do que o observado na população geral. Esse aumento da taxa de mortalidade em função da SCZ também é observado no estudo de coorte de Paixão *et al.*, (2022), o qual relata uma taxa de mortalidade 11 vezes maior entre as crianças da amostra diagnosticadas com SCZ, em relação à taxa

observada entre as crianças sem SCZ. Considerando-se exclusivamente os partos a termo, o que se aproxima do perfil da amostra do presente estudo (cinco crianças nascidas a termo e uma com essa informação ignorada), a taxa encontrada pelos autores se torna 14 vezes maior do que o observado entre as crianças sem SCZ. Os autores observam ainda que, enquanto entre as crianças que não apresentam SCZ, as taxas de mortalidade tendem a diminuir ao se aproximarem dos 36 meses de vida, no caso das crianças com SCZ, essas taxas tendem a aumentar a partir de um ano de idade. O mesmo estudo demonstra que repercussões clínicas de alterações congênitas, disfunções do SNC e doenças infecciosas são causas mais frequentes de morte entre as crianças com SCZ do que entre a população geral (PAIXÃO *et al.*, 2022). As duas crianças que vieram a óbito na amostra do presente estudo faleceram de complicações decorrentes de infecções respiratórias, corroborando com os fatores de risco de morte identificados entre as crianças com SCZ segundo o amplo estudo supracitado.

Ainda em relação às crianças com desenvolvimento identificado como atípico em idade menor ou igual a 12 meses, em três casos o mesmo foi considerado típico nas análises subsequentes. Uma destas crianças apresentou desenvolvimento típico na segunda análise da primeira consulta, com a idade de um ano e seis meses e sem registros nas consultas posteriores. As outras duas crianças também apresentaram desenvolvimento típico a partir da segunda análise da primeira consulta e suas informações estiveram disponíveis até a terceira consulta aos prontuários, com idades de quatro anos e cinco meses e cinco anos e dez meses nos registros mais recentes. Trata-se de uma criança com disfunção motora, uma com disfunção motora e de fala e linguagem e a terceira com irritabilidade e distúrbios do sono. As duas crianças com disfunções motoras e de fala e linguagem estavam inseridas em tratamentos de reabilitação (fisioterapia e fonoaudiologia), e a terceira criança era acompanhada pela eSF. A resolução das alterações do desenvolvimento dos casos supracitados pode ter ocorrido igualmente por contribuição da neuroplasticidade, otimizada pelos tratamentos clínicos e de reabilitação e com maior potencial de ação dadas as características menos severas das alterações congênitas apresentadas por essas crianças (NELSON, 2000; LENT, 2012).

Considerando-se as crianças com desenvolvimento identificado como atípico após 12 meses de vida, a maior frequência de disfunções se deu no campo da fala e linguagem. Os estudos que relatam disfunções tardias no desenvolvimento de

crianças consideradas assintomáticas ao nascimento, têm demonstrado de forma recorrente a maior frequência das disfunções dessa categoria, em comparação com aquelas relacionadas à motricidade e cognição (MOREIRA *et al.*, 2018; FAIÇAL *et al.*, 2019; ABTIBOL-BERNARDIN *et al.*, 2020; NIELSEN-SAINES *et al.*, 2020; MULKEY *et al.*, 2020; PEÇANHA *et al.*, 2020; ROSA *et al.*, 2020; AIZAWA *et al.*, 2021; MARBÁN-CASTRO *et al.*, 2022). Peçanha *et al.*, (2020), citando a clássica publicação de Coplan (1983), menciona a interrelação entre fala e linguagem com diversos sistemas neurais. Os autores destacam que a integração de aspectos cognitivos, processamento auditivo e visual e funções motoras estão intimamente relacionados com o desenvolvimento da fala e da linguagem. Esse caráter multifatorial pode estar relacionado ao maior impacto sofrido por esse aspecto do desenvolvimento em função da exposição pré-natal ao ZIKV (PEÇANHA *et al.*, 2020 apud COPLAN, 1983). Aspectos ambientais e sociais, incluindo-se as relações familiares, também podem influenciar no processo de desenvolvimento da fala e linguagem, devendo também ser investigados (FELDMAN, 2019).

No que se refere às crianças do presente estudo cujo desenvolvimento foi inicialmente considerado típico e atípico após o primeiro ano de vida (n=5), as limitações funcionais identificadas apresentaram baixo potencial de impacto na realização de suas atividades de vida diária e participação em suas rotinas sociais e familiares. Além disso, os resultados demonstraram que, em dois casos (40%), as características atípicas apresentaram caráter transitório, com as análises posteriores indicando que o desenvolvimento novamente se mostrava típico. Uma dessas crianças apresentou registros de alteração no desenvolvimento aos dois anos e três meses de vida, sendo esta a irritabilidade, com relatos de baixo limiar de frustração e dificuldades de socialização. Posteriormente, aos três anos e três meses, e aos cinco anos e nove meses, seu desenvolvimento foi considerado típico. Outra criança apresentou disfunções no equilíbrio e hipomobilidade de membro inferior esquerdo com a idade de um ano e oito meses, com relatos de quedas frequentes e marcha atípica. Aos três anos e seis meses, e aos cinco anos e onze meses, os registros de prontuário identificavam seu desenvolvimento como típico. Não foram localizados registros de tratamentos clínicos ou de reabilitação referentes a essas duas crianças. A média de idade na qual o desenvolvimento foi considerado atípico foi de 23 meses, e da idade do registro mais recente caracterização do desenvolvimento como típico, 70 meses.

Muller e Mulkey (2019) comentam os achados de Brasil (2016) e Nielsen-Saines (2019), cujos trabalhos apresentaram resultados de diferentes etapas de um mesmo estudo de coorte. Os autores destacam que 59% das crianças dessa coorte com alterações identificadas no primeiro ano de vida, apresentaram desenvolvimento típico no segundo ou terceiro anos de vida. A partir dessa observação, os autores sugerem a possibilidade de que algumas alterações identificadas nos primeiros meses de vida e atribuídas à exposição pré-natal ao ZIKV podem se resolver ao longo do tempo, como o observado no presente estudo (MULLER; MULKEY, 2019).

Embora, exista um vasto número de publicações demonstrando a evidência de disfunções tardias no desenvolvimento de crianças expostas ao ZIKV e inicialmente assintomáticas, não foi identificado nenhum estudo contendo amostra em que as crianças fossem avaliadas com idade maior que 45 meses (VAN DER LINDEN *et al.*, 2016; MOREIRA *et al.*, 2018; RICE *et al.*, 2018; FAIÇAL *et al.*, 2019; ABTIBOL-BERNARDINO *et al.*, 2020; NIELSEN-SAINES *et al.*, 2019; WALKER *et al.*, 2019; PEÇANHA *et al.*, 2020; MULKEY *et al.*, 2020; AIZAWA *et al.*, 2021; FAMILIAR *et al.*, 2021; MARBÁN-CASTRO *et al.*, 2021; MARBÁN-CASTRO *et al.*, 2022). Marbán-Castro *et al.*, (2022) demonstra que as crianças dos estudos elencados em sua revisão apresentaram uma média de 14 meses de idade no momento das avaliações (MARBÁN-CASTRO *et al.*, 2022). O presente estudo, ao identificar duas crianças com resolução das disfunções do desenvolvimento em idade mais avançada (69 meses e 71 meses, média de 70 meses), dialoga com a hipótese de que algumas alterações podem ser resolvidas ao longo do próprio processo de desenvolvimento infantil. Esse processo, influenciado por aspectos biológicos e ambientais, acontecerá de modo que a criança aprimore progressivamente suas habilidades motoras, cognitivas, de linguagem, além daquelas relacionadas à autorregulação e aspectos sociais e emocionais (THE LANCET, 2016).

Ainda sobre os estudos que demonstram alterações tardias no desenvolvimento das crianças expostas ao ZIKV, Moreira *et al.*, (2021) comenta sobre limitações relativas a esses estudos. Os autores observam que grande parte daqueles não possuem grupo controle, e destaca o fato de que, mesmo havendo tais grupos, estando em áreas endêmicas, muitas gestantes podem cursar com infecção pelo ZIKV e evoluir de forma assintomática, não sendo possível se assegurar que as crianças do grupo controle não foram igualmente expostas ao ZIKV. Também como fatores dificultadores de se obter um grupo controle, os autores comentam as dificuldades

que inviabilizam a testagem laboratorial em crianças e a testagem retrospectiva para a infecção pelo ZIKV (MOREIRA *et al.*, 2021). Contudo, mesmo diante destas dificuldades, os autores ainda advogam que a presença de grupos controle favorece a obtenção de resultados mais fidedignos.

Os estudos de Gerzson *et al.*, (2019) e Grant *et al.*, (2021) avaliaram, aos dois anos de idade, 17 e 156 crianças assintomáticas ao nascimento e expostas ao ZIKV no período pré-natal, respectivamente, e conduziram seus estudos com os respectivos grupos controle de 20 e 79 crianças não microcefálicas e sem história materna de exposição ao ZIKV. Ambos não identificaram diferenças estatísticas entre as crianças expostas e os respectivos grupos controle no que diz respeito ao desenvolvimento infantil (GERZSON *et al.*, 2019; GRANT *et al.*, 2021). Silva *et al.*, (2021), avaliando 235 crianças entre 6 e 42 meses de idade, não microcefálicas e assintomáticas, expostas ao ZIKV no período pré-natal ao nascimento, não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre o desenvolvimento daquelas e o grupo controle (SILVA *et al.*, 2021).

Mulkey *et al.*, (2020), ao avaliar o desenvolvimento de 77 crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal e assintomáticas ao nascimento, em dois momentos (média de idade de 6 e 13 meses nas respectivas avaliações), demonstrou um resultado inusitado, ao identificar um decréscimo nos escores dos resultados referentes à comunicação, cognição e mobilidade na segunda avaliação, em relação aos resultados da primeira (MULKEY *et al.*, 2020). Todavia, cabe destacar que, conforme comentado por Honein, Woodworth e Gregory (2020), um dos instrumentos de avaliação utilizados não era validado para a Colômbia, país de execução da pesquisa, além de não haver grupo controle (HONEIN; WOODWORTH; GREGORY, 2020).

A recente revisão com metanálise de Marbán-Castro *et al.*, (2022), analisou 566 artigos e extraiu dados de 22, representando informações de 476 crianças expostas ao ZIKV e assintomáticas ao nascimento. Os autores identificaram que 7% das crianças apresentaram alterações no desenvolvimento relativas à cognição, 30%, relativas à linguagem, e 11% com comprometimento do desenvolvimento motor. Foi observada alta taxa de heterogeneidade, motivo pelo qual os autores recomendam cautela na análise dos resultados (MARBÁN-CASTRO *et al.*, 2022).

Isto posto, em um cenário onde muitas perguntas ainda não possuem respostas consistentes, os autores dos estudos supracitados, mesmo trazendo suas ponderações, reiteram a recomendação recorrente da literatura de se manter o

acompanhamento do desenvolvimento de todas as crianças expostas ao ZIKV, incluindo-se aquelas sem sintomas ao nascimento ou nos primeiros meses de vida.

Tanto Muller e Mulkey (2019) como Moreira *et al.*, (2021), reforçando o que já havia sido colocado por Lowe *et al.*, (2018), ressaltam o fato de que as crianças expostas ao ZIKV durante a epidemia ocorrida entre 2016 e 2018 estão iniciando a fase de idade escolar. Esse contexto reforça a necessidade do acompanhamento destas crianças, para que disfunções até então latentes ou sutis não emerjam sem o acesso a orientações e tratamentos adequados e em tempo oportuno, evitando-se que estas representem limitações funcionais para o aprendizado e qualidade de vida dessas crianças a partir dessa fase do desenvolvimento infantil (LOWE *et al.*, 2018; MULLER; MULKEY, 2019; MOREIRA *et al.*, 2021). Estudos que sugerem atividade continuada do vírus nos tecidos cerebrais no período pós-natal, reforçam essas recomendações (WALKER *et al.*, 2019; PEÇANHA *et al.*, 2020).

Observa-se, portanto, que, enquanto a literatura tem demonstrado de forma bem estabelecida que crianças com SCZ apresentam disfunções no desenvolvimento (MELO *et al.*, 2016; RUSSELL *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017; SATTERFIELD-NASH *et al.*, 2017; ALVES *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2018; FRANÇA *et al.*, 2018; WHEELER *et al.*, 2018; CARVALHO *et al.*, 2019; TECKLIN, 2019; CARVALHO *et al.*, 2020; MELO *et al.*, 2020; ROSA *et al.*, 2020. SILVA *et al.*, 2020. AMARAL *et al.*, 2021), o impacto a longo prazo da exposição pré-natal nas crianças com desenvolvimento típico nos primeiros meses de vida ainda não é totalmente compreendido. Esta foi também a constatação do presente estudo, entendendo que se faz necessário o acompanhamento do desenvolvimento de todas as crianças expostas ao ZIKV, sintomáticas ou não ao nascimento, bem como a continuidade do desenvolvimento de estudos que ampliem a compreensão do comportamento do vírus a partir da exposição pré-natal e suas repercussões a longo prazo no desenvolvimento infantil. Nesse sentido, dois estudos promissores sobre o impacto da exposição pré-natal ao ZIKV para as gestantes e seus conceptos estão em desenvolvimento: O *Zika in Infants and Pregnancy (ZIP Study)*, consiste em um estudo internacional e multicêntrico que está sendo desenvolvido pelo *National Institute of Health (NIH)* em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Por meio deste estudo, dez mil gestantes serão acompanhadas, além das crianças expostas ao ZIKV dentro desta amostra, em seu primeiro ano de vida. O outro estudo é conduzido pela OMS e trata-se de uma revisão sistemática com metanálise que pretende coletar e analisar os dados dos estudos

longitudinais referentes ao impacto da exposição pré-natal ao ZIKV (LEBOV *et al.*, 2019; WILDER-SMITH *et al.*, 2019).

Em relação aos fatores possivelmente associados às alterações do desenvolvimento e disfunções decorrente da exposição pré-natal ao ZIKV, destaca-se o trimestre gestacional de infecção materna. O maior número de crianças que evoluíram com desenvolvimento atípico se concentra no primeiro trimestre, totalizando sete crianças (35%). Destas, cinco (71%) – incluindo-se as duas crianças que mais tarde foram a óbito – apresentam quadro de SCZ. A outra criança com desenvolvimento atípico cuja exposição ocorreu no primeiro trimestre de gestação apresentou hemorragia periventricular no periparto, intercorrência também citada na literatura entre crianças expostas ao ZIKV e evoluiu com disfunção cognitiva importante e atraso na aquisição de habilidades motoras. A sétima criança com exposição ao ZIKV no primeiro trimestre e desenvolvimento atípico não apresentou alterações de exames de imagem do encéfalo e evoluiu com disfunções de irritabilidade e distúrbios do sono.

O segundo trimestre apresentou o mesmo quantitativo de sete crianças com desenvolvimento atípico, contudo, com apenas uma criança com quadro de SCZ (14%). As demais crianças apresentaram alterações no desenvolvimento com repercussões funcionais, porém menos incapacitantes do ponto de vista clínico e funcional. Destas, duas não apresentaram registros de resultados de exames de imagem do encéfalo e três possuíam exames de imagem sem alterações.

A respeito de uma destas crianças cujo exame de imagem não demonstrou alterações, é interessante observar que a mesma apresentou história de CIUR, condição que tem acumulado evidências de possível associação com a exposição pré-natal ao ZIKV (BRASIL *et al.*, 2016; WALKER *et al.*, 2019; AMARAL *et al.*, 2021; COUTINHO *et al.*, 2021) e alterações cardíacas (FOP e PCA), descritas na literatura como parte do escopo das malformações cardíacas congênitas causadas pelo ZIKV (CAVALCANTI *et al.*, 2017; ORFINO *et al.*, 2018; AMARAL *et al.*, 2021). Esta criança possui disfunções motoras, cognitivas e de fala e linguagem. Entretanto, a mesma não possui microcefalia e alterações estruturais de SNC identificadas, e não recebeu o diagnóstico de SCZ, segundo os dados de prontuário disponíveis. Trata-se de um caso que pode representar a variabilidade do espectro de alterações possivelmente decorrentes da exposição ao ZIKV, com impactos variados no desenvolvimento infantil e funcionalidade da criança, mesmo na ausência de microcefalia (MELO *et al.*, 2016

KAPOGIANNIS *et al.*, 2017; ORFINO *et al.*, 2018; CRANSTON *et al.*, 2020). Uma investigação mais detalhada e aprofundada, na busca de possíveis alterações mais sutis e inespecíficas do SNC, poderiam trazer mais dados para melhor caracterização deste caso.

Dentre as crianças expostas no terceiro trimestre, seis crianças apresentaram desenvolvimento atípico (30%), com nenhum caso de SCZ, ou condições severas de comprometimentos clínicos e funcionais. Uma criança apresentou história de pés tortos congênitos corrigidos cirurgicamente e não apresentou registros de exames de imagem do encéfalo. Uma outra criança também não possuía registros em seu prontuário eletrônico relativos a exames de imagem do encéfalo. As demais apresentaram estes exames sem alterações.

As frequências, bem como o perfil clínico-funcional das crianças distribuídas por trimestre de infecção materna encontrados no presente estudo, refletem a mesma tendência apresentada na literatura, que tem retratado de forma recorrente a maior frequência de SCZ e maiores comprometimentos clínicos e funcionais em crianças com exposição pré-natal ao ZIKV no primeiro trimestre de gestação (BRASIL *et al.*, 2016; HONEIN, 2018; MARQUES *et al.*, 2019; NIELSEN-SAINES *et al.*, 2019; CRANSTON *et al.*, 2020; AMARAL *et al.*, 2021; ). A constatação do presente estudo de que a maior concentração de crianças com SCZ entre aquelas expostas ao vírus no primeiro trimestre de gestação possui alta significância estatística ( $p=0,0012$ ), alinha-se à revisão de Amaral *et al.*, (2021), a qual encontrou uma forte associação entre a exposição das crianças ao ZIKV no primeiro trimestre de gestação e piores prognósticos em relação aos aspectos clínicos e funcionais das crianças expostas (AMARAL *et al.*, 2021). O estudo de coorte de Coutinho *et al.*, (2021) demonstra que as chances de ocorrência de alterações congênitas são 14 vezes maiores quando a exposição ao vírus acontece em idade gestacional menor ou igual a onze semanas (COUTINHO *et al.*, 2021). Destaca-se também o estudo de Pool *et al.*, (2019), o qual demonstrou que as alterações de SNC em exames de neuroimagem foram quase oito vezes maiores em crianças expostas ao ZIKV no primeiro trimestre de gestação, em comparação com os demais trimestres (POOL *et al.*, 2019).

Outro achado que fala a favor da comprometimentos mais severos a partir da exposição pré-natal ao ZIKV no primeiro trimestre de gestação, consiste no fato de que os cinco casos de abortos espontâneos excluídos da amostra apresentaram exposição ao ZIKV neste período gestacional.



Em relação aos demais desfechos gestacionais, os dois casos de natimortos também excluídos da amostra apresentaram exposição ao ZIKV no terceiro trimestre de gestação. Nestes dois casos, assim como nos cinco casos de aborto espontâneo supracitados, não houve registros de outras intercorrências ou condições de risco no período pré-natal além da exposição ao ZIKV. Incluindo-se estes casos à amostra final, as frequências de natimortos e abortos espontâneos encontradas foram de 1% e 3% respectivamente, totalizando 4% de perdas fetais. O estudo de coorte de Coutinho *et al.*, (2021) apresentou a taxa de 5% de perdas fetais, incluindo-se os natimortos e abortos espontâneos (COUTINHO *et al.*, 2021). Entre os nascidos vivos, os partos a termo corresponderam à maioria dos desfechos, tanto no grupo de crianças com desenvolvimento típico como nos grupos de crianças com desenvolvimento atípico. A frequência de prematuridade foi de 6% para a amostra total. Considerando-se separadamente os grupos de crianças com desenvolvimento típico e atípico, os índices foram de 6% e 5%, respectivamente. Esses índices se mostraram menores do que o observado na população geral de Belo Horizonte, segundo dados do Sistema de informações sobre nascidos vivos (SINASC), com média de 11% entre 2016 e 2018, anos em que nasceram as crianças da amostra do presente estudo. (FIGUEIRAS *et al.*, 2005). Sobre este fenômeno, é válido destacar que, em 14 casos (9%), não houve registros sobre a idade gestacional do momento do parto.

Em se tratando das crianças com história de intercorrências perinatais, observou-se que 68% são pertencentes ao grupo de crianças típicas, e 32%, pertencentes aos grupos de crianças com desenvolvimento atípico (28% com desenvolvimento atípico antes dos 12 meses de vida e 4% entre aquelas com desenvolvimento assim identificado após um ano de idade). A literatura tem demonstrado uma maior concentração de intercorrências perinatais entre as crianças com alterações no desenvolvimento ou malformações congênitas de SNC. A divergência nos resultados do presente estudo com a tendência da literatura pode estar associada ao fato de que, na maioria dos artigos, as intercorrências consideradas incluem prematuridade, perda fetal e exames neurológicos alterados, estando estas variáveis agrupadas e quantificadas separadamente no presente estudo.

A respeito das alterações congênitas, foi possível observar a maior concentração de alterações de morfologia craniana e malformações de SNC entre as

crianças com desenvolvimento atípico em idade menor ou igual a 12 meses, sobretudo pela presença das crianças com SCZ neste grupo.

A microcefalia foi documentada em 4% das crianças, considerando-se a amostra total, apresentando assim taxa idêntica ao observado por Nielsen Saines *et al.*, (2019) (NIELSEN-SAINES *et al.*, 2019). Todas as crianças com microcefalia identificadas no presente estudo apresentavam quadro de SCZ. Coutinho *et al.*, (2021) identificou a taxa de 3% de microcefalia entre nascidos vivos (COUTINHO *et al.*, 2021). Oito estudos analisados por Walker *et al.*, (2019), apresentam média de frequência de 5% (3% - 9%) de microcefalia entre as crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal (WALKER *et al.*, 2019). A presença de calcificações encefálicas também apresentou frequência de 4% na amostra total do presente estudo, sendo observada em 100% das crianças com SCZ e microcefalia, e em uma criança normocefálica com desenvolvimento típico. Embora o presente estudo tenha se alinhado à literatura no sentido de que a microcefalia e as calcificações encefálicas aparecem como malformações frequentes, os resultados se distanciam dos achados da literatura no ponto em que esta tem demonstrado maiores frequências da presença de calcificações entre as crianças normocefálicas. Nesse ponto, possui relevância o fato de que, no presente estudo, houve ausência de registros das informações referentes a exames de neuroimagem em 44% das crianças com perímetro cefálico dentro dos valores típicos de referência.

A detecção de outras malformações cranianas nos bebês expostos ao ZIKV, quais sejam a macrocrania e desproporção craniofacial, correspondem ao escopo das características fenotípicas da SCZ descritas nos estudos de Moore *et al.*, (2017) e Costello *et al.*, (2016) (COSTELLO *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017). Todavia, as crianças com macrocrania identificadas no presente estudo apresentaram desenvolvimento típico. Diante desses achados, cabe ressaltar uma ponderação da revisão de Amaral *et al.*, (2021), a qual constatou que crianças com alterações congênicas, incluindo-se aquelas com alterações de morfologia craniana e SNC, podem evoluir sem repercussões funcionais importantes ao longo dos anos (AMARAL *et al.*, 2021).

A frequência das alterações cardíacas na amostra total do presente estudo foi de 10%, aproximando-se dos 11% identificado por Orofino *et al.*, (2018), o qual contrasta esse achado com a incidência menor que 5% encontrada na população geral (ORFINO *et al.*, 2018).

As alterações congênitas cardíacas identificadas no presente estudo, fazem parte daquelas mais comumente identificadas pelos autores que caracterizaram as alterações do sistema cardiovascular nas crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal. A PCA e o FOP foram os achados mais frequentes, com maior concentração entre as crianças com desenvolvimento atípico identificado no primeiro ano de vida, mais especificamente, quatro crianças com SCZ e a criança com história de CIUR e alterações no desenvolvimento já mencionada nesta discussão. (CAVALCANTI *et al.*, 2017; ORFINO *et al.*, 2018; AMARAL *et al.*, 2021). Também da mesma forma que o descrito por Cavalcanti *et al.*, 2017 e Orofino *et al.*, 2018, o presente estudo identificou que as alterações cardíacas relatadas não apresentaram repercussões clínicas e funcionais importantes. (CAVALCANTI *et al.*, 2017; ORFINO *et al.*, 2018).

As alterações oculares e do sistema musculoesquelético também foram mais frequentes entre as crianças com desenvolvimento atípico em idade menor ou igual a 12 meses, concentrando-se entre as crianças com SCZ, e correspondendo ao apresentado na literatura que caracteriza o escopo de malformações congênitas identificadas nas crianças expostas ao o ZIKV no período pré-natal (COSTELLO *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017; WALKER *et al.*, 2019; AMARAL *et al.*, 2021).

Em relação às outras alterações menos comumente relacionadas à exposição pré-natal ao ZIKV, Coutinho *et al.*, (2021) demonstra a frequência de 0,4% de alterações do sistema genitourinário e a mesma frequência para polidactilia (COUTINHO *et al.*, 2021). O presente estudo se aproxima destes dados no que diz respeito à frequência de 0,6% de polidactilia, mas chama a atenção pela frequência de 3% de alterações do sistema genitourinário.

O presente estudo apresentou limitações ao longo de sua execução. Uma limitação importante foi a ausência de avaliações presenciais das crianças expostas ao ZIKV. Inicialmente desenhado para, além da análise retrospectiva das informações dos prontuários, avaliar presencialmente o desenvolvimento e funcionalidade destas crianças com instrumentos padronizados, o estudo teve esta etapa presencial inviabilizada pela emergência da pandemia de COVID-19, e seu método precisou ser redefinido. O fato de que, a partir desse contexto, o estudo contou exclusivamente com informações dos prontuários eletrônicos como fonte de informações, trouxe outras limitações. Uma delas foi a heterogeneidade das informações e ausência de dados relevantes sobre o desenvolvimento infantil.

A descontinuidade de informações sobre o desenvolvimento ao longo das consultas aos prontuários também representou uma limitação relevante. Entre as crianças com desenvolvimento típico, 39% (54/138) apresentou um único registro sobre seu desenvolvimento. Destas, 63% (34/54) apresentou registro único no primeiro ano de vida, com média de cinco meses de idade. Entre as crianças com desenvolvimento atípico, 10% (2/20) apresentou um único registro, com média de idade de quatro meses e ambas com relatos de hipotonia e atraso na aquisição de habilidades motoras. Notou-se que a presença do registro único foi mais frequente entre as crianças com desenvolvimento típico no primeiro ano de vida. Tal fenômeno pode ter relação com a tendência de se descontinuar o acompanhamento do desenvolvimento quando não há alterações identificadas. Aizawa *et al.*, (2021) e Cranston *et al.*, (2020) destacam a dificuldade de continuidade da adesão das famílias ao acompanhamento do desenvolvimento a longo prazo das crianças expostas ao ZIKV e que se mostraram assintomáticas nos primeiros meses de vida (CRANSTON *et al.*, 2020; AIZAWA *et al.*, 2021;). Embora não tenha sido possível analisar possíveis variações no processo de desenvolvimento dessas crianças ao longo do tempo, as quais correspondem a 23% da amostra total, esses registros únicos ofereceram dados válidos sobre o desenvolvimento das crianças. É interessante observar, resguardando-se as diferenças de delineamento metodológico, um achado da revisão de Marbán-Castro *et al.*, (2022), que identifica apenas 18% dos estudos elencados (4/22) com mais de uma avaliação das crianças (MARBÁN-CABRAL *et al.*, 2022). Ainda sobre essa descontinuidade de informações, cabe ressaltar que a pandemia de COVID-19 pode ter contribuído para o número elevado de ausências de registro, uma vez que a maior frequência dessas ausências foi observada no período em que a situação de *lockdown* estava vigente no município.

A escassez de informações detalhadas sobre o acompanhamento das funções visuais e auditivas também trouxe limitações para se caracterizar o impacto da alteração dessas funções no desenvolvimento e funcionalidade dessas crianças.

Embora as limitações supracitadas tenham impactado o resultado do presente estudo, foi possível trazer, de forma inédita, informações sobre as repercussões a longo prazo da epidemia de ZIKV no desenvolvimento das crianças expostas ao vírus no período pré-natal, no município de Belo Horizonte, bem como a respeito das limitações funcionais apresentadas pelas mesmas. Destarte, o presente estudo pode contribuir como fonte de informações iniciais para nortear análises mais abrangentes

dos gestores de saúde e seu planejamento de ações estratégicas, bem como para subsidiar trabalhos científicos que possam aprofundar a análise do desenvolvimento e funcionalidade dessas crianças.

## **7 CONCLUSÃO**

O presente estudo caracterizou o desenvolvimento e as limitações funcionais das crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal, no município de Belo Horizonte.

A maior parte das crianças com alterações importantes do desenvolvimento e limitações funcionais mais incapacitantes foram expostas ao ZIKV no primeiro trimestre de gestação.

As alterações congênitas identificadas corresponderam ao escopo de alterações descritas pela literatura como consequentes à exposição pré-natal ao ZIKV. Dentro deste cenário, todas as crianças com microcefalia apresentaram quadro característico de SCZ, e a maior parte das malformações estruturais de SNC, oculares e dos sistemas cardiovascular e musculoesquelético concentraram-se entre estas crianças.

As crianças com maiores comprometimentos do desenvolvimento e presença de limitações funcionais incapacitantes fazem parte do grupo daquelas com desenvolvimento identificado como atípico no primeiro ano de vida, incluindo-se as seis crianças com SCZ. Entre as crianças cujo desenvolvimento foi caracterizado como atípico após o primeiro ano de vida, foi observado um padrão de alterações leves e transitórias do desenvolvimento, com pouca ou nenhuma repercussão funcional.

Para uma estimativa mais precisa da prevalência de alterações do desenvolvimento a longo prazo, inclusive com a identificação de possíveis limitações funcionais que possam emergir entre as crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal e sem malformações congênitas ou alterações no desenvolvimento identificadas no primeiro ano de vida, estudos mais abrangentes, com avaliações presenciais e utilização de instrumentos padronizados, são recomendados.

## REFERÊNCIAS

- ABTIBOL-BERNARDINO, M. R. *et al.* Neurological Findings in Children without Congenital Microcephaly Exposed to Zika Virus in Utero: A Case Series Study. **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1335, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12111335>
- AIZAWA, C. Y. P *et al.* Neurodevelopment in the third year of life in children with antenatal ZIKV-exposure. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, p. 15, 2021. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055002798>
- ALBUQUERQUE, M.D.F.P.M *et al.* The microcephaly epidemic and Zika virus: building knowledge in epidemiology. **Cadernos de Saúde pública**, v. 34, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00069018>
- ALIOTA, M. T. *et al.* Zika in the Americas, year 2: What have we learned? What gaps remain? A report from the Global Virus Network. **Antiviral research**, v. 144, p. 223-246, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.06.001>
- ALVES, L. V. *et al.* Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. **BMJ open**, v. 8, n. 7, p. e021304, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021304>
- ALVINO, A.C.M.I *et al.* Association of arthrogyrosis in neonates with microcephaly due to Zika virus-a case serie. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 16, p. S83-S88, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9304201600s100007>
- AMARAL, Y. N. D.V.D. *et al.* Time to Evaluate the Clinical Repercussions of Zika Virus Vertical Transmission? A Systematic Review. **Frontiers in Psychiatry**, p. 1462, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.699115>
- BARBOSA, M.H.D.M *et al.* Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 85, p. 642-663, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.05.002>
- BAUD, D. *et al.* An update on Zika virus infection. **The Lancet**, v. 390, n. 10107, p. 2099-2109, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31450-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31450-2)
- BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal de Saúde. Nota Técnica nº 01/2016, de 5 de fevereiro de 2016. Manejo Clínico de Casos Suspeitos de Infecção por Vírus Zika e Microcefalia na Rede SUS/BH. Belo Horizonte, 2016.
- BESNARD, Marianne *et al.* Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 13, p. 30181, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30181>
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor**. Brasília, 2016c.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**. Brasília, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Capacitação de profissionais para estimulação precoce em crianças com alterações decorrentes da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus zika: Manual do multiplicador**. São Paulo, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 7, 2022**. Brasília, 2022.

BRASIL. P. *et al.* Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. **New England Journal of medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321-2334, 2016.

BRASIL. s.d. **Informação e gestão da Atenção Básica**. Disponível em: <https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acesoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml>. Acesso em 24 de janeiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia sobre a estimulação precoce na Atenção Básica**. Brasília, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa 01/2015: Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil**. Brasília, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central**. Brasília, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Enfrentamento ao Aedes aegypti e suas consequências**. Brasília, 2015b.

BROUTET, N. *et al.* Zika virus as a cause of neurologic disorders. **New England Journal of medicine**, v. 374, n. 16, p. 1506-1509, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1602708>

CAMPOS, G. S. *et al.* Zika virus outbreak, bahia, brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 10, p. 1885, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2110.150847>

CAMPOS, G.S.; BANDEIRA, A.C.; SARDI, S.I. Zika virus outbreak, bahia, brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 10, p. 1885, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2110.150847>

CARDOSO, T.F. *et al.* Congenital Zika infection: neurology can occur without microcephaly. **Archives of Disease in Childhood**, v. 104, n. 2, p. 199-200, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314782>

CARVALHO, A. *et al.* Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. **Brain and Development**, v. 41, n. 7, p. 587-594, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.03.005>

CARVALHO, A. L.D. *et al.* Cerebral palsy in children with congenital Zika syndrome: a 2-year neurodevelopmental follow-up. **Journal of child neurology**, v. 35, n. 3, p. 202-207, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073819885724>

CAVALCANTI, D. D. *et al.* Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. e0175065, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175065>



Centro de Informações Estratégicas e Vigilância em Saúde- CIEVS. **Boletim de Vigilância em saúde - A experiência de Belo Horizonte no enfrentamento às arboviroses: Dengue, Zika e Chikungunya**. 2016. Disponível em: <<https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-degoverno/saude/2018/documentos/boletim-gvsil-arboviroses-13-1-2017.pdf>>. Acesso em 10 de agosto de 2020.

COSTELLO, A. *et al.* Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 6, p. 406, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.16.176990>

COUTINHO, C. M. *et al.* Early maternal Zika infection predicts severe neonatal neurological damage: results from the prospective Natural History of Zika Virus Infection in Gestation cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 128, n. 2, p. 317-326, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16490>

CRANSTON, J. S. *et al.* Association between antenatal exposure to Zika virus and anatomical and neurodevelopmental abnormalities in children. **JAMA network open**, v. 3, n. 7, p. e209303-e209303, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9303>

DENVER, B.D. *et al.* Measurement of visual ability in children with cerebral palsy: a systematic review. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 58, n. 10, p. 1016-1029, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13139>

DUARTE, G. Challenges of Zika Virus Infection in Pregnant Women. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 38, p. 263-265, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584206>

DUARTE, G. *et al.* Zika virus infection in pregnant women and microcephaly. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, p. 235-248, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603450>

EINSPIELER, C. *et al.* Association of infants exposed to prenatal Zika virus infection with their clinical, neurologic, and developmental status evaluated via the general movement assessment tool. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 1, p. e187235-e187235, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7235>

FAIÇAL, A. V. *et al.* Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. **BMJ Pediatrics Open**, v. 3, n. 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000486>

FAMILIAR, I. *et al.* Neurodevelopment outcomes in infants born to women with Zika virus infection during pregnancy in Mexico. **Child: Care, Health and Development**, v. 47, n. 3, p. 311-318, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/cch.12842>

FARIA, N. R. *et al.* Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. **Science**, v. 352, n. 6283, p. 345-349, 2016. DOI:

FELDMAN, Heidi M. The importance of language-learning environments to child language outcomes. **Pediatrics**, v. 144, n. 4, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2157>

FERREIRA, H. N.C. *et al.* Functioning and disability profile of children with microcephaly associated with congenital Zika virus infection. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 6, p. 1107, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15061107>

FIGUEIRAS, A C. *et al.* **Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI**. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

FORMIGA, C. K. M. R.; PEDRAZZANI, E. S.; TUDELLA, E. **Intervenção precoce com bebês de risco**. São Paulo: Atheneu, p. 131-6, 2010.

FORTI-BELLANI, C. D.; CASTILHO-WEINERT, L. V. Desenvolvimento motor típico, desenvolvimento motor atípico e correlações na paralisia cerebral. In: CASTILHO-WEINERT, L.V.; FORTI-BELLANI, C.D. **Fisioterapia em Neuropediatria**. Curitiba: Omnipax, p. 1-22, 2011.

FRANÇA, G. V.A *et al.* Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The lancet**, v. 388, n. 10047, p. 891-897, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30902-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30902-3)

FRANÇA, T. L. B. D *et al.* Growth and development of children with microcephaly associated with congenital Zika virus syndrome in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 9, p. 1990, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15091990>

GERZSON, L. R. *et al.* Neurodevelopment of nonmicrocephalic children, after 18 months of life, exposed prenatally to Zika virus. **Journal of Child Neurology**, v. 35, n. 4, p. 278-282, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073819892128>

GRANT, R. *et al.* In utero Zika virus exposure and neurodevelopment at 24 months in toddlers normocephalic at birth: a cohort study. **BMC Medicine**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01888-0>

HALLAL, C. Z.; MARQUES, N. R.; BRACCIALLI, L. M. P. Aquisição de habilidades funcionais na área de mobilidade em crianças atendidas em um programa de estimulação precoce. **Journal of Human Growth and Development**, v. 18, n. 1, p. 27-34, 2008. DOI: <https://doi.org/10.7322/jhgd.19863>

HANZLIK, E.; GIGANTE, J. Microcephaly. **Children**, v. 4, n. 6, p. 47, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/children4060047>

HONEIN, M. A. Recognizing the global impact of Zika virus infection during pregnancy. **New England Journal of medicine**, v. 378, n. 11, p. 1055-1056, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe1801398>

HONEIN, M. A.; WOODWORTH, K. R.; GREGORY, C. J. Neurodevelopmental abnormalities associated with in utero Zika virus infection in infants and children-the unfolding story. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 3, p. 237-238, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5257>

Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-USP. **Reabilitação em sistemas de saúde**. Genebra, 2017.

- JOUANNIC, J-M. *et al.* Zika virus infection in French Polynesia. **The Lancet**, v. 387, n. 10023, p. 1051-1052, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00625-5)
- KAPOGIANNIS, B. G. *et al.* Bridging knowledge gaps to understand how Zika virus exposure and infection affect child development. **JAMA pediatrics**, v. 171, n. 5, p. 478-485, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0002>
- KARWOWSKI, M. P. *et al.* Zika virus disease: a CDC update for pediatric health care providers. **Pediatrics**, v. 137, n. 5, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0621>
- KINDHAUSER, M. K. *et al.* Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 9, p. 675, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.16.171082>
- KINDHAUSER, M.K. *et al.* Zika: The origin and spread of a mosquito-borne vírus. **Bulletin of the World Health Organization**, v.94, n.9, p.675-686C, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.16.171082>
- LEAL, M. C. *et al.* Characteristics of dysphagia in infants with microcephaly caused by congenital Zika virus infection, Brazil, 2015. **Emerging infectious Diseases**, v. 23, n. 8, p. 1253, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2308.170354>
- LEBOV, J. F. *et al.* International prospective observational cohort study of Zika in infants and pregnancy (ZIP study): study protocol. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2430-4>
- LEITE, R. F. P. *et al.* Triagem auditiva de crianças com síndrome congênita pelo vírus Zika atendidas em Fortaleza, Ceará, 2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000400002>
- LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociências**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
- LOWE, R. *et al.* The Zika virus epidemic in Brazil: from discovery to future implications. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 1, p. 96, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15010096>
- MARBÁN-CASTRO, E *et al.* Zika virus infection in pregnant women and their children: A review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 265, p. 162-168, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.07.012>
- MARBÁN-CASTRO, E. *et al.* Neurodevelopment in Normocephalic Children Exposed to Zika Virus in Utero with No Observable Defects at Birth: A Systematic Review with Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 12, p. 7319, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19127319>
- MARINHO, F. *et al.* Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 701-712, 2016.
- MARQUES, V.D.M. *et al.* Neurological complications of congenital Zika virus infection. **Pediatric neurology**, v. 91, p. 3-10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.11.003>

- MARTELETO, L. J. *et al.* Women's reproductive intentions and behaviors during the Zika epidemic in Brazil. **Population and Development Review**, v. 43, n. 2, p. 199, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/padr.12074>
- MARTINES, R. B. *et al.* Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. **The Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 898-904, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30883-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30883-2)
- MELO, A. *et al.* Motor function in children with congenital Zika syndrome. **Developmental medicine & child neurology**, v. 62, n. 2, p. 221-226, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14227>
- MELO, A. S. D.O. *et al.* Congenital Zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. **JAMA Neurology**, v. 73, n. 12, p. 1407-1416, 2016. DOI: [doi:10.1001/jamaneurol.2016.3720](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3720)
- MINAS GERAIS, s.d. **Prefeitura Municipal de Belo Horizonte**. Disponível em: <https://prefeitura.pbh.gov.br/saude>. Acesso em 25 de janeiro de 2022.
- MLAKAR, J. *et al.* Zika virus associated with microcephaly. **New England Journal of medicine**, v. 374, n. 10, p. 951-958, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600651>
- MOORE, C. A. *et al.* Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA pediatrics**, v. 171, n. 3, p. 288-295, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>
- MOREIRA, M. E. L. *et al.* Neurodevelopment in infants exposed to Zika virus in utero. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 24, p. 2377-2379, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800098>
- MOREIRA, M. I. *et al.* Vertical transmission of Zika virus and the repercussions on children: the knowledge is not complete. **BMC Medicine**, v. 19, n. 1, p. 1-3, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01901-0>
- MULKEY, S. B. *et al.* Neurodevelopmental abnormalities in children with in utero Zika virus exposure without congenital Zika syndrome. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 3, p. 269-276, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5204>
- MULLER, W. J.; MULKEY, S. B. Lessons about early neurodevelopment in children exposed to ZIKV in utero. **Nature Medicine**, v. 25, n. 8, p. 1192-1193, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0540-1>
- MURRAY, K.O. *et al.* Prolonged Detection of Zika Virus in Vaginal Secretions and Whole Blood. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p.99-101. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2301.161394>
- MUSSO, D. *et al.* Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 14, p. 20761, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20761>
- MUSSO, D.; Albert I.; BAUD, D. Zika virus infection-after the pandemic. **New England Journal of medicine**, v. 381, n. 15, p. 1444-1457, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808246>

NELSON, C. A. The neurobiological bases of early intervention. In: SHONKOFF; J. P.; Meisels, S. J. **Handbook of early childhood interventions**. Cambridge: University Press, p. 204-227, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511529320.012>

NIELSEN-SAINES, K. *et al.* Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. **Nature medicine**, v. 25, n. 8, p. 1213-1217, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0496-1>

Organização Mundial Da Saúde- OMS. **Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde**. São Paulo: Edusp Editora da Universidade de São Paulo, 2015.

OROFINO, D.H.G *et al.* Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus-a cross sectional study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. e0006362, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006362>

PAIXAO, E. S. *et al.* Mortality from Congenital Zika Syndrome-Nationwide Cohort Study in Brazil. **New England Journal of medicine**, v. 386, n. 8, p. 757-767, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101195>

Pan Health Organization- OPAS. **Epidemiological Alert - Zika virus infection**. 2015

Pan Health Organization- OPAS. **Epidemiological Alert. neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the America**. 2015.

PEÇANHA, P. M. *et al.* Neurodevelopment of children exposed intra-uterus by Zika virus: A case series. **PloS one**, v. 15, n. 2, p. e0229434, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229434>

PETRIBU, N.C.D.L *et al.* Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. **BMJ**, v. 359, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4188>

POLEN, K. D. *et al.* Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for men with possible Zika virus exposure-United States, August 2018. **Morbidity and mortality weekly report**, v. 67, n. 31, p. 868-871, 2018. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6731e2>

POOL, K-L. *et al.* Association between neonatal neuroimaging and clinical outcomes in Zika-exposed infants from Rio de Janeiro, Brazil. **JAMA Network Ppen**, v. 2, n. 7, p. e198124-e198124, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8124>

RASMUSSEN, S. A. *et al.* Zika virus and birth defects-reviewing the evidence for causality. **New England Journal of medicine**, v. 374, n. 20, p. 1981-1987, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1604338>

REZENDE, A.C.C. **Exposição gestacional ao vírus zika e repercussões para os neonatos: um estudo retrospectivo em Belo Horizonte**. Dissertação (Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical) - Universidade Federal de Minas Gerais, 2020.

RICE, M. E. *et al.* Vital signs: Zika-associated birth defects and neurodevelopmental abnormalities possibly associated with congenital Zika virus infection-US territories and freely associated states, 2018. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, n. 31, p. 858, 2018. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6731e1>

ROSA, B.C.D.S. *et al.* Speech-language disorders in children with congenital Zika virus syndrome: A systematic review. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 138, p. 110309, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110309>

RUSSELL, K. *et al.* Update: interim guidance for the evaluation and management of infants with possible congenital Zika virus infection-United States, August 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 33, p. 870-878, 2016.

RUSSELL, K. *et al.* Update: interim guidance for the evaluation and management of infants with possible congenital Zika virus infection-United States, August 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 33, p. 870-878, 2016.

SANTOS, E. M.D.S *et al.* Programas de intervenção precoce em crianças com síndrome congênita do zika vírus: Revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e54610616155-e54610616155, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i6.16155>

SATTERFIELD-NASH, A. *et al.* Health and development at age 19-24 months of 19 children who were born with microcephaly and laboratory evidence of congenital Zika virus infection during the 2015 Zika virus outbreak-Brazil, 2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 49, p. 1347, 2017. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6649a2>

SILVA, P. F. S. D. *et al.* Pediatric neurodevelopment by prenatal Zika virus exposure: A cross-sectional study of the Microcephaly Epidemic Research Group Cohort. **BMC pediatrics**, v. 20, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02331-2>

SILVA, P. F. S.D *et al.* Neurodevelopment in Children Exposed to Zika Virus: What Are the Consequences for Children Who Do Not Present with Microcephaly at Birth? **Viruses**, v. 13, n. 8, p. 1427, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13081427>

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO- SINAN-NET/TB. Secretaria de Municipal de Saúde de Belo Horizonte. **Gerência de Epidemiologia**. 2022. Disponível em: <http://www.portalsinan.saude.gov.br/sinan-net>. Acesso em: 22 de julho de 2022.

SOUZA, J. M. D; VERÍSSIMO, M. D. L.O.R. Desenvolvimento infantil: análise de um novo conceito. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 23, p. 1097-1104, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0462.2654>

TECKLIN, J.S. **Fisioterapia Pediátrica**. 4ª ed. São Paulo: Manole, 2019.

THE LANCET. **Advancing Early Childhood Development: from Science to Scale**. 2016. Disponível em: [https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb-assets/Lancet/stories/series/ecd/Lancet\\_ECD\\_Executive\\_Summary-1507044811487.pdf](https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb-assets/Lancet/stories/series/ecd/Lancet_ECD_Executive_Summary-1507044811487.pdf) Acesso em 08 de maio de 2020.

VAN DER LINDEN, V. *et al.* Description of 13 infants born during October 2015 January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth-Brazil. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 47, p. 1343-1348, 2016. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6547e2>

VENTURA, C. V. *et al.* Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection. **JAMA Ophthalmology**, v. 134, n. 8, p. 912-918, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.1784>

VENTURA, P. A. *et al.* Early gross motor development among brazilian children with microcephaly born right after Zika Virus Infection outbreak. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 41, n. 2, p. 134-140, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000722>

VICTORA, C. G. *et al.* Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers?. **The Lancet**, v. 387, n. 10019, p. 621-624, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00273-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00273-7)

WALDORF, K. M. A. *et al.* Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain. **Nature medicine**, v. 24, n. 3, p. 368-374, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4485>

WALKER, C. L. *et al.* Zika virus and the nonmicrocephalic fetus: why we should still worry. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 220, n. 1, p. 45-56, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.035>

WHEELER, A. C. *et al.* Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. e0201495, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201495>

WILDER-SMITH, A. *et al.* Understanding the relation between Zika virus infection during pregnancy and adverse fetal, infant and child outcomes: a protocol for a systematic review and individual participant data meta-analysis of longitudinal studies of pregnant women and their infants and children. **BMJ Open**, v. 9, n. 6, p. e026092, 2019.

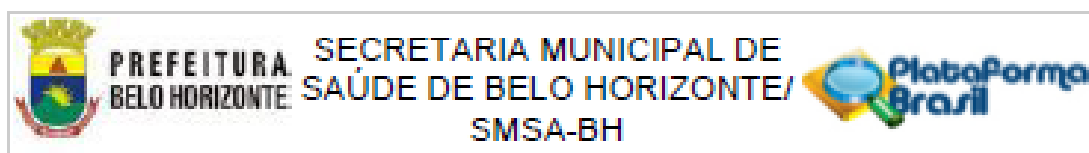
World Health Organization- WHO. **Zika epidemiology update**. 2022. Disponível em: < [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/zika/zika-epidemiology-update\\_february-2022\\_clean-version.pdf?sfvrsn=c4cec7b7\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/zika/zika-epidemiology-update_february-2022_clean-version.pdf?sfvrsn=c4cec7b7_1&download=true) >. Acesso em: 02 de março de 2022.

World Health Organization- WHO. **Zika situation report (5 May 2016)**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/5-may-2016/en/>>. Acesso em 25 de agosto de 2021.

ZANLUCA, C. *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, p. 569-572, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760150192>

## ANEXOS

### ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de ética e pesquisa da Secretaria Municipal de Belo Horizonte



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** História natural da infecção congênita por Zika vírus: Estudo de coorte retrospectivo dos conceitos de gestantes infectadas na Cidade de Belo Horizonte

**Pesquisador:** MAURO MARTINS TEIXEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 66147317.5.3001.5140

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO  
Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.155.825

#### Apresentação do Projeto:

Recentemente, foram publicados importantes dados que apontam forte associação entre as infecções causadas pelo Zika vírus em gestantes e a ocorrência de alterações/mal-formações congênitas do Sistema Nervoso Central (SNC) de seus bebês. No Brasil, até 11 de junho de 2016, foram notificados 7.936 casos de microcefalia, com 3.047 casos permanecendo em investigação e 1.581 casos confirmados de microcefalia e/ou alteração

do SNC sugestivos de infecção congênita (BRASIL, 2016b), sendo atribuídos a infecção por Zika por critérios clínicos e de imagem, de acordo com a definição epidemiológica do Ministério da Saúde. Entretanto, apenas uma minoria dos casos foram estudados gerando resultados epidemiológicos subestimados. Esses dados demonstram claramente a necessidade de investigação da real ocorrência da doença (infecções pelo Zika vírus) e de sua associação com diversas manifestações clínicas, principalmente aquelas associadas ao SNC.

Apesar do grande número de estudos em curto período de tempo sobre a epidemia de Zika vírus no Brasil, muitas questões ainda permanecem em aberto. Nosso grupo, em revisão recente, levantou os seguintes questionamentos em relação ao Zika vírus [27].

- Quais são os mecanismos responsáveis pela lesão neuronal induzida pelo Zika vírus?

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3ª andar/sala 02  
Bairro: Padre Eustáquio CEP: 30.720-000  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3277-5309

E-mail: [ceop@pbh.gov.br](mailto:ceop@pbh.gov.br)



## ANEXO B - Parecer consubstanciado do Comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** História natural da Infecção congênita por Zika vírus: Estudo de coorte retrospectivo dos conceitos de gestantes infectadas na Cidade de Belo Horizonte

**Pesquisador:** MAURO MARTINS TEIXEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 66147317.5.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO  
Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.109.268

#### Apresentação do Projeto:

Traza-se de estudo de coorte retrospectivo, com análise dos dados clínicos (prontuários no Sistema SISREDE e/ou prontuários físicos), a serem coletados a partir dos dados de gestantes com resultado de PCR para Zika positivo, do período de dezembro 2015 ao final da epidemia de 2016 (maio), quando foram descritos os primeiros casos de Infecção pelo Zika vírus no estado de Minas Gerais. A amostra é de conveniência. O critério de inclusão para busca de dados inclui gestantes com história de exantema durante a gestação e que tenham confirmação do diagnóstico de Zika vírus por meio de reação em cadeia de polimerase em sangue ou urina.

Os dados referentes às gestantes serão informados pela Coordenação da Atenção à Mulher/ Gerência de Assistência, após notificação pelo CIEVS. Esse projeto também prevê o estudo dos dados clínicos de prontuários dos bebês nascidos de mães com diagnóstico confirmado para o Zika vírus durante a gestação e acompanhados pela rede única de saúde de BH. Os pesquisadores irão avaliar os seguintes dados coletados nos prontuários médicos (papeletas) e de informações adicionais advindas dos profissionais de saúde responsáveis: data da apresentação clínica de infecção materna; Idade da gestante; período de gestação; ocorrência de exantema e outros

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@cepq.ufmg.br