

**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS COM E SEM
EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA AO VÍRUS ZIKA ASSINTOMÁTICAS AO
NASCIMENTO**

JOSÉ AUGUSTO ALVES DE BRITTO

Rio de Janeiro

Dezembro 2022

CIP - Catalogação na Publicação

de Britto, José Augusto Alves .

AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS COM E SEM EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA AO VÍRUS ZIKA ASSINTOMÁTICAS AO NASCIMENTO / José Augusto Alves de Britto. - Rio de Janeiro, 2022.
107 f.

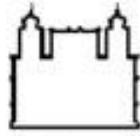
Tese (Doutorado Acadêmico em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2022.

Orientadora: Maria Elizabeth Lopes Moreira.

Co-orientador: Saint Clair Gomes Júnior.

Bibliografia: f. 52-62

1. Zika vírus . 2. Desenvolvimento infantil. 3. Atraso do desenvolvimento.
4. Exposição intrauterina. 5. Escalas Bayley. I. Título.



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

**AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS COM E SEM
EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA AO VÍRUS ZIKA ASSINTOMÁTICAS AO
NASCIMENTO**

JOSÉ AUGUSTO ALVES DE BRITTO

Tese apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira IFF/ Fiocruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^a Dra. Maria Elizabeth Lopes Moreira

Coorientador: Prof. Dr. Saint Clair Gomes Junior

Rio de Janeiro

Dezembro 2022

Bendito o nome de Deus, de século em século.
Pertencem a Ele sabedoria e força.
Ele alterna os períodos e tempos, depõe os reis e os entroniza.
Concede sabedoria aos sábios e ciência aos prudentes.
Ele revela o profundo e o oculto, conhece o que está nas trevas
e a luz habita com Ele.
A ti, Deus de meus pais, louvo e exalto por dar-me sabedoria e
força.

Daniel (2.20,23)

AGRADECIMENTOS

Essas são minhas primeiras palavras de agradecimento. A Deus e meus pais por serem meu princípio em tudo. A meus irmãos pela força, mesmo à distância.

Às mães e crianças vitimizadas por esta tragédia mundial que atingiu tão gravemente o Brasil e que ainda se permitem serem estudadas em nome da ciência que salva.

Aos profissionais da saúde do Instituto Fernandes Figueira que seguem nas pesquisas buscando o entendimento desta doença tão negligenciada mesmo após o clamor da epidemia.

A Maria Elisabeth Lopes Moreira, orientadora que me permitiu a oportunidade de estudar consigo essas crianças tão especiais.

A Saint Clair Gomes Júnior, coorientador que com leveza e precisão ajudou a construir esse trabalho.

A Maria Conceição Borges Lopes, companheira de construção, braço direito e esquerdo nesta pesquisa.

A Dalva Baker Méio e Jocilene Malacarne por suas fundamentais orientações quando na minha banca de qualificação.

A Roozemerie Pereira Costa, psicóloga, incansável na aplicação do teste nas crianças e que sempre se comprometia na busca de apoio para aquelas com maus resultados.

A Carlos Eduardo Vidal da Silva, Paloma Glauca Brandão e Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral que apoiaram a parte executora da pesquisa com organização e carinho junto às crianças.

A Lilian Cagliari, companheira do período de gestão concomitante ao doutorado e que sem seu apoio não venceria os tempos exigidos.

Ao Comitê de Ética e Pesquisa do IFF na figura de Toni Marcos Batista Souza Ramos

A Sandra Lisboa, colega graças a quem pude apresentar-me à qualificação pelo honroso convite de participar de suas publicações.

A Valcler Rangel Fernandes, médico sanitaria com quem tive o privilégio de trabalhar na Rede Dengue, Zika e Chikungunya desde o início da epidemia do vírus Zika e que dizia “Fazer pesquisa não pode ser coisa de outro mundo”.

Aos queridos colegas de sala de aula com os quais convivi nos atribulados bastidores da construção de uma tese.

Aos queridos professores que nos capacitaram com seus saberes e compartilhamento de seus conhecimentos que me fizeram aprender e crescer.

RESUMO

Introdução: a exposição intrauterina ao vírus Zika (ZIKV) pode causar atrasos no neurodesenvolvimento das crianças nascidas com ou sem sintomas da Síndrome Congênita da Zika. Entretanto poucos estudos têm comparado o neurodesenvolvimento entre as crianças com exposição intrauterina ao ZIKV nascidas aparentemente assintomáticas e crianças sem exposição. **Objetivo:** avaliar o efeito da exposição intrauterina ao ZIKV sobre o neurodesenvolvimento de crianças assintomáticas. **Método:** estudo transversal aninhado numa coorte prospectiva em andamento (coorte Rio de Janeiro) de crianças nascidas durante a epidemia de Zika no Brasil que avaliou e comparou o escore composto de crianças expostas e não expostas ao ZIKV testadas pela Escala Bayley de desenvolvimento de lactentes e pré-escolares - terceira edição-Bayley III. **Resultados:** foram avaliadas 143 crianças de 11 a 39 meses de idade incluindo 65 com exposição ao ZIKV e 72 sem exposição. Sessenta crianças (42%) apresentaram alteração do desenvolvimento em pelo menos um domínio, porém em relação aos controles não expostos, as crianças com exposição ao ZIKV não apresentaram diferenças significativas no resultado da avaliação nos domínios cognitivo, linguagem e motor. Nesse estudo o atraso mais frequente encontrado em ambos os grupos foi na linguagem (28%). **Conclusão:** esses achados combinados com o fato que as crianças nascidas durante a epidemia ainda estão na idade pré-escolar reforçam a importância de se seguir acompanhando seu neurodesenvolvimento até a idade escolar uma vez que ainda não se tem conhecimento bastante sobre manifestações de atrasos tardios que podem não ser evidenciados nos primeiros anos de vida.

Palavras-chave: Zika vírus, Desenvolvimento infantil, Atraso do desenvolvimento, Exposição intrauterina, Escalas Bayley

ABSTRACT

Background: Intrauterine exposure to Zika virus (ZIKV) has been hypothesized to cause neurodevelopmental delays among children born with and without apparent symptoms for Congenital Zika Syndrome. However, few studies have compared neurodevelopment between the intrauterine ZIKV-exposed but apparently asymptomatic children and ZIKV-unexposed children. **Objective:** To assess the effect of intrauterine exposure to ZIKV on neurodevelopment of asymptomatic children. **Method:** A cross-sectional study including children followed-up as a part of an ongoing prospective cohort (Rio de Janeiro cohort) born during the ZIKV epidemic in Brazil that evaluated and compared the composite score results of exposed and no-exposed children tested by the Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd edition-Bayley III. **Results:** 143 children aged 11 to 39 months were evaluated including 65 with intrauterine exposure to ZIKV and 72 controls no exposed. Sixty children (42%) were delayed in at least one developmental domain but regarding to the controls the children with intrauterine exposure to ZIKV did not present significant differences in the result of the evaluation in the assessment of cognitive, language and motor domains. In this study, the most frequent delay in both groups was in language (28%). **Conclusion:** These findings combined with the knowledge that children born during the epidemic are still at preschool age reinforce the importance of continued follow-up at the school ages since there is still not enough knowledge about late onset manifestations that are not noticeable in the first years of life.

Keywords: Zika virus, Child development, Developmental delay, Intrauterine exposure, Bayley Scales

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDIPI	Programa de Atenção Integrada a Doenças Prevalentes na Infância
BSD I	Bayley Scales of Developing - First Edition
BSD II	Bayley Scales of Developing - Second Edition
BSD III	Bayley Scales of Developing - Third Edition
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMV	Citomegalovírus
Covid 19	Coronavírus 19
DP	Desvio Padrão
EC	Escore Composto
EE	Escore Escalonado
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (do inglês Antibody Capture Enzyme-Linked Immuno Sorbet Assay)
ESPII	Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
H1N1	H: Hemoglobina e N: Neuraminidase. 1: ordem das proteínas
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
MI	Mililitros
MS	Ministério da Saúde
NS1	Proteína não estruturante 1
OMS	Organização Mundial da Saúde

OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RNA	Ácido Ribonucleico
SCZ	Síndrome Congênita da Zika
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TORCHS	Toxoplasmose, Outras infecções, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes e Sífilis
TORZICH	Toxoplasmose, Outras infecções, Rubéola, Zika, Citomegalovírus e Herpes
UNICEF	Fundo Internacional de Emergência das Nações Unidas para a Infância
WHO	World Health Organization
ZIKV	Vírus Zika

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo	42
Figura 2 - Distribuição da mediana e intervalos interquartis do escore composto.....	46

LISTA DE QUADRO

Quadro 1- Regressão linear multivariada para os escores compostos dos domínios cognitivo, linguagem e motor pela escala Bayley III	44
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Sociodemográficas de 143 crianças expostas.....	43
Tabela 2 - Neurodesenvolvimento de crianças expostas e não expostas ao vírus Zika pelo escore composto de cada domínio avaliadas pela Bayley III.....	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	JUSTIFICATIVA.....	18
3	OBJETIVOS.....	20
3.1	GERAL.....	20
3.2	ESPECÍFICOS	20
4	REFERENCIAL TEÓRICO	20
4.1	VÍRUS ZIKA: UMA NOVA INFECÇÃO CONGÊNITA E DE POSSÍVEL TRANSMISSÃO SEXUAL	20
4.2	VÍRUS ZIKA: O CÉREBRO E A MICROCEFALIA.....	23
4.3	NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL	25
4.3.1	Desenvolvimento infantil	25
4.3.2	Áreas do desenvolvimento infantil.....	26
4.3.3	Neuroplasticidade cerebral.....	27
4.3.4	A importância dos 1000 dias para o desenvolvimento da criança.....	28
4.3.5	A importância dos fatores socioeconômicos e familiares para o desenvolvimento infantil.....	29
4.3.6	O impacto das epidemias para o desenvolvimento infantil.....	30
4.4	INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO – ESCALA BAYLEY III.....	33
5	HIPÓTESE	37
6	METODOLOGIA.....	37
6.1	DESENHO, LOCAL E PARTICIPANTES DO ESTUDO	37
6.2	ELEGIBILIDADE.....	38
6.3	EXPOSIÇÃO E NÃO EXPOSIÇÃO	38
6.4	DESFECHO.....	39
6.5	VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS.....	39
6.6	AVALIAÇÃO DA CRIANÇA.....	40
6.6.1	Avaliação Antropométrica	40
6.6.2	Avaliação do Neurodesenvolvimento	40
7	QUESTÕES ÉTICAS.....	40
8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
9	RESULTADOS.....	41
10	DISCUSSÃO	47

11	CONCLUSÃO	51
12	REFERÊNCIAS.....	52
13	Anexo I - Ficha de coleta e dados.....	62
14	Anexo II - Parecer consubstanciado do CEP.....	65
15	Anexo III -Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE).....	70
16	Anexo IV - Artigo 1.....	75
	Desenvolvimento de crianças nascidas durante a epidemia do vírus Zika no Brasil: uma geração em risco?.....	75
17	Anexo V – Artigo 2.....	90
	Uso da escala Bayley III na avaliação do desenvolvimento de lactentes e pré-escolares brasileiros: uma revisão sistemática.....	90

1 INTRODUÇÃO

Localizada em Uganda, país do leste africano, a floresta de Zika (no idioma local, floresta densa) é pouco conhecida no próprio país. Seu principal atrativo turístico é ser uma excelente área para observação de pássaros. Pois foi exatamente nesta floresta, há 75 anos atrás (1947/2022), que durante pesquisas sobre a febre amarela, isolou-se ao acaso, em macacos Rhesus, um vírus que seria então batizado como Vírus Zika (ZIKV). Àquela época não se considerava que pudesse infectar seres humanos. Transmitido pelo mosquito **Aedes aegypti formosus**, curiosamente não transmitia doença à população pois não tinha distribuição urbana e, limitado à floresta, alimentava-se do sangue de animais silvestres.

Os primeiros casos descritos em seres humanos ocorreram na Nigéria, em 1954, durante uma epidemia de febre amarela (MACNAMARA, 1954). Por muito tempo o ZIKV foi considerado endêmico no leste e oeste da África, constituindo a chamada linhagem africana, porém, em 1966 houve evidência sorológica dele em humanos no continente asiático, estabelecendo-se então a linhagem asiática (BALM et al., 2012). Assim, silente por cerca de 60 anos (1947/2007), o ZIKV surpreenderia a todos que o consideravam como um vírus de pouca expressão clínica, ao acarretar uma grande epidemia nas Ilhas Yap, Micronésia, em 2007 (DUFFY et al., 2009). A partir dali deu-se a dispersão gradativa da cepa asiática que entre 2013-2014 causaria a grande epidemia da Polinésia Francesa (CAO-LARMEAU et al., 2014).

Para sua penetração no Brasil existem duas teorias. O vírus teria sido introduzido a partir de eventos esportivos de canoagem com participação de polinésios em 2014 (MUSSO, 2015) ou durante a grande imigração de haitianos para as Américas ocorrida após o terremoto de 2010 (LEDNICK et al., 2016). O sorotipo identificado neles era o mesmo da Polinésia Francesa, o que coloca o Haiti como um possível ponto de entrada do ZIKV nas Américas.

Em 2015, o Brasil que vivia a impensável situação de duas epidemias concomitantes de dengue e chikungunya, foi surpreendido pela introdução de mais um arbovírus, o ZIKV, conformando-se em 2016 uma tríplice epidemia (SANTOS et al., 2016). O quadro clínico da infecção pelo ZIKV foi descrito pela primeira vez na Bahia (CAMPOS et al., 2015) como uma doença exantemática febril que se confundia com a dengue. Apesar de sua pequena expressão clínica, a ocorrência

era altíssima e logo se diferenciaria como uma infecção cujo agente etiológico era o ZIKV. Nesse mesmo ano confirmaram-se os primeiros casos de transmissão autóctone no país (ZANLUCA et al., 2015).

O espanto maior veio adiante com a ocorrência de um efeito teratogênico até então nunca descrito na literatura: o aumento no número de recém-nascidos com microcefalia grave, filhos de mulheres possivelmente infectadas pelo ZIKV durante a gestação (MELO et.al, 2016). Ante esta ameaça, o Brasil declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em novembro de 2015 (BVSMS, 2015). Quase imediatamente, em fevereiro de 2016, um comité de emergência da ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) declarava Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (WHO Emergency Committe Zika 2015), avalizando a hipótese dos pesquisadores brasileiros que atribuíam a causalidade da microcefalia à infecção intrauterina pelo ZIKV durante a gravidez (BRASIL et al.,2016; Cauchemez et al, 2016)

Seguindo a OMS, o Center For Disease Control And Prevention (CDC) quase simultaneamente também reconheceu esta causalidade (MARON,2016) e à microcefalia se juntaria um conjunto de sinais e sintomas que adiante seriam agrupados e mais bem descritos como a Síndrome Congênita da Zika (MELO et al.,2016).

O Brasil foi o país mais afetado pelo ZIKV nas Américas (ATIF et al.,2016) e o pior desfecho desta pandemia está na herança acumulada de 3474 crianças nascidas com a Síndrome Congênita da Zika (SCZ) computadas pelo MINISTÉRIO DA SAÚDE no balanço dos primeiros quatro anos de 2015 a 2019 (BVSMS 2020)

A grande produção científica publicada desde o início da pandemia trouxe algumas certezas sobre o comportamento do ZIKV. Hoje se tem claro que ele causa uma infecção congênita, que pode ser transmitida sexualmente (NICASTRI et al., 2016; MOREIRA et al., 2017) e que tem um neurotropismo muito agressivo, fato este incomum entre as arboviroses como a dengue e a chikungunya. A SCZ é um exemplo irrefutável disso e hoje tem seu quadro clínico consistentemente descrito.

No entanto ainda persistem dúvidas sobre o desenvolvimento de crianças que sofreram exposição intrauterina ao ZIKV, mas que nasceram assintomáticas, sem microcefalia ou outros sinais clínicos relacionáveis à doença. Não se tem certeza se o desenvolvimento dessas crianças será normal ou se poderão, como nas doenças

do grupo TORCHS, apresentar manifestações tardias de alterações no neurodesenvolvimento.

Sabe-se também que as grandes epidemias de doenças emergentes como do Ebola, da Zika e mais recentemente do Covid 19, podem funcionar com um agente estressor ambiental, social e individual que podem comprometer a saúde do binômio mãe/filho com repercussão negativa sobre o desenvolvimento das crianças (TUCCI et al., 2017). Essa particularidade é tão importante que à época havia a recomendação de se acompanhar com bastante atenção o neurodesenvolvimento de toda geração de crianças nascidas durante a epidemia, independentemente de história de infecção pelo ZIKV durante a gravidez (SOCIAIS RZ,2019). Assim, fazem-se oportunos estudos que preencham essas lacunas.

2 JUSTIFICATIVA

Durante a epidemia pelo ZIKV, a reação global ante a possibilidade de associação da microcefalia com a infecção intrauterina foi um grito de surpresa que desencadeou uma reação para que se estudasse, descrevesse e confirmasse o novo achado clínico e sua real causalidade. O método principalmente sugerido foi de coortes prospectivas nos locais onde a circulação do vírus estivesse aumentada e que seus componentes fossem estudados pela exposição a partir de gestantes que tivessem algum tipo de doença exantemática viral.

A partir do final de 2015 do ano de 2016 o Instituto Nacional da Mulher, Criança e Adolescente-Fernandes Figueira - IFF foi pioneiro nesses estudos com a criação de uma coorte que acolhia gestantes com infecção pelo ZIKV e acompanhava seus filhos. A natureza longitudinal dessa coorte (coorte Rio de Janeiro) tem permitido um acompanhamento único do neurodesenvolvimento dessas crianças, desde o período antenatal até a idade escolar. Está entre os estudos mais longos de acompanhamento do neurodesenvolvimento de crianças com exposição intrauterina ao ZIKV até então descritos.

No contexto da epidemia o foco imediato estava em se confirmar a causalidade, descrever e analisar o potencial lesivo do vírus sobre o sistema nervoso central das crianças nascidas com malformações. Paralelamente estudava-se uma população de crianças que, apesar de terem sido expostas ao vírus, nasceram sem microcefalia e aparentemente assintomáticas.

No seguimento dos dois primeiros anos de vida dessas crianças, muitos estudos brasileiros que focaram no risco e no espectro de comprometimentos do neurodesenvolvimento e que avaliaram esse desenvolvimento por instrumentos fidedignos, descreveram atrasos de linguagem (MOREIRA et al., 2018; NIELSEN-SAINES et al., 2019; FAIÇAL et al., 2019) e cognitivo (SILVA et al., 2021; AGUILAR et al., 2021).

Por outro lado, os pesquisadores reconheceram limitações para seus resultados. A primeira foi de trabalhar com populações onde nem sempre se podia ter o diagnóstico da infecção confirmado pelo método RT-PCR nas gestantes e a outra foi a dificuldade de se formar grupos de crianças não expostas para que se pudesse fazer uma avaliação comparativa do neurodesenvolvimento entre elas e, comprovar ou não, a relação de exposição intrauterina e atraso no neurodesenvolvimento.

Considerando-se que o acometimento neurológico é uma característica importantíssima na infecção pelo ZIKV, clara na Síndrome Congênita da Zika, mas não tão assertiva entre as crianças expostas na vida intrauterina nascidas assintomáticas, são necessários estudos continuados do neurodesenvolvimento desta população. O diagnóstico e a confirmação desta relação com alterações no desenvolvimento terão valor para a saúde integral da criança e poderá também reduzir o impacto dos efeitos negativos dessa história de riscos que é ter nascido durante a epidemia com exposição na gravidez ao ZIKV e sobre a qual ainda há muito por saber.

São vários os instrumentos que avaliam os domínios cognitivo, de linguagem e motor do desenvolvimento infantil, porém poucos são validados para as crianças brasileiras. Dentre eles destaca-se a Escala Bayley III de Desenvolvimento de Lactentes e Pré-escolares, terceira edição-Bayley III (BAYLEY, 2006). Ela vem sendo usada no Brasil desde 2010 (CRUZ, 2018) com muitas publicações principalmente a partir de 2016 quando foi ampla a sua aplicação em estudos do neurodesenvolvimento de crianças relacionados ao ZIKV. Este instrumento foi validado para as crianças brasileiras (MADASCHI et al., 2016) e hoje é considerado padrão-ouro das escalas de avaliação do desenvolvimento infantil.

Assim, ao se analisar e comparar os resultados da avaliação do neurodesenvolvimento de crianças com e sem exposição intrauterina ao ZIKV com instrumentos adequados às crianças brasileiras, tem-se a oportunidade de gerar

conhecimentos a respeito do seu desenvolvimento e identificar precocemente alterações que possam ser corrigidas ou minimizadas no desenvolvimento integral da criança.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar o neurodesenvolvimento de lactentes e pré-escolares de 11 a 39 meses de idade com exposição e sem exposição intrauterina ao vírus Zika durante a gravidez.

3.2 ESPECÍFICOS

Avaliar três áreas fundamentais do neurodesenvolvimento infantil: cognitiva, de linguagem e motora, em crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika nascidas sem microcefalia e assintomáticas.

Comparar o neurodesenvolvimento de crianças expostas assintomáticas com crianças não expostas.

Identificar os fatores associados às variações no resultado da avaliação do neurodesenvolvimento entre os dois grupos.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 VÍRUS ZIKA: UMA NOVA INFECÇÃO CONGÊNITA E DE POSSÍVEL TRANSMISSÃO SEXUAL

Admite-se hoje, sem mais dúvidas, que o ZIKV causa infecção congênita no feto. A via mais frequente pela qual ele se torna infectado é a hematogênica transplacentária após infecção materna, existindo a possibilidade de transmissão sexual. A hipótese de infecção transplacentária congênita foi confirmada pelo

isolamento do vírus no líquido amniótico (CALVET et al.,2016), tecidos placentários (NORONHA et al., 2016) e tecido cerebral de recém-nascido com microcefalia (MARTINES et al., 2015).

Como em toda infecção congênita, a época do acometimento fetal é crucial para o desfecho clínico. A infecção é muito mais grave quando a barreira placentária protetora é rompida no primeiro semestre da gravidez. Nesta situação passa a ser maior a probabilidade de morte do embrião ou de infecção sintomática no feto ao nascimento. Quanto mais próximo ao termo da gestação ocorrer a infecção, maior a probabilidade de uma infecção inaparente ou latente. Esse é o comportamento clássico das infecções congênitas do grupo TORCHS.

A maioria dos recém-nascidos portadores dessas infecções são assintomáticos ao nascimento, podendo apresentar lesões e manifestações clínicas tardias. Segundo Mussi-Pinhata et al., (1999), das infecções pelo citomegalovírus (CMV), 95% dos recém-nascidos nascem assintomáticos, 65 % na rubéola e 87% na toxoplasmose. Dentre as possíveis manifestações clínicas tardias estão lesões principalmente do sistema nervoso central que podem comprometer o desenvolvimento integral da criança. Com relação ao ZIKV também está comprovado que as manifestações clínicas mais graves ocorrem se o acometimento se der no primeiro trimestre (Pool et al., 2019) e que as crianças podem nascer assintomáticas se o acometimento ocorrer mais tardiamente (ANDRADE et al.,2021)

Honein et al., (2017), em um estudo de coorte com 442 mulheres nos Estados Unidos demonstrou que as gestantes acometidas no primeiro trimestre ou no período periconcepção (trinta dias antes da data da última menstruação) tiveram filhos com microcefalia. Já mulheres acometidas após o primeiro trimestre, apesar de não terem filhos com microcefalia, tiveram com outras anormalidades no SNC, coincidindo com os achados de Nielsen-Saines et al., (2019). Por sua vez, Lopes et al., (2018), comprovou que a maior parte das crianças cujas mães testaram positivo para o ZIKV durante a gravidez e que nasceram assintomáticas não apresentavam alteração no desenvolvimento aos 24 meses de idade.

Essas características da infecção pelo ZIKV levantaram à época, a possibilidade de incorporá-la ao acrônimo TORCH (Toxoplasmose, Outras infecções, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes) criado por Nahmias et al., (1971), que se descreveria então como TORZICH (TAHOTNÁ et al., 2018), o que não aconteceu.

A transmissão sexual foi estudada por Coelho et al (2016), no Rio de Janeiro, onde observou-se que mulheres em idade sexual ativa tinham maior probabilidade de adquirir a doença do que homens na mesma faixa etária (ocorrência não verificada nos outros grupos etários). Considerando-se que até 80% da população pode ter infecção de forma assintomática (HABY et al., 2018), no período de 2015 a 2017 possivelmente teve-se um número muito grande de crianças nascidas de mulheres assintomáticas na gravidez, com sorologia positiva ignorada para o ZIKV e com grande possibilidade de ter sido contraída sexualmente. Isso é muito importante pois essas crianças podem hoje estar apresentando problemas no neurodesenvolvimento de etiologia não esclarecida onde não se pensou em infecção pelo ZIKV.

Adicionalmente sobre a possibilidade de transmissão sexual, estudos comprovaram a transmissão mulher-homem (DAVIDSON et al., 2016) e homem-mulher (LIESEL et al., 2019; TURMEL et al., 2016) sendo esta última a mais frequente (COELHO et al., 2016).

Em síntese, a transmissão sexual foi documentada, mas não se conheceu o verdadeiro impacto durante a epidemia devido à dificuldade de se determinar sua ocorrência nos países onde se tinha a transmissão vertical. Assim, essa via de transmissão tem maior importância e maior potencial de investigação entre países onde a infecção pelo ZIKV não seja endêmica como no Brasil.

Com relação à clínica das mulheres acometidas pelo ZIKV na gravidez, não há relatos que tenham uma gestação diferente daquelas não acometidas embora não se tenha certeza sobre o verdadeiro alcance da infecção sobre a saúde da gestante.

Corroborando a infecção congênita, foi comprovado que a replicação do ZIKV no cérebro de lactentes continuava após o nascimento (BHATNAGAR et al., 2017) podendo haver uma desaceleração no crescimento do cérebro alguns meses após o nascimento em crianças inicialmente normocefálicas (VAN DER LINDEN et al., 2016). Adicionalmente, na Polinésia Francesa houve relato de crianças adquirindo o ZIKV no momento de nascimento (HAGMAN et al., 2017). Do descrito, configura-se então que a infecção durante a gravidez pelo ZIKV é uma infecção congênita com potencial para ser sexualmente transmissível.

4.2 VÍRUS ZIKA: O CÉREBRO E A MICROCEFALIA

De 2000 a 2014 foram registrados no Brasil 2.464 casos de microcefalia com média anual de 164 casos. No entanto, a partir de outubro de 2015 observou-se um inesperado aumento no número de casos, com média nove vezes maior em relação à média anterior (MARINHO et al., 2016). Esse aumento foi atribuído a provável exposição intrauterina ao ZIKV (OLIVEIRA et al., 2016) e esta ocorrência foi de tal forma impactante que a OMS declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (WHO- Emergency Committe Zika 2016) medida adotada até então somente para o H1N1, Poliomielite, Ebola, SARS COVID 2 e mais recentemente para Monkey Pox (varíola do macaco).

A preocupação mundial com o impacto do ZIKV sobre o desenvolvimento cerebral das crianças despertou a comunidade científica para buscar seu entendimento. Por que um vírus que habitualmente desencadeava infecções leves e benignas, ao ser introduzido no país, apresentou esse efeito teratogênico sobre o cérebro das crianças brasileiras?

A microcefalia foi o marcador inicial do comprometimento do SNC. Inicialmente considerada como uma manifestação fenotípica patognomônica foi descrita pela primeira vez no estado da Paraíba (MELO et al., 2016a). Com o somatório de outros sinais e sintomas que foram se revelando, perdeu esse status e passou a compor o quadro descrito como SCZ (CHAN et al., 2016).

Em seu trabalho de revisão, Teixeira et al (2019), reforçaram que o espectro clínico está bem definido, que a criança pode apresentar a SCZ com ou sem microcefalia ao nascer pois o que definirá a síndrome é a presença de três lesões cerebrais: a calcificação intracraniana com o sinal de imunofluorescência e a aparência morfológica das calcificações que se assemelham a estruturas neuronais destruídas e que indicam uma possível localização do vírus em neurônios; a ventriculomegalia e o volume cerebral diminuído. Assim, a microcefalia é um dos sinais da SCZ e não o achado determinante dessa anomalia congênita onde as crianças podem apresentar alterações oculares, auditivas, motoras e neurológicas. A microcefalia seria apenas a ponta de um iceberg (MELO et al., 2016a).

Dentre as hipóteses aventadas para a relação do ZIKV com lesões cerebrais, incluindo a microcefalia, estava a mutação viral na cepa asiática circulante no Brasil. Ela teria se tornado mais agressiva e com um neurotropismo nunca observado entre

outras arboviroses como a dengue e o chikungunya, que não costumam estar relacionadas com teratogênese. Neste ponto há controvérsias, pois, para alguns pesquisadores a cepa africana do vírus, sim é mais agressiva. Isso se comprovaria em estudos com modelos de placenta imatura que eram destruídas pelo vírus durante o primeiro semestre da gestação. Neste caso o vírus impossibilitava a implantação do feto no útero. Esse neurotropismo tão agressivo poderia ser a explicação para não se ter casos de microcefalia na África (SHERIDAN et al., 2018).

Com relação às condições que levaram a essa mudança do comportamento viral, concretamente ainda se sabe pouco e nisso podem estar incluídos além dos fatores genéticos do vírus, as condições ambientais e as condições de imunidade das populações atingidas (BROGUEIRA et al., 2017).

O modo como o ZIKV atinge o cérebro foi demonstrado em estudos com modelo animal (ratos) e células humanas. O vírus pode infectar diretamente as células placentárias, lesando-as em sua estrutura (placentite crônica) permitindo a infecção fetal com invasão do cérebro em formação (MYSOREKAR et al., 2016). Um artigo de revisão de Wen et al., (2017), cita trabalhos onde foi observado que a transmissão vertical do vírus via placenta acomete e lesa preferencialmente as células neuronais progenitoras e as células da glia do cérebro em desenvolvimento, levando à morte dessas células e diminuição da sua proliferação.

Assim, a microcefalia é um transtorno do desenvolvimento neurológico caracterizado por uma redução importante do tamanho cerebral devido ao prejuízo dessa proliferação celular e destruição de células progenitoras o que acarreta uma gama de disfunções intelectuais, que explicam as lesões cerebrais incluindo a microcefalia e as calcificações típicas da virose.

Com esta alta virulência neurotrópica entende-se a gravidade dos acometimentos durante o período de neurogênese. No entanto, é importante lembrar que o potencial lesivo do ZIKV pode se estender por toda a gestação. É interessante observar que a infecção transplacentária pode permitir o prolongamento do período virêmico materno que pode ser tão longo quanto 70 dias após o parto (DRIGGERS et al., 2016).

A microcefalia é um trágico desfecho da epidemia. São milhares de crianças com esse estigma e atrasos graves no neurodesenvolvimento. Soma-se como agravante, o fato de serem então crianças com doença crônica, complexa e muitas vezes dependentes de tecnologia, crianças essas que são criadas num cenário

predominantemente de precariedade socioeconômica, com pais jovens, de baixa escolaridade, sem oportunidades de inserção social, em famílias numerosas e vivendo em bolsões de pobreza.

4.3 NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL

Para um perfeito entendimento dos impactos da infecção congênita pelo ZIKV sobre o neurodesenvolvimento é importante pontuar antes o que seja o desenvolvimento infantil, os domínios do desenvolvimento principalmente estudados na criança, o valor da neuroplasticidade cerebral ante um insulto, a oportunidade de intervenções preventivas e de tratamento que se tem nos primeiros 1000 dias de vida, o papel dos determinantes sociais de saúde como as condições socioeconômicas e familiares e o impacto da epidemia sobre o desenvolvimento infantil

4.3.1 Desenvolvimento infantil

O desenvolvimento costuma ser definido a partir do referencial da área que o estuda tendo, pois, diferentes conceituações. Ela pode ser a do pediatra, do neuropediatra, do psicólogo e assim por diante. O atraso do desenvolvimento é abordado tanto na literatura nacional como internacional sob diversos nomes, sem que haja uma padronização do termo e uso específico havendo, no entanto, uma certa tendência em organizar o termo na literatura internacional mais que na nacional (DORNELAS et al., 2015).

Independente disso, o que os conceitos têm em comum é que se trata de um processo individual contínuo, com uma universalização de determinadas aquisições que ocorrem dentro de um determinado tempo cronológico de vida, onde podem ocorrer certas variações (GODOY, 2006).

Brites (2018) o define de uma forma bastante ampliada e complementar a vários outros, que seria então: um conjunto de habilidades no qual a criança passa a interagir com o meio ambiente que a rodeia, de forma dinâmica e que será determinado pela idade, maturidade, estímulo presente no ambiente de convivência e fatores biológicos. O conjunto de competências inclui habilidades sensoriais (visão

e audição), manipulação, motricidade global, competências cognitivas verbais e não verbais, comunicação e linguagem, comportamentos, afetos e emoções.

Quando se discute o desenvolvimento infantil é importante, antes de tudo, que se conheça o desenvolvimento infantil típico de determinada população que poderá inclusive servir de base para a comparação com alterações e doenças relacionadas, bem como os indicadores de risco que possam aumentar a possibilidade de transtornos no desenvolvimento da criança (ILLINGWORTH, 2013).

4.3.2 Áreas do desenvolvimento infantil

Pode-se dividir o desenvolvimento infantil sinteticamente em três grandes áreas:

A) Desenvolvimento motor

Ele se divide em motor grosso e fino. O motor grosso se desenvolve no sentido craniocaudal. Assim, de sustentar a cabeça, o tronco, sentar-se, chega-se ao pôr-se de pé, caminhar, correr. O desenvolvimento motor também se faz numa sequência de movimentos que vão do geral/global para o fino/específico. A esta especialização dos movimentos chamamos lateralização cuja base neurológica é a localização especializada de determinadas funções em áreas específicas do cérebro. Assim desde alcançar objetos com as duas mãos chega-se ao movimento de pinça fina com uma só mão, por exemplo.

B) Desenvolvimento cognitivo

Segundo Godoy (2006), entende-se por cognição a forma como o cérebro humano percebe, aprende, recorda e pensa sobre toda informação captada pelos sentidos. Pode ser entendida como adaptação ao meio. É um processo pelo qual o ser humano interage com seus semelhantes e com o meio em que vive, sem perder sua identidade. O cognitivo verbal é independente da linguagem com competências que dependem do processo visual e espacial que por sua vez não é independente das habilidades motoras finas pois sua execução inclui a coordenação motora fina com o processamento visual-espacial. Mais adiante as tarefas cognitivas não verbais podem ou não incluir necessidades motoras finas elaboradas, sendo mais fácil sua

avaliação e apreciação em separado. O desenvolvimento cognitivo integral está ligado à relação satisfatória entre funcionalidades sensorial, perceptiva, motora, linguística, intelectual e psicológica.

C) Desenvolvimento da linguagem

No desenvolvimento da linguagem observa-se um processo mental altamente complexo da manifestação do pensamento e de caráter social (VALIATI, 2014). Na universalização da aquisição do desenvolvimento da linguagem ocorre um processo interessante que é a chamada defasagem da evolução onde a criança é capaz de entender muito mais do que aquilo que consegue expressar. O desenvolvimento que começa com a vocalização de vogais estende-se a frases, reconstrução verbal de acontecimentos e criação de histórias. Paralelamente a linguagem evolui nos seus vários componentes como articulação, fonologia, vocabulários.

4.3.3 Neuroplasticidade cerebral

Segundo Mustard et al., (2010), no desenvolvimento cerebral ocorrem momentos de proliferação, migração neuronal e formação de coleções neuronais seguidos de um processo de morte celular variável dentro das regiões neuronais. Essa perda celular ao contrário que se possa imaginar funciona como um ajuste quantitativo das conexões entre populações de neurônios e a eliminação de projetos aberrantes do sistema. A organização neuronal é refinada posteriormente por um evento regressivo conhecido como poda sináptica onde ocorre a eliminação seletiva de processos neuronais e sinapses cujos determinantes são semelhantes aos descritos para a morte celular.

Esse processo remete a um conceito importante para o neurodesenvolvimento infantil que é a neuroplasticidade ou plasticidade neuronal. Ela é a capacidade que o cérebro tem de se adaptar a mudanças, de ser maleável a ponto de compensar lesões ou traumas aos quais foi submetido. É um processo coordenado, dinâmico e contínuo que promove a remodelação dos mapas neurosinápticos a curto, médio e longo prazo, a fim de otimizar e/ou adaptar a função dos circuitos neuronais (DUFFY et al., 2006).

Seus efeitos são bastante evidentes em situações que podem alterar o padrão básico da organização cerebral, mostrando a capacidade do cérebro imaturo se adaptar aos efeitos de algum insulto. Assim, aqueles efeitos regressivos já descritos podem ser modificados quando o cérebro sofre alguma injúria e as sinapses que seriam eliminadas, nestes casos não o são. Ao contrário, seriam retidas para preservar funções neurológicas. Dentro das possibilidades neuroplásticas, um cérebro lesionado é capaz de desenvolver novas projeções enquanto tiver capacidade de executar eventos organizacionais e assim otimizar o seu desenvolvimento (VOLPE et al., 2008). A plasticidade cerebral é maior nos organismos jovens e apesar da plasticidade que o cérebro possui em qualquer fase da vida, uma regeneração moduladora mais intensa pode ser observada dos 6 aos 8 meses de idade (GARCIA et al., 2018). Do exposto podemos concluir que quanto mais precoces forem as intervenções em crianças em condições de risco mais proteção teremos a seu bom desenvolvimento futuro e existem tempos ótimos para isso.

4.3.4 A importância dos 1000 dias para o desenvolvimento da criança

Os 1000 dias (período que se inicia à concepção e se estende até o terceiro ano de vida) compõe um período de grande vulnerabilidade da criança a insultos diversos, mas também é onde se tem a maior neuroplasticidade cerebral na infância. Isso significa que, naquelas crianças onde exista um risco potencial de atraso no neurodesenvolvimento, esse é um período ótimo e deve ser oportunizando precocemente para intervenções preventivas ou curativas (CUNHA et al., 2015).

A revista *The Lancet* (BLACK et al., 2013) publicou uma série sobre desnutrição materna e infantil onde identificou a necessidade de se focar nos primeiros mil dias de vida da criança nos quais a boa nutrição e o crescimento saudável teriam benefícios que se prolongariam por toda a vida. Neste período tem-se uma janela aberta para oportunidades de se intervir nas questões não só de nutrição, mas também do desenvolvimento infantil.

Crianças pequenas, mesmo tendo acesso a alimentação adequada, podem não crescer e se desenvolver adequadamente devido à falta de estimulação no desenvolvimento (LOZOFF, 1989). Shonkoff (2011), por sua vez alerta que o campo da primeira infância deve combinar o enriquecimento cognitivo-linguístico com uma

maior atenção à prevenção, redução ou atenuação da consequência de adversidades significativas para o cérebro em formação, entre as quais está a nutrição da criança. Sabe-se também que entre os determinantes mais importantes da saúde infantil está a nutrição materna e que existem intervenções estratégicas com efetividade comprovada se adotadas nos mil dias.

A suplementação de ferro e ácido fólico durante a gravidez, por exemplo contribui para o desenvolvimento intelectual futuro das crianças (CHRISTIAN et al., 2010). A prática do aleitamento materno imediato (na primeira hora de vida) seguida de aleitamento materno exclusivo até seis meses e complementar até 2 anos tem o poder de reduzir a mortalidade infantil e contribuir fortemente para o desenvolvimento cognitivo da criança (BVSMS, 2009). Assim conclui-se que para um bom desenvolvimento integral as duas vertentes, nutrição e o crescimento saudável, devem caminhar juntos desde sempre.

4.3.5 A importância dos fatores socioeconômicos e familiares para o desenvolvimento infantil

Não há dúvidas que o desenvolvimento infantil é multifatorial e os fatores que levam a condições de alterações no desenvolvimento na maioria das vezes estão associados a mais de uma causa. Como o desenvolvimento infantil decorre de uma interação entre as características biológicas e as experiências oferecidas pelo meio ambiente, fatores adversos nessas áreas podem alterar o seu ritmo normal. Nesse contexto muitas pesquisas são produzidas com resultados distintos, posto que as variáveis estudadas são diferentes entre os pesquisadores e as populações muito diversificadas. Porém, as condições socioeconômicas e familiares são abordadas muito frequentemente pois permitem analisar um ciclo comum onde o mais pobre tem menos acesso aos serviços de saúde desde o pré-natal, os cuidados familiares mais precário, há prejuízo nas conexões sociais e pior qualidade de vida (BRADLEY et al., 2002).

A estrutura familiar também é importante pois há prejuízos para o desenvolvimento quando ocorrem situações como: a) ausência paterna, o que compromete a situação econômica da família e pode também prejudicar o desenvolvimento cognitivo do filho (CIA et al., 2005), b) a família é numerosa, o que reduz o tempo de estimulação da criança e muitas vezes coloca a criança em estado

de stress, c) o estresse pessoal na primeira infância que se ultrapassar os limites do positivo e tolerável, torna-se um estresse tóxico, como nas condições de negligência e violência contra a criança. Esse nível de estresse pode levar desde uma disruptura no circuito cerebral com efeitos sobre o desenvolvimento da criança (SHONKOFF,2012; EIKMAN et al., 2016) até causar uma redução do volume cerebral (GUNNAR et al., 2011).

As condições de insegurança alimentar também têm efeitos deletérios para o desenvolvimento como a baixa adesão ao aleitamento materno e a privação de ferro e vitaminas, que podem comprometer o desempenho futuro da criança (AKMAN et al., 2004). Os efeitos benéficos aparentes do aleitamento materno no desenvolvimento cognitivo sugerem que fatores nutricionais podem causar impacto positivo nos eventos organizacionais do cérebro. Por sua vez, Walfisch et al., (2013) em sua revisão sistemática, observaram que muito dos efeitos positivos dessa prática sobre o desenvolvimento estão relacionados a diversos fatores de confusão sendo a maioria deles relacionados ao status socioeconômico das famílias e ao nível de instrução materna, reforçando mais uma vez a multifatorialidade no desenvolvimento infantil.

4.3.6 O impacto das epidemias para o desenvolvimento infantil

Estudos demonstram que as epidemias prolongadas por doenças infecciosas emergentes como o Ebola, a Zika e mais recentemente o Covid 19 podem impactar negativamente sobre o desenvolvimento das crianças (TUCCI et al., 2017; MACCARTHY et al.,2021). O estresse ambiental, social e individual associado a doenças estigmatizantes que claramente relacionam a infecção materna com mal formações fetais e atrasos no desenvolvimento da criança podem prejudicar a saúde mental materna e conseqüentemente seu desempenho em relação ao desenvolvimento de seus filhos adiante. Nesses períodos é necessário que toda população infantil seja vista com um olhar adicional de cuidado em seu neurodesenvolvimento e em especial durante os três primeiros anos de vida que como já descrito, é um período extremamente oportuno para diagnóstico precoce de atrasos e intervenções imediatas que podem ser fundamentais para o futuro desta criança.

4.4 AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL

Na literatura nacional, entendendo-se que é importante o conhecimento das características e particularidades da população infantil brasileira, existe uma grande concentração de pesquisas principalmente sobre o neurodesenvolvimento de prematuros. Doenças específicas também são áreas de interesse e em menor escala estudos populacionais avaliam o neurodesenvolvimento das crianças. Assim, em termos de população geral não se tem um perfil atualizado de quais sejam os atrasos prevalentes no desenvolvimento das crianças brasileiras.

Se considerarmos que os dados da Cartilha do Censo das Pessoas com Deficiência (2010) registraram a ocorrência de 45.606.048 pessoas com algum tipo de deficiência (24% da população brasileira à época) e que 7,5% delas estava entre 0 e 14 anos, seria importante mais estudos de base populacional com vistas a identificar a prevalência de atrasos do neurodesenvolvimento desde as primeiras idades. Vale recordar ainda que pelo Boletim Epidemiológico do MINISTÉRIO DA SAÚDE (BVSMS 2019), de 2015 a 2019 somou-se à essa população 3474 crianças portadoras da Síndrome Congênita da Zika.

O estudo longitudinal clássico sobre a prevalência de atrasos no neurodesenvolvimento de crianças brasileiras realizado por Halpern et al (2000) avaliando 1363 crianças gaúchas pelo Teste de Denver, detectou que 34% tinha risco para atraso do desenvolvimento. Trabalhos mais recentes descrevem percentuais de atraso global do neurodesenvolvimento que podem variar de 9 a 53% (CORREIA et al., 2019; SILVA et al., 2015). Esses resultados tão díspares são atribuídos a grande diversidade no número dos participantes, faixas etárias, região do país, tipo de desenho e instrumento de avaliação aplicado.

A definição do normal (neurotípico) e do "anormal" (neuroatípico) em desenvolvimento não é categórica pois não há um limite de fronteiras bem definido de idade exata para a aquisição das várias competências. Por estudos estatísticos de observação populacional temos uma noção razoavelmente precisa de normalidade e de variações da normalidade em que as crianças fazem as aquisições do neurodesenvolvimento e noção dos sinais de alarme. Entre essas condições existem os resultados limítrofes do desenvolvimento neurotípico. Esses casos devem ser estudados não só pela ausência ou presença de uma determinada

capacidade, mas, sobretudo pela sua repercussão no funcionamento da criança ou mais precisamente se essa alteração do desenvolvimento implica ou não em termos de adotar recursos de apoio para a criança.

Em geral os estágios do neurodesenvolvimento ocorrem de modo contínuo, em sequências determinadas, regulares, estando todas interligadas e influenciando-se mutuamente, porém, pausas temporárias podem ocorrer e várias habilidades podem se desenvolver em diferentes proporções como por exemplo, a habilidade da linguagem estar mais desenvolvida que o andar na idade em que ambas as habilidades já podem ser observadas.

Para que a criança atinja todo seu potencial de desenvolvimento e se torne competente para responder às suas necessidades e às do meio em seu contexto de vida é necessário que o acompanhamento de seu neurodesenvolvimento seja sistemático e atencioso. A compreensão da importância deste acompanhamento pelo pediatra reforça as palavras de Richmond (1967) que dizem: “O neurodesenvolvimento é a ciência básica do Pediatra”.

O acompanhamento do desenvolvimento passa por três possíveis momentos de avaliação: a) pela Vigilância do desenvolvimento nos serviços de Atenção Básica de Saúde, b) pela Avaliação do desenvolvimento por equipe multidisciplinar e diagnóstica, c) pelo Monitoramento do acompanhamento do desenvolvimento (FIGUEIRAS, 2005).

A vigilância do desenvolvimento é um processo contínuo que deve acontecer ao longo das consultas. Ela pode incluir uma triagem do desenvolvimento, o que significa uma checagem metodológica do desenvolvimento das crianças, mesmo aparentemente normais com o objetivo de se identificar fatores de risco para esse desenvolvimento, utilizando-se para isso da aplicação de testes e escalas validados para aquela população (MARKS et al., 2012).

A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda a aplicação rotineira de testes de triagem para a avaliação do neurodesenvolvimento de lactentes e pré-escolares aos nove, 18 e 30 meses, mesmo na ausência de fatores de risco, para aumentar a capacidade de identificação precoce de possíveis atrasos (Council on Children With Disabilities, 2006). Há pesquisas brasileiras demonstrando que menos de 30% dos distúrbios de desenvolvimento são detectados somente mediante impressão clínica (MOREIRA et al., 2013). Zeppone et al (2012), relatam que a

técnica de triagem mais empregada para detectar atrasos no desenvolvimento é a avaliação clínica informal durante as consultas de cuidados primários.

O uso de instrumentos para monitorar o desenvolvimento infantil passou a ser implantado no Brasil pelo Ministério da Saúde em 2002. O programa de Atenção Integrada a Doenças Prevalentes na Infância (AIDIPI,1997) desenvolvido pela OMS e UNICEF serviu de base para o uso da vigilância do desenvolvimento infantil. Posteriormente foi adaptado e é usado na Caderneta de Saúde da Criança do Ministério da Saúde na Rede de Atenção Básica. Apesar de estudos mostrarem um aumento no uso de instrumentos para avaliar o desenvolvimento das crianças no Brasil (CRUZ,2018) seu uso ainda é pouco frequente nos serviços de atendimento pediátrico, tanto no público quanto no privado (ZEPPONE et al., 2012).

Os testes de avaliação do neurodesenvolvimento são realizados considerando-se alguns marcos do neurodesenvolvimento como as habilidades motoras, de linguagem, cognição e sociabilidade. A escolha do instrumento de avaliação deve ser individualizada para sua necessidade e pode ser usada não somente na vigilância e triagem, mas também para diagnóstico, planejamento e acompanhamento de tratamentos. No Brasil são poucos os instrumentos traduzidos, validados e padronizados para nossa realidade. Em geral lidamos com protocolos de outros países e para sua aplicação entre as crianças brasileiras espera-se que tenham uma validação transcultural.

4.4 INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO – ESCALA BAYLEY III

Não há um critério único, um padrão para a detecção do atraso do desenvolvimento, do mesmo modo que não há um instrumento que seja usado universalmente para todas as populações. Dentre os diversos instrumentos que tem sido proposto, a Escala Bayley de Desenvolvimento de Lactentes e Pré-escolares, 3ª Edição, Bayley III (BAYLEY, 2006), está entre os melhores instrumentos de avaliação do desenvolvimento (JACKSON et al., 2012), é a mais divulgada entre os pesquisadores e hoje é considerada como o padrão ouro das escalas. Seu uso é crescente entre pesquisadores brasileiros principalmente nas pesquisas envolvendo prematuros seguindo-se de crianças neurotípicas e por fim crianças neuroatípicas (CRUZ,2018).

A Escala Bayley foi descrita inicialmente em 1933 por Nancy Bayley com o objetivo de realizar um diagnóstico evolutivo do desenvolvimento infantil e o impacto de condições biológicas como a prematuridade e o baixo peso ao nascimento sobre esse desenvolvimento. Seus estudos teóricos, após quase 40 anos de pesquisas e prática clínica resultariam na publicação da primeira edição, denominada Bayley Scales of Developing (BSD I), em 1969. Ela foi revisada em 1983 originando a Bayley Scales of Developing (BSD II), revisada em 2006 (BSD III) e em 2019 (BSD IV). A edição adotada neste estudo foi a BSD III, edição validada para o Brasil por Madaschi et al, (2016).

A Bayley III é um instrumento de avaliação individual adequado para avaliação do desenvolvimento de lactentes e pré-escolares de 16 dias a 42 meses de idade. Ela é aplicável em crianças neurotípicas ou com deficiências que podem ser tão diversas como autismo (ALVES et al., 2021), hipotireoidismo congênito (FREZZATO et al., 2017), portadores do HIV (NEVES et al., 2020) além de prematuros (CUNHA et al., 2016). Não tem diferença por sexo, sendo a mesma para meninos e meninas. Ela aborda tanto conceitos da teoria neuromaturacional quanto da abordagem dinâmica, uma vez que indica a importância da funcionalidade e da interação dos subsistemas que contém.

Seus dados são válidos, confiáveis e objetivos, tendo por isso valor para a prática clínica (MOREIRA et al., 2013). Como vantagens dessa escala temos: sua fácil aplicabilidade por profissional treinado (médicos, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais) e seu tempo de duração que, em média é de 30 a 90 minutos, dependendo da idade da criança. Sua metodologia envolve atividades com brinquedos o que facilita a interação do avaliador com a criança. Tem resultado imediato o que preenche as expectativas dos pais com relação ao desenvolvimento de seus filhos.

Por outro lado, alguns pesquisadores criticavam a escala. Alguns consideram-na como um instrumento complexo pois necessita de profissionais treinados para sua aplicação e isso seria um fator limitante a seu uso (SILVA et al., 2011; SILVA et al., 2021). Anderson et al., (2010) e Anderson et al., (2017) chamavam atenção para o fato de que na Bayley III havia uma subestimação de atrasos na avaliação dos prematuros e que havia necessidade de uma edição revisada.

A escala utiliza uma forma de administração e pontuação padronizada e coloca a criança diante de atividades e situações que captam seus interesses e

propiciam a observação de suas respostas comportamentais. Ela oferece a possibilidade da avaliação de cinco domínios: cognitivo, motor (grosso e fino), linguagem (receptiva e expressiva), socioemocional e comportamento adaptativo. A avaliação dos três primeiros domínios é realizada através da observação direta da criança e a dos dois últimos domínios é feita pela aplicação de questionários preenchidos pelos avaliadores ou pelos próprios cuidadores da criança.

Comparada a outras escalas, ela tem como vantagem a inclusão de um teste de triagem, o screening test da Bayley III, que avalia sinteticamente os três grandes domínios: motor, de linguagem e cognitivo. O screening test foi desenvolvido para identificar potencialidades específicas ou fraquezas nesses domínios e não deve ser usado para concluir um diagnóstico de atraso no neurodesenvolvimento. Recomenda-se que quando sejam detectadas defasagens em uma das áreas investigadas, que se indique a realização de avaliação com a escala completa em todos seus domínios.

Com relação ao domínio cognitivo, ela possui 91 itens que avaliam a atenção ao que é novo, habituação, memória e a capacidade de resolução de problemas. Isso busca determinar o que a criança pensa, como reage e aprende sobre o mundo a seu redor.

O domínio linguagem possui 97 itens divididos em comunicação receptiva e expressiva, que podem se desenvolver separadamente pois necessitam habilidades distintas. Assim, sua avaliação é importante não só para diagnóstico de atraso no desenvolvimento, mas também para determinar a etiologia do mesmo. A linguagem compreensiva é composta por 49 itens e compreende não somente a avaliação da acuidade auditiva e a capacidade de localizar o som, mas também como a criança entende e se expressa na habilidade de responder adequadamente ao que é solicitado. A comunicação expressiva avalia através de 48 itens a capacidade de vocalizar determinando como a criança combina sons, gestos e palavras.

O domínio motor possui 138 itens divididos em 66 para o motor fino e 72 para o motor grosso. Os subtestes da escala motora incluem itens que mensuram a qualidade dos movimentos, a integração sensorial, a integração viso-motora e os marcos do desenvolvimento de preensão e locomoção. A subescala motora fina avalia o controle do movimento dos olhos e a coordenação de mãos e dedos para executar uma tarefa. A motora grossa determina como a criança se movimenta em relação a gravidade. Como a qualidade do movimento se demonstrou um importante

indicador de deficiência motora, esta observação ganhou mais ênfase na edição III das escalas Bayley em relação a edição III.

Os resultados obtidos são úteis para fornecer à família um retorno imediato sobre o desenvolvimento da criança avaliada, servindo também para monitorar a evolução do tratamento de crianças com risco de alterações no desenvolvimento sendo muito importante para a tomada de decisões sobre a necessidade de uma intervenção precoce (RODRIGUES et al., 2012; JACKSON et al., 2012).

O domínio socioemocional deve ser preenchido preferencialmente por quem cuida da criança e possui 35 itens que avaliam o desenvolvimento emocional e o comportamento relacionado. O comportamento adaptativo também é preenchido pelo cuidador da criança que faz uma estimativa da criança em relação a seu funcionamento nas áreas de comunicação, convívio comunitário, tempo livre, saúde e segurança, cuidados, orientações, funções pré-acadêmicas, ambiente familiar e social. Os cuidadores indicam a extensão com que as crianças realizam habilidades adaptativas quando solicitadas.

A observação dessas funções emocionais ainda permanece como um desafio pois elas seriam mais bem observadas em seu ambiente natural e não em um ambiente experimental controlado como em um consultório (BAYLEY, 2006). Esses dois domínios com frequência não são avaliados possivelmente pela dificuldade de sua execução, porém quando excluídos nos estudos de neurodesenvolvimento, os pesquisadores não costumam dar a justificativa para tal exclusão.

Os resultados de cada domínio podem ser obtidos através de escores adaptados de acordo com a pontuação obtida em cada segmento avaliado, com a possibilidade de resultados em percentis sendo que os critérios de pontuação das áreas socioemocional e de comportamento são computados por outro método.

A Bayley III fornece dois tipos de escore. Um é o Escore Composto (EC) com desvio-padrão para os três principais domínios (cognitivo, linguagem e motor) que varia de 40 a 160 com média de 100 pontos. Um EC entre 85 e 115 (-1 a 1 DP) no domínio avaliado classifica o desenvolvimento como dentro da média e adequado ou típico para idade. Um EC de 84 a 70 (-1 a -2 DP) está abaixo da média e é o ponto de corte associado com atraso leve a moderado no desenvolvimento. Se o EC é menor que 70 (<-2 DP), a criança está muito abaixo da média e tem atraso grave no desenvolvimento. Por sua vez, EC de 116 a 130 (1 a 2 DP) são de desenvolvimento acima da média e se maior que 130 (>2 DP) muito acima da média.

O Escore Escalonado (EE) dos subtestes da linguagem receptiva e expressiva e do desenvolvimento motor grosso e fino, variam de 1 a 19 com média de 10 pontos. Um EE de 7 a 13 classifica o desenvolvimento como dentro da média e adequado para a idade.

Atualmente já se tem uma edição revisada da Escala Bayley III. Bayley et al., (2019) publicaram a quarta edição da escala (Bayley IV) que apresenta como vantagens ter menos itens em cada domínio de avaliação, leva 30% menos de tempo na sua aplicação e mostra que existem fortes evidências que garantem a precisão e validade dos escores dessa nova edição

5 HIPÓTESE

A exposição intrauterina ao vírus Zika pode ocasionar atraso no neurodesenvolvimento das crianças mesmo tendo nascidas assintomáticas.

6 METODOLOGIA

6.1 DESENHO, LOCAL E PARTICIPANTES DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal aninhado na coorte prospectiva em andamento do projeto “Exposição vertical ao vírus Zika e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CEP-IFF) com o registro CAAE 52675661600000. Todas as mães ou responsáveis pelas crianças que fizeram parte do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esse estudo contou com financiamento de agências nacionais e internacionais como: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Programa de Apoio Institucional a Pesquisa (PIP III), Ministério da Saúde/Fiocruz, Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), o Wellcome Trust e a London School of Hygiene and Tropical Medicine entre outros.

O estudo foi conduzido por uma equipe multidisciplinar que incluía uma psicóloga treinada em avaliação de neurodesenvolvimento infantil no Instituto

Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) referência para crianças com exposição pré-natal ao ZIKV no Rio de Janeiro.

Os participantes deste estudo foram lactentes e pré-escolares da coorte Rio de Janeiro/IFF, composta por 212 crianças nascidas no IFF entre 2015-2016 cujas mães tiveram infecção pelo ZIKV, 90 crianças não nascidas no IFF que foram admitidas com diagnóstico comprovado de exposição intrauterina ao ZIKV e 187 crianças recrutadas no IFF como controles e cujas mães não tinham história de infecção pelo ZIKV. As crianças foram pareadas pelo sexo e idade em meses.

6.2 ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade para ambos os grupos, com e sem exposição intrauterina ao ZIKV foram: faixa etária de 11 a 39 meses, idade gestacional ≥ 37 semanas, escore do Apgar no quinto minuto ≥ 7 , peso de nascimento ≥ 2500 g e Escore Z do perímetro cefálico > -2 e ≤ 2 de acordo com o Internacional Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) (VILLAR et al., 2013).

As crianças expostas foram consideradas como assintomáticas se não apresentassem manifestações clínicas, visuais, auditivas ou de imagem sugestivas de Síndrome Congênita da Zika, desde o nascimento até as consultas subsequentes a data de inclusão no estudo.

Os critérios de exclusão também para ambos os grupos foram: evidência de infecções do grupo TORCHS (Toxoplasmose, Outras, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples e Sífilis) durante a gestação, história perinatal de doença respiratória grave ou complicações infecciosas, comorbidades como doenças metabólicas, malformações congênitas, síndromes genéticas ou ainda, incapacidade para completar a avaliação do desenvolvimento.

6.3 EXPOSIÇÃO E NÃO EXPOSIÇÃO

As crianças foram consideradas como tendo exposição pré-natal se no sangue, urina, líquido amniótico ou tecido placentário de sua mãe testasse RT-PCR

positivo para ZIKV (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) - One-Step TaqMan RT-PCR, Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, USA) durante a gravidez. O RT-PCR detecta a presença do vírus por meio de amplificação do seu material genético, o RNA. Esta metodologia é capaz de identificar a presença do vírus nos primeiros sete dias após o início dos sintomas que é o tempo ideal de detecção. Possui sensibilidade de 100% e especificidade de 93,2%.

Crianças do grupo comparativo foram consideradas como não expostas ao ZIKV se tanto a criança quanto a mãe testassem negativas para ZIKV em amostras de soro usando ensaios anti- ZIKV Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) imunoglobulina IgM e IgG assays (Euroimmun, Lübeck, Alemanha) visando o antígeno da proteína não estrutural (NS1) do vírus Zika. É um teste sorológico que utiliza o método de Imunofluorescência Indireta e é capaz de diferenciar as infecções pelos vírus da dengue, Zika. A sensibilidade é de 100% e a especificidade superior a 95%, no diagnóstico de flavivirose.

As crianças não expostas só foram incluídas se não apresentassem alterações visuais ou auditivas que pudessem alterar o resultado da avaliação pela Bayley III.

6.4 DESFECHO

Foram avaliados como desfechos os escores e subtestes das áreas de desenvolvimento obtidos pela Bayley III referentes a cognição, linguagem (linguagem expressiva e receptiva) e desenvolvimento motor (grosso e fino).

6.5 VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS

Os dados das variáveis eram obtidos nas fichas de atendimento das crianças e entrevistas com as mães durante as consultas periódicas (Anexo 1). Neste estudo foram consideradas como variáveis as características sociodemográficas de: idade da mãe (anos), escolaridade materna (anos de estudo), renda familiar (em salários-mínimos/mês), idade da criança na avaliação (em meses) e sexo.

6.6 AVALIAÇÃO DA CRIANÇA

6.6.1 Avaliação Antropométrica

Na avaliação antropométrica de todas as crianças foram usados quatro indicadores de desenvolvimento: peso para a idade, comprimento para idade, peso para comprimento e perímetro cefálico para idade. O Escore Z foi calculado usando o Internacional Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) (VILLAR et al., 2013) e curvas da WHO (2006).

6.6.2 Avaliação do Neurodesenvolvimento

A avaliação do neurodesenvolvimento das crianças foi realizada pela Bayley III que pelas pontuações do Escore Composto (EC) obtidas as classificam como: EC de 85 a 115 pontos: desenvolvimento na média, adequado para a idade, de 84 a 70 pontos: desenvolvimento abaixo da média, atraso leve a moderado e < 70 pontos: desenvolvimento muito abaixo da média, atraso grave.

Nas crianças expostas que fizeram mais de uma avaliação pela Bayley III, para a análise comparativa foi considerada a idade mais avançada considerando-se que o resultado da avaliação do neurodesenvolvimento em crianças mais velhas pode ser preditivo de um padrão de desenvolvimento a longo prazo (RUBIO- CODINA et al, 2016). Cada avaliação durava em média 40 minutos.

7 QUESTÕES ÉTICAS

Esta pesquisa obedeceu a legislação vigente, bem como a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o número 52665661600005269 (**Anexo 2**). As mães ou responsáveis de cada criança que participou do estudo assinaram antes da avaliação o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (**Anexo 3**) que prevê uso de informações disponíveis nos prontuários, a avaliação do neurodesenvolvimento das crianças e coleta de material biológico para exames laboratoriais. Para salvaguardar a confidencialidade, nenhuma criança foi

identificada. Ao final de cada avaliação os responsáveis pela criança recebiam o resultado com orientações e encaminhamentos para avaliação complementar quando necessário.

8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados por instrumentos de coleta padronizados e armazenados em base de dados desenvolvidas no EpiINFO. Todas as análises foram feitas em SPSS v23. As variáveis numéricas foram descritas usando a média e DP e comparadas entre grupos expostos usando o teste *t de Student* para variáveis com distribuição normal ou Mann-Whitney para variáveis sem distribuição normal. As variáveis categóricas foram analisadas pela frequência de ocorrência e diferenças estatisticamente significativas entre os grupos expostos e não expostos foram avaliadas pelo teste de Qui-quadrado. Foi realizada análise de regressão linear multivariada com cada um dos domínios do Teste de Bayley III (linguagem, motor e cognitivo) como variável dependente. Todas as avaliações consideraram p-valor menor que 0,05 para identificação de diferenças estatisticamente significativas.

9 RESULTADOS

No período do estudo, 403 crianças atenderam os critérios de elegibilidade. Desse total 216 pertenciam ao grupo com exposição intrauterina e 187 do grupo de não expostas. Após a aplicação dos critérios de exclusão avaliou-se o neurodesenvolvimento de 143 crianças de 11 a 39 meses de idade das quais 65 tiveram exposição pré-natal ao ZIKV e 78 eram não expostas ao ZIKV. O fluxograma do estudo está apresentado na Figura 1.

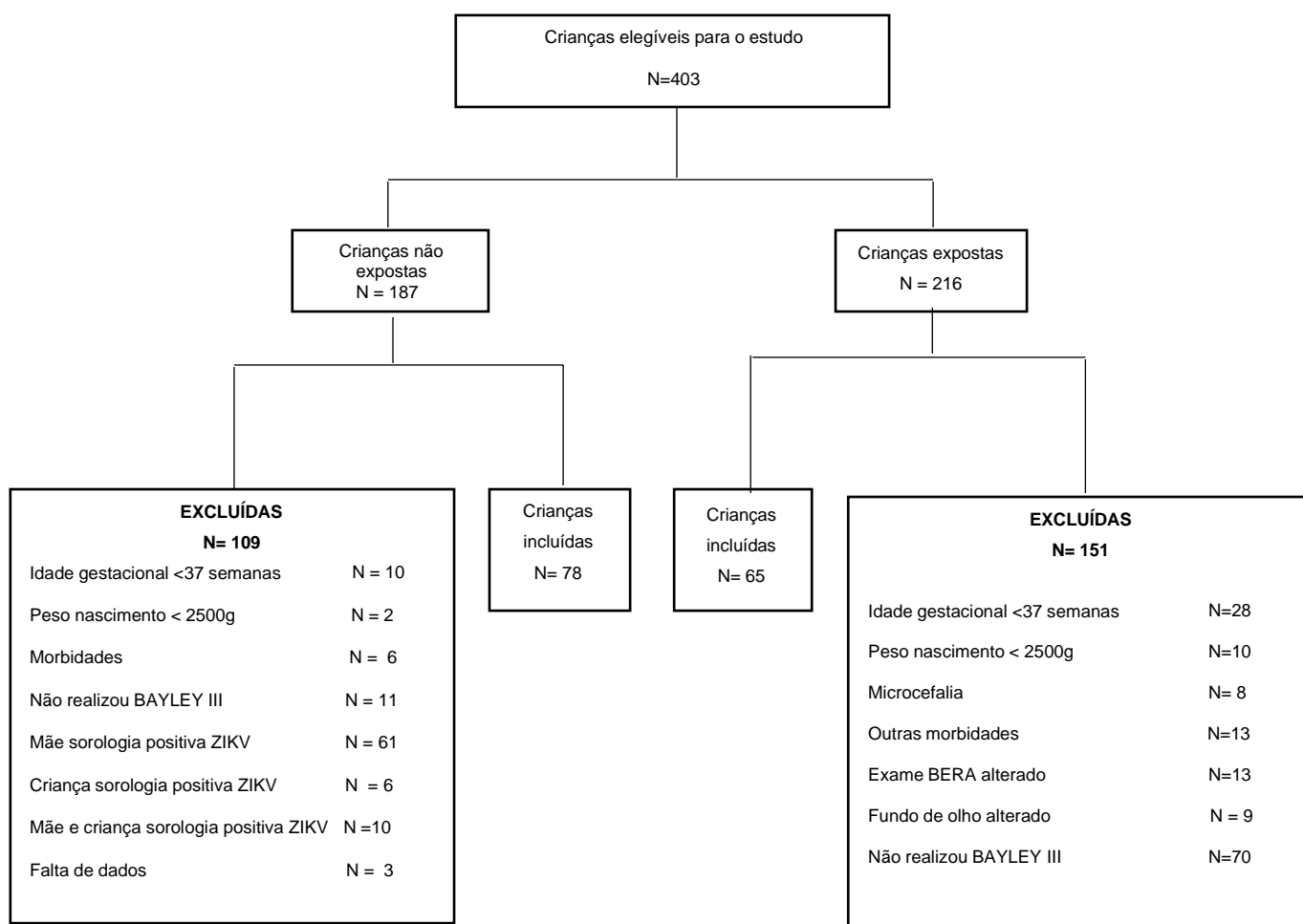


Figura 1 - Fluxograma do estudo

As características sociodemográficas das 143 participantes estão descritas na Tabela 1. A maior parte das mães era gestante jovem (de 20 a 34 anos) e tinha escolaridade de 9 a 11 anos de estudo. A mediana da idade das crianças na avaliação foi de 18 meses e 51% eram do sexo masculino. Quando se fez a comparação entre os dois grupos observou-se que a família das crianças não expostas ao ZIKV tinham renda familiar menor ($p < 0,001$) que as famílias das crianças expostas, com 63% versus 43,2% recebendo menos que dois salários- mínimos por mês. Não houve diferença entre as demais variáveis.

Variáveis	Expostas n= 65		Não exposta n= 78		p Valor
	n	%	n	%	
Idade Materna (anos)					
< 20	3	4,6	7	9	0,38
20 a 34	42	64,6	47	60,6	
> 34	20	30,7	24	30,8	
Escolaridade Materna (anos de estudo)					
< 9	8	12,3	6	8,6	
9 a 11	35	53,8	52	66,7	0,55
> 11	22	33,8	20	24,7	
Renda Familiar (salário-mínimo/mês)					
< 2	10	15,3	42	53,1	
2 a 4	41	63	33	43,2	<0,001
> 4	14	21,5	3	3,7	
Idade da Criança na Avaliação					
Meses	18 IRQ 11		18 IRQ 11		
Sexo					
Masculino	35	53,8	38	51,9	
Feminino	30	46,1	40	48,1	0,26

Tabela 1 - Características Sociodemográficas de 143 crianças expostas e não expostas ao vírus Zika

Considerando os dados antropométricos não houve diferença no escore Z para peso, comprimento e perímetro cefálico entre os grupos de expostos e não expostos ao ZIKV e todos os parâmetros foram considerados adequados para a idade cronológica.

Considerando-se a pontuação no escore composto (EC) da Bayley III, na comparação entre as crianças expostas e não expostas não houve diferença estatística entre os dois grupos. A Tabela 2 mostra que entre as 143 crianças estudadas, 60 crianças (42%) apresentaram alteração em pelo menos um dos domínios avaliados sendo que: 54 crianças (37,7%) apresentaram resultados abaixo da média (EC= 70 a 84) o que significa atraso de leve a moderado e 6 crianças (4,2%) apresentaram resultados muito abaixo da média (EC<70) significando atraso grave no desenvolvimento.

Com relação aos três domínios avaliados, o atraso mais frequente foi na linguagem onde 4,2% das crianças apresentaram atraso grave e 19,6% apresentaram atraso leve a moderado, totalizando 23,8% de crianças com atraso na

linguagem. Nos domínios motor e cognitivo não houve atrasos graves, mas 13,9% das crianças apresentaram atraso leve a moderado no desenvolvimento motor e 4,2% no cognitivo.

Bayley III	Exposto	Não exposto	p Valor	Exposto	Não exposto	p Valor	Exposto	Não exposto	p Valor
	Cognitivo			Linguagem			Motor		
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
<70	0 (0)	0 (0)		4 (6.2)	2 (2.5)		0 (0)	0 (0)	
70-84	1 (1,5)	5 (6.4)	0,221	12 (18.5)	16 (20.5)	0,555	10 (15.4)	10 (12.8)	0,809
≥85	64 (98,5)	73 (93.6)		49 (75.4)	60 (76.9)		55 (84.6)	68 (87.2)	
Total	65 (100)	78(100)		65 (100)	78(100)		65 (100)	78(100)	

Tabela 2 - Neurodesenvolvimento de crianças expostas e não expostas ao vírus Zika pelo escore composto de cada domínio avaliadas pela Bayley III

A análise ajustada pelo modelo de regressão linear identificou relação estatisticamente significativa no domínio cognitivo com a idade da criança e o peso de nascimento e no domínio da linguagem com o sexo masculino. Quadro1.

Domínios funcionais						
Variáveis	Cognitivo		Linguagem		Motor	
	Coef. (IC95%)	p-valor	Coef. (IC95%)	p-valor	Coef. (IC95%)	p-valor
Idade da criança	-0,50(-0,82;-0,19)	0,014	–	–	–	–
Peso nascimento	0,01 (0,00;0,01)	<0,001	–	–	–	–
Sexo masculino	–	–	-4,38(-7,62;-1,14)	0,008	–	–

Quadro 1- Regressão linear multivariada para os escores compostos dos domínios cognitivo, linguagem e motor pela escala Bayley III.

Com relação aos domínios avaliados e comparados entre as crianças expostas e não expostas observou-se que havia uma relação estatisticamente significativa entre o escore composto do domínio cognitivo e a sua idade.

Atrasos observados principalmente no domínio cognitivo são descritos em crianças com comprometimento neurológico grave como na paralisia cerebral pela Síndrome Congênita da Zika com microcefalia (CARVALHO et al., 2019). No entanto ele também foi observado em crianças com exposição intrauterina ao ZIKV sem microcefalia avaliadas pela Bayley III aos 19 meses (CABRAL et al., 2018) e em estudos com grupos-controle de crianças entre 6-42 meses com média de 28 meses

(SILVA et al., 2021) e entre 11-42 meses com mediana de 24 meses nas crianças expostas e 18 meses nas não expostas (AGUILAR et al.,2021).

Estudos sinalizam que avaliar o neurodesenvolvimento de crianças com mais idade permite melhor identificação dos atrasos (RUBIO-CODINA et al., 2016; CORREIA et al,2019). Crianças mais jovens podem sofrer menos influência do meio ambiente e receber uma carga maior de estímulo por parte das mães e familiares que tem expectativas concretas e conhecimentos de senso comum para o desenvolvimento infantil como aos 12 meses a criança já andar e esboçar as primeiras palavras (LOPES et al., 2012). Isso poderia explicar os resultados de melhores escores cognitivos nas crianças com mais idade participantes deste estudo (mediana 18 meses).

Em referência à relação do escore composto do domínio cognitivo com o peso do nascimento encontrados no presente estudo, Hurt et al ,2017, demonstraram que em uma coorte de crianças nos Estados Unidos, não prematuras, de classe média e com mais de 2500g ao nascimento, elas tiveram melhores resultados na avaliação pela Bayley III que crianças mais pobres com menor peso de nascimento, incluindo o domínio cognitivo e linguagem demonstrando assim a relação positiva de peso com nível socioeconômico.

Sabe-se hoje que existem relações entre condições socioeconômicas, peso de nascimento e alterações na estrutura cerebral e que em situações adversas pode-se ter a formação de menor área e espessura de massa cinzenta no volume cortical. Isso significa que em tais condições já existe um comprometimento biológico do desenvolvimento muito precoce. (BETANCOURT et al., 2016)

O volume total da massa cinzenta cerebral e sua espessura estão associadas a habilidade cognitiva geral e esta área se mantém funcionando mais tempo nas crianças que nascem com mais peso. A relação do peso de nascimento e escolaridade materna é preditiva de estabilidade cognitiva durante toda vida (Walhovd et al, 2016).

Cortese et al, 2021 em um estudo de coorte com 449 crianças não prematuras nascidas com peso médio de 3596g (DP 551g) ,idade gestacional 39,8 semanas (DP 1,8 semanas), Apgar 9,4 (DP 0,88), controlando as variáveis do sexo, paridade, idade materna, estado marital e escolaridade dos pais concluiu que nascer com menos de 3500g era fator preditivo para importantes atrasos no desenvolvimento que incluíam a audição, visão, atraso intelectual e até mesmo

autismo. Esses resultados são estimulantes para futuras análises da relação peso de nascimento com o neurodesenvolvimento incluindo o peso de 2500g habitualmente utilizado como limite inferior do peso de nascimento nas pesquisas.

Sobre a relação de menores escores na linguagem com o sexo masculino sabe-se que existe uma diferenciação sexual no grau de maturação das áreas cerebrais sendo que nos meninos a maturação é mais lenta e a aquisição da linguagem é naturalmente mais rápida nas meninas (PINHEIRO, 2015). Sabe-se também que em casos de infecção perinatal grave as meninas costumam ter melhores resultados na avaliação do neurodesenvolvimento após a infecção que os meninos (ALMEIDA et al., 2012). Assim o sexo feminino seria um fator protetor para o desenvolvimento da linguagem.

Quando se comparou a mediana dos escores compostos da Bayley III nos três domínios entre o grupo de crianças expostas e não expostas, observamos respectivamente: 91 IQR 19 versus 89 IQR 8 para linguagem; 100 IQR 15 versus 98 IQR 20 para o domínio cognitivo e 97 IQR 15 versus 94 IQR 9 para o domínio motor, porém, não houve diferença estatística nos 3 domínios entre os grupos ($p > 0,05$).
Figura 2.

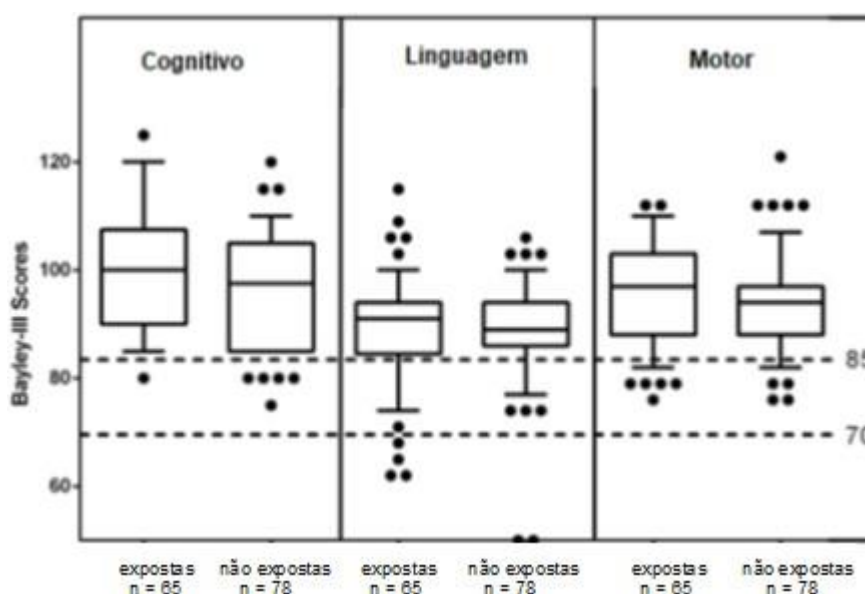


Figura 2 - Distribuição da mediana e intervalos interquartis do escore composto nos 3 domínios da Bayley III entre expostas e não expostas ao vírus Zika

10 DISCUSSÃO

Durante a epidemia de Zika no Rio de Janeiro (2015-2016) houve uma grande produção científica sobre a Síndrome Congênita da Zika, porém, repercussões tardias sobre o neurodesenvolvimento das crianças que sofreram exposição intrauterina ao ZIKV ainda precisam ser acompanhadas pelo fato de ser uma nova doença e sobre a qual ainda há muito a esclarecer.

Sabe-se que a SCZ pode cursar com alterações neurológicas graves relacionadas a microcefalia ou outras malformações cerebrais (DA SILVA et al., 2020; DE FATIMA, 2016) porém diversos pesquisadores descreveram condições em que crianças nascidas sem microcefalia e assintomáticas evoluíam com atraso gradativo no desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor (PEÇANHA et al., 2020; MULKEY et al., 2020). Foi descrito também que crianças nascidas com perímetro cefálico normal evoluíram para microcefalia nos primeiros meses de vida e atrasos no desenvolvimento (VAN DER LINDEN et al., 2016; NIELSEN-SAINES et al., 2019).

Ao longo dos estudos sobre a exposição intrauterina ao ZIKV observou-se que muitos artigos científicos descreveram alterações no neurodesenvolvimento dessas crianças e os pesquisadores apontavam como limites, a impossibilidade de comporem grupos-controle com crianças não expostas que tivessem poder estatístico para a generalização dos resultados.

O presente estudo contribui para avanços no conhecimento da exposição intrauterina ao ZIKV pois exatamente compara crianças com evidência de infecção materna pelo ZIKV durante a gestação, nascidas sem microcefalia e assintomáticas a um grupo-controle comprovadamente sem exposição intrauterina ao ZIKV. Ademais, os resultados desse estudo foram obtidos nesta que é uma das maiores amostras já estudadas de crianças expostas e não expostas ao ZIKV e em um grupo demograficamente homogêneo pois todos os participantes nasceram na mesma região e no mesmo período.

Avaliadas pelo ponto de corte da Bayley III que classifica o desenvolvimento como adequado para a idade, não se observou diferenças no resultado da avaliação cognitiva, de linguagem ou motora entre os dois grupos. Este resultado é semelhante a um estudo brasileiro que também aplicou a Bayley III realizado na região sul do país (GERZSON et al., 2020) onde foram avaliadas 37 crianças (17

expostas ao ZIKV e 20 não expostas), com média de idade de 26 meses e não se encontrou diferença no neurodesenvolvimento entre os grupos.

Dois estudos de coorte nas Américas Francesas com 235 crianças (GRANT et al., 2021) e em Granada (BLACKMON et al., 2022) com 131 crianças e um estudo transversal na Polinésia Francesa (SUBISSI et al., 2018) com 376 crianças também não encontraram diferenças no desenvolvimento entre crianças expostas e não expostas, porém nenhum deles aplicou a Bayley III.

Até onde alcançou nossas pesquisas, dois estudos confirmaram diferenças no resultado da avaliação do neurodesenvolvimento de crianças com e sem exposição intrauterina ao ZIKV. Um estudo de coorte observacional (EINSPIELER et al., 2019) que aplicou a Bayley III na avaliação de 111 crianças brasileiras aos 12 meses com exposição intrauterina ao ZIKV encontrou 17,8% de atraso global no neurodesenvolvimento enquanto 100% dos controles não apresentavam nenhum atraso. No entanto esse estudo tem como limitação o fato de que os controles eram crianças austríacas em condições socioeconômicas e culturais muito distintas das brasileiras.

Um outro estudo de coorte realizado em Salvador, na Bahia (AGUILAR et al., 2021) com 46 crianças (13 expostas e 33 não expostas) de 11 a 32 meses de idade, mostrou que apesar de não se encontrar diferenças no neurodesenvolvimento global, 30,8% das crianças expostas apresentaram atraso leve no domínio cognitivo e em mais da metade dos casos pôde-se atribuir o atraso à exposição intrauterina ao ZIKV.

Comparativamente, estudos de Aizawa et al., (2021) que avaliaram 31 crianças sem microcefalia aos 3 anos de idade pela Bayley III encontraram 26 % das crianças com atraso em algum domínio sendo 22,6 % na linguagem, 3,2% no cognitivo e 10% no motor. Faiçal et al., (2019) que avaliaram 29 lactentes sem microcefalia (idade média 26 meses) também pela Bayley III, encontraram 35% das crianças com atraso em pelo menos um dos domínios sendo 31% em linguagem, 14% no cognitivo e 3% no motor.

No presente estudo observou-se que 42% das crianças apresentaram atraso em pelo menos um domínio do desenvolvimento sendo 23,8% na linguagem, 4,2% no cognitivo e 13,9% no motor. Esse alto percentual de atraso é preocupante principalmente quando se leva em conta que o resultado foi obtido em uma amostra homogênea onde conseguiu-se excluir os casos de microcefalia e outras condições

graves que poderiam comprometer o neurodesenvolvimento. No Brasil, independente da causa, não se tem clareza de qual seja a prevalência de atrasos na população infantil e a UNICEF (2012) alerta que nos países em desenvolvimento ela pode chegar a 86%.

Também se observou que, a despeito de não haver diferença entre os grupos avaliados, a média global dos escores compostos foi menor entre as crianças não expostas e as menores pontuações foram obtidas no domínio da linguagem. Consequentemente, neste estudo o atraso da linguagem foi o mais frequente (23,8%). Esse resultado coincide com muitos estudos de crianças com exposição intrauterina ao ZIKV avaliadas pela Bayley III sem grupos-controle que descreveram o atraso da linguagem como o mais prevalente (ANDRADE et al., 2021; ABTIBOL- BERNARDINO et al., 2020; CRANSTON et al., 2020; CABRAL et al., 2018).

Pesquisadores espanhóis (MARBÁN-CASTRO et al., 2022) em uma grande revisão sistemática analisaram estudos que aplicaram a Bayley III sem grupos-controle em crianças normocefálicas com exposição intrauterina ao ZIKV e sem defeitos ao nascimento e encontraram o atraso de linguagem como o mais prevalente, em 29,7% de pré-escolares.

Ainda não foi possível explicar por que as crianças não expostas apresentaram escores mais baixos na avaliação do neurodesenvolvimento do que as crianças expostas. Admite-se que um dos fatores que podem ter contribuído para isso foi que as gestantes com exposição intrauterina ao ZIKV procuraram e tiveram mais acesso aos serviços de saúde para seus filhos, o que pode ter tido impacto sobre o acompanhamento do desenvolvimento das crianças.

Como aprendizado da epidemia, houve a recomendação de que todas as crianças nascidas durante a epidemia deveriam ter um acompanhamento do neurodesenvolvimento mais cuidadoso (Sociais RZ, 2019). Isso seria muito importante dado que até 80% das pessoas (incluindo gestantes) pode ter a infecção pelo ZIKV na forma assintomática (HABY et al., 2018). No entanto esse acompanhamento ampliado efetivamente não aconteceu. Além disso, pode se ter subestimado a exposição ao ZIKV uma vez que os testes sorológicos ainda não possuem boa acurácia. Uma outra possibilidade é que todas as crianças do grupo não exposto tenham sido arroladas para o estudo em um hospital de referência nível terciário o que pode ter contribuído com algum viés em relação ao neurodesenvolvimento.

No presente estudo, tanto as crianças expostas como não expostas estavam principalmente dentro da faixa do escore “médio” na pontuação da Bayley III, o que também foi observado por Gerzson et al., (2019) em seu estudo comparativo.

Estudos confirmam que nos primeiros anos de vida, a pobreza pode ter maior efeito negativo no desenvolvimento que os fatores biológicos (LIMA et al.,2004) especialmente em condições de pobreza crônica (HURT et al., 2017). Na comparação das variáveis sociodemográficas entre os grupos, encontrou-se diferença na renda familiar, menor entre as crianças não expostas do grupo-controle. O mecanismo pelo qual o padrão econômico pode exercer impacto sobre o desenvolvimento infantil ainda não está claramente estabelecido na literatura científica possivelmente pela sua natureza multifatorial, mas de concreto temos que, em termos de prevalência, a população principalmente atingida no Brasil foi aquela composta por mulheres pobres, negras e residentes em áreas de vulnerabilidade (MARINHO et al., 2016).

Algumas idades apresentam marcos que podem expressar com mais precisão o resultado da avaliação do desenvolvimento. A Academia Americana de Pediatria, por exemplo preconiza uma avaliação aos 9, 18 e 30 meses, independentemente de a criança ter fatores de risco para seu desenvolvimento (Council on Children With Disabilities,2006) A mediana da idade na qual as crianças desse estudo foram avaliadas (18 meses) permitiu resultados sensíveis. Para as crianças com mais de uma avaliação pela Bayley III optou-se por analisar aquela da idade mais velha pois o resultado da avaliação neuropsicomotora em nessas crianças pode ser mais preditivo de um padrão de desenvolvimento a longo prazo (RUBIO-CODINA et al., 2016). Considerando-se que o desenvolvimento depende da maturação cerebral e sua configuração ambiental, a boa identificação de atrasos nas crianças maiores pode ser explicada pelo fato delas terem tido mais tempo para apresentar o impacto das influências ambientais do tipo social, econômico, cultural e educacional (CORREIA et al., 2019).

Um dos limites de nosso estudo se deve ao desenho transversal que avalia a criança pontualmente e não permite uma análise da trajetória do seu desenvolvimento ao longo do tempo e sabe-se que o desenvolvimento infantil é próprio de cada criança, permite variações cronológicas e a idade de manifestação específicas de habilidades pode mudar de um período para outro. Ademais, não permite a determinação da relação causal para o atraso. Outro limite foi a dificuldade

de se incluir crianças não expostas no grupo-controle naquele momento de epidemia pelo ZIKV no Brasil, um país onde Zika, dengue e chikungunya coexistem.

Sabendo-se que a prevalência de infecção assintomática pelo ZIKV é alta (HABY et al., 2018) durante nosso processo de seleção, 45% das crianças inicialmente elegíveis como controles foram excluídas pois o binômio (mãe ou filho) testaram IgG positivo para ZIKV e a reação cruzada entre o ZIKV e dengue não pôde ser excluída por ser inexequível a testagem de toda população envolvida com exames laboratoriais que permitissem o diagnóstico de certeza para infecção pelo ZIKV.

11 CONCLUSÃO

Quando comparamos o resultado da avaliação do neurodesenvolvimento de crianças com e sem exposição intrauterina ao ZIKV de 11 a 39 meses de vida pela escala Bayley III não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos sugerindo que as crianças expostas não têm um risco maior para atrasos no desenvolvimento. Esses dados são otimistas em relação às crianças cujas mães foram infectadas durante a gestação.

Porém, o fato de se não se encontrar diferenças, não exclui a necessidade de se manter o acompanhamento do neurodesenvolvimento dessas crianças. A infecção congênita pelo ZIKV começou a ser descrita no Brasil a partir de 2015/2016 e seu impacto ainda está sendo estudado para possíveis efeitos tardios sobre o neurodesenvolvimento infantil.

Os resultados encontrados nesse estudo associados ao fato de que essas crianças nascidas durante a epidemia ainda estão na idade pré-escolar reforçam a necessidade de novos estudos com grupos comparativos pareados, em populações maiores e com maior controle do conjunto de variáveis relacionadas ao desenvolvimento infantil. Isso poderá contribuir para o entendimento dos efeitos da exposição intrauterina ao ZIKV sobre o desenvolvimento ao longo da primeira infância e dar representatividade aos resultados.

As crianças nascidas nessas condições de exposição intrauterina ao ZIKV devem continuar sendo acompanhadas em seu neurodesenvolvimento durante a idade escolar que ainda é um período muito oportuno para intervenções precoces que, se adotadas, podem ter um grande impacto sobre o desenvolvimento futuro dessas crianças.

12 REFERÊNCIAS

- Abtibol-Bernardino MR, de Almeida Peixoto LD, de Oliveira GA, de Almeida TF, Rodrigues GR, Otani RH, et al. Neurological findings in children without congenital microcephaly exposed to Zika virus in utero: a case series study. *Viruses*. 2020 Nov 20;12(11):1335.
- Aguilar Ticona JP, Nery Jr N, Ladines-Lim JB, Gambrah C, Sacramento G, de Paula Freitas B, et al. Developmental outcomes in children exposed to Zika virus in utero from a Brazilian urban slum cohort study. *PLoS neglected tropical diseases*. 2021 Feb 5;15(2):e0009162.
- Aizawa CY, Caron DM, Souza CB, Kozima PF, Damasceno L, Einspieler C, et al. Neurodevelopment in the third year of life in children with antenatal ZIKV-exposure. *Rev Saúde Pública*. 2021 Apr 23;55:15.
- Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr*. 2004 Oct;93(10):1391-6.
- Almeida C D, Rodrigues OR, Salgado MH. Boys and girls in risk conditions development differences. *Boletim de Psicologia*. 2012; 62(136): 1-14.
- Alves AS, Ramos JF ,Barbosa JM, Costa APC, Campos DM. Avaliação da aplicabilidade da Escala Bayley de desenvolvimento como instrumento auxiliar na detecção precoce do autismo infantil. *Rev Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2021;03(4):17-29
- Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Roberts G, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Group. Underestimation of developmental delay by the new Bayley III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010 Apr;164(4):352-6.
- Anderson PJ, Burnett A. Assessing developmental delay in early childhood—concerns with the Bayley III scales. *Clin Neuropsychol*. 2017 Feb 17;31(2):371-81.
- Andrade LM, Baker Meio MD, Gomes SC Jr, Souza JP, Figueiredo MR, Costa RP, Brasil P, Nielsen-Saines K, Brickley E, Moreira MEL. Language delay was associated with a smaller head circumference at birth in asymptomatic infants prenatally exposed to the Zika virus. *Acta Paediatr*. 2021 Aug;110(8):2375-2381.
- Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection*. 2016 Dec;44(6):695-705.
- Balm MN, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ES, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol*. 2012 Sep;84(9):1501-5.

Black R, Alderman H, Bhutta Z, Gillespie S, Haddad L, Horton S. Executive summary of The Lancet maternal and child nutrition series. Maternal and Child Nutrition Study Group (eds), Maternal and Child Nutrition. 2013:1-2.

Blackmon K, Evans R, Fernandes M, Landon B, Noel T, Macpherson C, et al. Neurodevelopment in normocephalic children with and without prenatal Zika virus exposure. Arch Dis child. 2022 Mar;107(3):244-50.

Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3 ed San Antonio, TX. Pearson,2006.

Bayley N, Aylward G. P. Bayley Scales of Infant and Toddler Development- 4 ed. San Antonio, TX: Pearson.2019

Betancourt LM, Avants B, Farah MJ, Brodsky NL, Wu J, Ashtari M, et al. Effect of socioeconomic status (SES) disparity on neural development in female African-American infants at age 1 month. Dev Sci. 2016 Nov; 19(6):947-56.

Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, Reagan-Steiner S, Ermias Y, Estetter LB, et al. Zika virus RNA replication and persistence in brain and placental tissue. Emerg Infect Dis 2017 Mar;23(3):405-14

Boletim Epidemiológico Síndrome da ZIKA Congênita. Ministério da Saúde/ SVS. Número Especial. Brasil: balanço após 4 anos de epidemia do vírus Zika, 2019. Brasília, DF.

Bradley RH, Corwyn RF. Socioeconomic status and child development. Annual review of psychology. 2002 Feb;53(1):371-99.

Brasil P, Pereira Jr JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2321-34.

BRASIL. Ministério da Saúde .Portaria MS/GM no 1.813, de 11 de novembro de 2015. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2015 nov 12; Seção 1:51. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1813_11_11_2015.html>. Acesso em 10 abril 2019.

BRASIL Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Brasília;2017.158 p.

BRASIL Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Síndrome congênita associada a infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 nov [acessado em 21 ago. 2022];50(n.esp):1-31. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/> boletins – epidemiológicos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: nutrição infantil: aleitamento materno e alimentação complementar. Cadernos de Atenção Básica, n23. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

Brittes L. Neurodesenvolvimento infantil. IV Jornada Neurosaber, Londrina,PR; 2018.

Brogueira RP, Miranda AC. Zika virus: emergence of an old known. *Rev Soc Port Med Int (Lisbon)* 2017;24(2):146-53.

Correia LL, Rocha HA, Sudfeld CR, Rocha SG, Leite ÁJ, Campos JS, et al. Prevalence and socioeconomic determinants of development delay among children in Ceará, Brazil: a population-based study. *PloS One*. 2019 Nov 5;14(11):e0215343..

Cabral J, Faiçal A, Almeida B, Oliveira JV, Embiruçu E, Ferreira N, et al. Neurodevelopmental delays arising from in utero exposure to Zika virus in Salvador, Brazil. *Inter J Infec Dis*. 2018 Aug 1;73:48-9.

Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, De Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet infec Dis*. 2016 Jun 1;16(6):653-60.

Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg infec Dis*. 2015 Oct;21(10):1885.

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

Cartilha do Censo 2010 – Pessoas com Deficiência / Luiza Maria Borges Oliveira / Secretaria de Direitos Humanos da Presidência da República (SDH/PR) / Secretaria Nacional de Promoção dos Direitos da Pessoa com Deficiência (SNPD) / Coordenação-Geral do Sistema de Informações sobre a Pessoa com Deficiência; Brasília : SDH-PR/SNPD, 2012.

Carvalho A, Sales HF, Ventura P, Gnoatto-Medeiros M, Brites C, Lucena R. The neurodevelopmental spectrum of congenital Zika infection: a scoping review. *Dev Child Neurol*. 2020 Dec;62(12):1356-62.

Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2125-32.

Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: an unexpected emerging arboviral disease. *J Infect*. 2016 May;72(5):507-24.

Christian P, Murray-Kolb LE, Khatry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM, et al. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. *JAMA*. 2010 Dec 22;304(24):2716-23.

Cia F, Willians LCDA, Aiello ALR. Paternal influences on child development: a literature review .*Psicologia Escolar e Educacional*. 2005;9(2):225-33

Coelho FC, Durovni B, Saraceni V, Lemos C, Codeco CT, Camargo S, et al. Higher incidence of Zika in adult women than adult men in Rio de Janeiro suggests a significant contribution of sexual transmission from men to women. *Inter J Infect Dis*. 2016 Oct 1;51:128-32.

Cortese M, Moster D, Wilcox AJ. Term birthweight and neurodevelopmental Outcomes. *Epidemiology* 2021 Jul 1;32(4):583-90.

Council on Children With Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1):405-20.

Cranston JS, Tiene SF, Nielsen-Saines K, Vasconcelos Z, Pone MV, Pone S, et al. Association between antenatal exposure to Zika virus and anatomical and neurodevelopmental abnormalities in children. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7):e209303-.

Cruz EJS. Development and temperament of infants in an institucional contexts. [dissertation]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2018. 194 p.

Cunha AJ, Leite ÁJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Nov-Dec;91(6 Suppl 1):S44-51.

da Silva PF, Eickmann SH, de Alencar Ximenes RA, Montarroyos UR, de Carvalho Lima M, Martelli CM, et al. Pediatric neurodevelopment by prenatal Zika virus exposure:a cross-sectional study of the Microcephaly Epidemic Research Group Cohort. *BMC Pediatric*. 2020 Oct 10;20(1) 472.

Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus - New York City, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jul 22;65(28):716-7.

Dornelas L F, Duarte NM, Magalhães LC. Neuropsychomotor developmental delay: conceptual map, term definitions, uses and limitations]. *Rev Paul Pediatr*. 2015 Jan-Mar;33(1):88-103.

de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et ,al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016 Apr 13;353:i1901.

Melo AS, Aguiar RS, Amorim MM, Arruda MB, Melo FO, Ribeiro ST,et al. Congenital Zika virus infection: Beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol*. 2016 Dec 1;73(12):1407-1416.

de Oliveira W K, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, do Carmo GM, Henriques CM, Coelho GE, et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Mar 11;65(9):242-7.

Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2142-51.

Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci.* 2006 Nov;13(9):885-97.

Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11;360(24):2536-43.

Eickmann SH, Emond AM, Lima M. Evaluation of child development: beyond the neuromotor aspect. *J Pediatr (Rio J).* 2016 May;92(3 Suppl 1):S71-83.

Einspieler C, Utsch F, Brasil P, Aizawa CY, Peyton C, Hasue RH, et al. Zika working group association of infants exposed to prenatal Zika virus infection with their clinical, neurologic, and developmental status evaluated via the general movement Assessment Tool. *JAMA Netw Open.* 2019 Jan 4;2(1):e187235.

Faiçal AV, de Oliveira JC, Oliveira JV, de Almeida BL, Agra IA, Alcantara LC, et al. Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. *BMJ paediatr Open.* 2019 Jul 5;3(1):e000486.

Figueiras AC, Souza IC, Rios VG, Benguigui Y. Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI.

Frezzato RC, Santos DC, Goto MM, Ouro MP, Santos CT, Dutra V, et al. Fine motor skills and expressive language: a study with children with congenital hypothyroidism. *CoDAS.* 2017 Mar 9; 29(1):e2011600064.

Garcia LP. Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: Emergência, evolução e enfrentamento Brasília: IPEA; 2018. Texto para Discussão;2368.

Godoy AC. Aprendendo a ser formadora, ensinando a ser professora: a prática de ensino como trabalho e investigação no processo de formação de professores da educação básica [Tese de Doutorado]. Piracicaba: Universidade Metodista de Piracicaba; 2006.184p.

Gunnar MR, Herrera A, Hostinar CE. Stress and early brain development. *Encyclopedia on early childhood development.* 2009 Jun 14:1-8.

Grant R, Fléchelles O, Tressières B, Dialo M, Elenga N, Mediamolle N, et al. In utero Zika virus exposure and neurodevelopment at 24 months in toddlers normocephalic at birth: a cohort study. *BMC Med.* 2021 Jan 21;19(1):12.

Gerzson LR, de Almeida CS, Silva JH, Feitosa MM, de Oliveira LN, Schuler-Faccini L. Neurodevelopment of nonmicrocephalic children, after 18 months of life, exposed prenatally to Zika virus. *J Child Neurol*. 2020 Mar;35(4):278-82.

Haby MM, Pinart M, Elias V, Reveiz L. Prevalence of asymptomatic Zika virus infection: a systematic review. *World Health Organ*. 2018 Jun 1;96(6):402-413D.

Hagmann SH. Clinical impact of non-congenital Zika virus infection in infants and children. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Aug;19(8):29

Halpern R, Giugliani ER, Victora CG, Barros FC, Horta BL. Risk factors for suspicion of developmental delays at 12 months of age. *J Pediatr (Rio J)*. 2000 Nov-Dec;76(6):421-8.

Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9):1347-5.

Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, et al. Evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA*. 2017 Jan 3;317(1):59-68.

Hurt H, Betancourt LM. Turning one Year of Age in a Low Socioeconomic Environment: A portrait of disadvantage. *J Dev Behav Pediatr*. 2017 Sep;38(7):493-500.

Illingworth RS. *The Development of the Infant and the Young Child-E-Book: Normal and abnormal*. Elsevier Health Sciences; 2012 Sep 25.

Jackson BJ, Needelman H, Roberts H, Willet S, McMorris C. Bayley scales of infant development screening test-gross motor subtest: efficacy in determining need for services. *Pediatr Phys Ther*. 2012 Spring;24(1):58-62

Cunha RD, Lamy Filho F, Rafael EV, Lamy ZC, de Queiroz AL. Breast milk supplementation and preterm infant development after hospital discharge: a randomized clinical trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 Mar-Apr;92(2):136-42.

Lednicky J, Beau De Rochars VM, El Badry M, Loeb J, Telisma T, Chavannes S, et al. Zika virus outbreak in Haiti in 2014: molecular and clinical data. *PloS Negl Trop Dis*. 2016 Apr 25;10(4):e0004687.

Liesel Stassen ID, Armitage CW, van der Heide DJ, Beagley KW. Zika virus in the male reproductive tract. *New Advances on Zika Virus Research*. 2019 Apr 2:243.

Lima MC, Eickmann SH, Lima AC, Guerra MQ, Lira PI, Huttly SR, et al. Determinants of mental and motor development at 12 months in a low income population: a cohort study in northeast Brazil. *Acta Paediatr*. 2004 Jul;93(7):969-75.

Lopes Moreira ME, Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Damasceno L, Pone M, et al. Neurodevelopment in infants exposed to Zika virus in utero. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2377-9.

Lozoff B. Nutrition and behavior. *Am Psychol.* 1989 feb;44(2):231-6.

McCarthy J, Liu D, Kaskel F. The Need to study developmental outcomes of children born during the COVID-19 pandemic-reply. *JAMA pediatr.* 2022 Jan 1;176(1): 103-4.

MACNAMARA FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Tro Med Hyg.* 1954 Mar; 48(2):139-45.

Madaschi V, Mecca TP, Macedo EC, Paula CS. Bayley III scales of infant and toddler development: transcultural adaptation and psychometric properties. *Paidéia (Ribeirão Preto).* 2016 May;26:189-97.

Marbán-Castro E, Vazquez Guillamet LJ, Pantoja PE, Casellas A, Maxwell L, Mulkey SB, et al. Neurodevelopment in normocephalic children exposed to Zika virus in utero with no observable defects at birth: a systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Health.* 2022 Jun 14;19(12):7319.

Marinho F, Araújo VE, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MR, Lecca RC, et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the information system on live births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol Serv Saúde.* 2016 Oct-Dec;25(4):701-12.

Marks KP, LaRosa AC. Understanding developmental-behavioral screening measures. *Pediatr Rev.* 2012 Oct;33(10):448-57.

Maron DF. What Would It Take to Prove the Zika-Microcephaly Link-Public Health Officials Are Not Yet Ready to Say the Connection Is Causal. *Scientific American.* 2016.

Martins RB. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Feb 19;65(6):159-60.

Melo AO, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Sampaio SA, De Filippis AB. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jan;47(1):6-7.

Moreira RS, de Figueiredo EM. Instruments of assessment for first two years of life of infant. *J Hum Growth and Devel.* 2013 Aug 23;23(2):215-21

Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: A systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2017 May ;23(5):296-305.

Mulkey SB, Arroyave-Wessel M, Peyton C, Bulas DI, Fourzali Y, Jiang J, et al. Neurodevelopmental abnormalities in children with in utero Zika virus exposure without congenital Zika syndrome. *JAMA Pediatr.* 2020 Mar 1;174(3):269-76.

Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Infecções congênitas e perinatais [Congenital and perinatal infections]. *J Pediatr (Rio J)*. 1999 Jul;75 Suppl 1:S15-30. Portuguese.

Musso D, Gubler DJ. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jul;29(3):487-524.

MUSTARD JF. Desenvolvimento cerebral inicial e desenvolvimento humano. Enciclopédia sobre o desenvolvimento na primeira infância. 2010.

Mysorekar IU, Diamond MS. Modeling Zika virus infection in pregnancy. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):481-4.

Nahmias AJ, Walls KW, Stewart JA, Herrmann KL, Flynt WJ. The ToRCH complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegalol-and herpes simplex viruses. *Pediatr Res*. 1971 Aug;5(8):405-6.

Neves FC, Sá CS. Desenvolvimento de lactentes expostos e não expostos ao HIV: estudo longitudinal. *Temas em Saúde*. 2020;20(1):498-518.

Nicastri E, Castilletti C, Balestra P, Galgani S, Ippolito G. Zika virus infection in the central nervous system and female Genital tract. *Emerg Infect Dis*. 2016 Dec;22(12):2228-30.

Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Vasconcelos Z, Gabaglia CR, Damasceno L, et al. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nat Med*. 2019 Aug;25(8):1213-7.

Noronha LD, Zanluca C, Azevedo ML, Luz KG, Santos CN. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 May;111:287-93.

Peçanha PM, Gomes Junior SC, Pone SM, Pone MV, Vasconcelos Z, Zin A, et al. Neurodevelopment of children exposed intra-uterus by Zika virus: A case series. *PloS One*. 2020 Feb 28;15(2):e0229434.

Pinheiro M. Fundamentos de Neuropsicologia-o desenvolvimento cerebral da criança. *Vita et sanitas*. 2007 Jun;1(1):34-48.

Pool KL, Adachi K, Karnezis S, Salamon N, Romero T, Nielsen-Saines K, et al. Association between neonatal neuroimaging and clinical outcomes in Zika-exposed infants from Rio de Janeiro, Brazil. *JAMA netw Open*. 2019 Jul 3;2(7):e198124.

Richmond JB. Child development: a basic science for pediatrics. *Pediatrics*. 1967 May;39(5):649-58.

Rodrigues OM. Employment of scales to evaluate babies' development. *Educar em Revista*. 2012:81-100.

Rubio-Codina M, Araujo MC, Attanasio O, Muñoz P, Grantham-McGregor S. Concurrent validity and feasibility of short tests currently used to measure early

childhood development in large scale studies. *PLoS One*. 2016 Aug 22;11(8):e0160962.

Santos DN, Aquino EM, de Souza Menezes GM, Paim JS, da Silva LM, de Souza LE, et al. Documento de posição sobre a tríplice epidemia de Zika-dengue-chikungunya. observatório de análise política em saúde. 2016.

Sheridan MA, Balaraman V, Schust DJ, Ezashi T, Roberts RM, Franz AW. African and asian strains of Zika virus differ in their ability to infect and lyse primitive human placental trophoblast. *PLoS One*. 2018 Jul 9;13(7):e0200086.

Shonkoff JP. Protecting brains, not simply stimulating minds. *Science*. 2011 Aug 19;333(6045):982-3.

Shonkoff JP, Garner AS. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care; Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*. 2012 Jan;129(1):e232-46.

Silva ND, Lamy Filho F, Gama ME, Lamy ZD, Pinheiro AD, Silva DD. Instruments of evaluation of child development of premature newborns. *J Hum Growth Develop*. 2011;21(1):85-98.

Sobral da Silva PF, Eickmann SH, Ximenes RA, Martelli CM, Brickley EB, C. Lima M, e al. Neurodevelopment in Children Exposed to Zika Virus: What Are the consequences for children who do not present with microcephaly at birth?. *Viruses*. 2021 Jul 22;13(8):1427.

Sociais RZ. Epidemia de Zika no Brasil Lições Aprendidas e Recomendações. Rio de Janeiro: Rede Zika Ciências Sociais. 2019.

Subissi L, Dub T, Besnard M, Mariteragi-Helle T, Nhan T, Lutringer-Magnin D, et al. Zika virus infection during pregnancy and effects on early childhood development, French Polynesia, 2013–2016. *Emerg Infect Dis*. 2018 Oct;24(10):1850-58.

Tahotná A, Brucknerová J, Brucknerová I. Zika virus infection from a newborn point of view. TORCH or TORZiCH?. *Interdiscip Toxicol*. 2018 Dec;11(4):241-246.

Teixeira GA, Dantas DN, Carvalho GA, Silva AN, Lira AL, Enders BC. Analysis of the concept of the Zika virus congenital syndrome. *Ciêns Saúde Colet*. 2020 Feb; 25(2):567-74.

Tucci V, Moukaddam N, Meadows J, Shah S, Galwankar SC, Kapur GB. The forgotten plague: psychiatric manifestations of Ebola, Zika, and emerging infectious diseases. *J Glob Infect Dis*. 2017 Oct;9(4):151-56.

Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, Vandamme YM, Maquart M, Le Guillou-Guillemette H, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2501.

UNICEF. Inequities in Early Childhood Development What the data say Evidence from the multiple cluster surveys. New York: United Nations Childrens Fund. 2012 Feb:2-16.

Valiati MR. Fatores de risco e intervenção precoce nos centros de educação infantil. Dissertação (mestrado). Univ.Federal do Paraná UFPR,2014. 157 f. JF. Desenvolvimento cerebral inicial e desenvolvimento humano.

van der Linden V, Pessoa A, Dobyys W, Barkovich AJ, van der linden Júnior H, Filho EL, et al. Description of 13 infants born during october 2015-january 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth—Brazil. MMWR Morb Mortal Wkly. Rep. 2016 Dec 2;65(47):1343-8.

Villar J, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Knight HE, Ruyan P, Cheikh Ismail L, Barros FC, Lambert A, Papageorghiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. BJOG. 2013 Sep;120 Suppl 2:9-26, v.

Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil J, Perlman J. Volpe's neurology of the newborn e-book. Elsevier Health Sciences; 2017 Sep 13.

Walfisch A, Sermer C, Cressman A, Koren G. Breast milk and cognitive development—the role of confounders: A systematic review. BMJ Open. 2013 Aug 23;3(8):e003259.

Walhovd KB, Krogsrud SK, Amlien IK, Bartsch H, Bjørnerud A, Due-Tønnessen P, et al. Neurodevelopmental origins of lifespan changes in brain and cognition. Proc Natl Acad Sci.USA 2016 Aug 16;113(33):9357-62.

Wen Z, Song H, Ming GL. How does Zika virus cause microcephaly?. Genes Dev. 2017 May 1;31(9):849-61.

World Health Organization/Organisation Mondiale de la Sante. Integrate management of Childhood Illness: A WHO/UNICEF Initiative. Bulletin of the WHO de L'Organisation Mondiale dela Sante. 1997; Suppl (1) 75, Finland.

World Health Organization, World Health Organization. WHO Multicentre Growth Reference Study Group: WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: WHO. 2006.

World Health Organization. Fourth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus.

Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015 Jun;110(4):569-72.

Zeppone SC, Volpon LC, Del Ciampo LA. Monitoring of child development held in Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2012;30:594-9.

13 Anexo I - Ficha de coleta e dados



FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

NE-Código: _____

1. Identificação

Nome do paciente: _____

Prontuário: _____

Sexo: () Masc () Fem () Indeterminado Data Nascimento: ___/___/___

Local: _____

Nome da Mãe: _____

DN Mãe: ___/___/___ Idade mãe: ___ anos Pront Mãe: _____

Raça/Cor: () Branca () Preta () Amarela () Parda () Indígena (Etnia: _____)

() Ignorado Escolaridade (maior nível completo): () Sem escolaridade (

) Fundamental I () Fundamental II () Médio () Superior () Ignorado

Ocupação: _____

2. História gestacional

Você teve manchas vermelhas no corpo durante a gestação? (

) Não () Sim Quantas vezes? _____

1º episódio: Quando? () 1º Trim () 2º Trim () 3º Trim _____ sem gestação
_____ mês gestação

Data do início do exantema: ___/___/___ Duração? _____

Iniciou onde? () Cabeça/pescoço () Tronco () MMSS () MMII () Difuso por todo
corpoDisseminou? () Não () Sim, p/ onde? () Cabeça/pescoço () Tronco () MMSS ()
MMII () todo corpo

Outros sinais e sintomas? () Febre, temperatura máxima? _____ °C duração: _____

() Prurido () Tosse () Coriza () Cefaleia () Mialgia () Artralgia, quanto tempo? _____

() Vômitos () Linfadenopatia () Hiperemia conjuntival () Dor retroorbital

() Outros: _____

Se teve outros sintomas, o rash surgiu: () Primeiro () Logo após () Dias após
os outros sintomas

Tomou remédio? () Não () Sim, qual? _____

Teve atendimento médico? () Não () Sim, qual diagnóstico clínico? _____

Diagnóstico laboratorial de Zika? () Não () Sim

() Sorologia: () IgM+ () IgM- () IgG+ () IgG- () sem resultado Data: ___/___/___

LAB: _____

() PCR: () sg () urina () Líq. Amniótico () Pos () Neg () Ign Data: ___/___/___

LAB: _____

() PCR: () sg () urina () Líq. Amniótico () Pos () Neg () Ign Data: ___/___/___

LAB: _____

() PCR: () sg () urina () Líq. Amniótico () Pos () Neg () Ign Data: ___/___/___

LAB: _____

Exames na gestação:

Exame	Data	Resultado				
Anti-HIV	___/___/___	() Pos	() Neg	() Ign		
Toxoplasmose	___/___/___	() IgG+	() IgG-	() IgM+	() IgM-	() Ign
CMV	___/___/___	() IgG+	() IgG-	() IgM+	() IgM-	() Ign
HSV	___/___/___	() IgG+	() IgG-	() IgM+	() IgM-	() Ign
Sífilis (VDRL)	___/___/___	() Não reator				
Outros	___/___/___					
	___/___/___					

Vínculos:

Fisioterapia: _____

Fonoaudiologia: _____

Neurologia: _____

Outros: _____

Vacinas em dia: () sim () não _____

() viu cartão () não viu cartão

História do desenvolvimento: _____

3. História pregressa da criança:

Internação desde o nascimento? () SIM () NÃO Qual motivo: _____.

Por quanto tempo? _____.

Teve pneumonia? () SIM () NÃO

Teve Bronquiolite no último ano? ()SIM ()NÃO

Teve infecção urinária? ()SIM ()NÃO

Gastrostomia? ()SIM ()NÃO

Anemia: ()SIM ()NÃO Hb_____.

Outros:_____

_____.

4. Exame físico:

Peso:_____ (z-score____) Estatura:_____ (z-score____) PC:_____ (z-score____) IMC:_____ (z-score____)

Ectoscopia: _____

Cabeça e pescoço: () normal () alterado _____

Ap.respiratório : () normal () alterado _____

Ap. cardiovascular: () normal () alterado _____

Abdome: () normal () alterado _____

Membros: () normal () alterado _____

Genitália: () normal () alterado _____

Neurológico: () normal () alterado _____

Outros:_____

Observações:_____

14 Anexo II - Parecer consubstanciado do CEP

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Exposição Vertical ao Zika Vírus e suas conseqüências no neurodesenvolvimento da criança

Pesquisador: maria elisabeth lopes moreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52675616.0.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.397.153

Apresentação do Projeto:

O recente aumento de casos de microcefalia congênitas observado no Brasil é motivo de grande preocupação. Uma vez que o aumento se deu alguns meses após a introdução do ZIKA vírus (ZIKV) no país, associado com relatos de parturientes com doenças febris e exantemática durante a gestação, a hipótese da relação entre a infecção por ZIKV e a microcefalia tornou se plausível. No entanto, estudos sobre a fisiopatologia da

infecção materna por ZIKV, suas conseqüências para o feto e o desenvolvimento de encefalopatias graves ainda são necessários. É preciso conhecer a história natural da transmissão vertical e sua associação com alterações do neurodesenvolvimento fetal, através da identificação de biomarcadores de risco, mecanismos de resposta inflamatórias, evolução viral e desenvolvimento de testes sorológicos para identificação de infecção pelo

Zikavírus. O *Aedes aegypti* é responsável pela transmissão de diversos tipos de vírus de interesse para a saúde humana. Atualmente é responsável pela transmissão dos vírus da Dengue (DENV), Chikungunya (CHKV) e Zika (ZIKAV) em proporções epidêmicas.

Este projeto realizará um estudo longitudinal da gestação até o final do terceiro ano de vida no qual a exposição principal será a infecção por Zika vírus. Os desfechos do estudo serão: microcefalia e outras anomalias congênitas neurológicas, alterações oftalmológicas, auditivas e do

Endereço: RUJ BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 1.397.153

neurodesenvolvimento desde o nascimento até a idade de 3 anos, óbitos em gestante, abortos, óbitos fetais, óbitos durante os primeiros 3 anos de vida. A coorte de pacientes expostos ao vírus será seguida e a definição da exposição será revista o final do estudo ou após a realização de testes sorológicos para Zika. Ao final, será realizada a análise considerando um estudo de caso controle aninhado a coorte em seguimento.

Objetivo da Pesquisa:

Obj primário: 1- Avaliar a história natural da transmissão vertical do vírus Zika da gestação até o final do terceiro ano de vida; 2- Avaliar o recém-nascido exposto ao Zikavírus na gravidez até o terceiro ano de vida; 3 - Avaliar o leite materno de nutrízes com infecção aguda pelo ZikaVírus. 4- Contribuir para o desenvolvimento de testes sorológicos para o diagnóstico laboratorial de ZIKV.

Obj secundário:

Descrever a existência de fatores de risco materno co-associados ao desenvolvimento de microcefalia; - Descrever as alterações ultrassonográficas fetais aos bebês expostos aos ZIKV, CHIKV e DENV; - Descrever alterações placentárias morfológicas, histológicas e inflamatórias de pacientes expostas aos ZIKV, CHIKV e DENV; - Avaliar o genótipo molecular do ZIKV em associação ao risco de desenvolvimento de microcefalia; - Analisar estruturalmente a morfogênese de cérebros de fetos resultantes de abortos e natimortos de grávidas expostas ao ZIKV; - Avaliar a associação entre a exposição ao ZIKV e anomalias congênitas (microcefalia e outras) - Avaliar a associação entre a exposição ao ZIKV e alterações no neurodesenvolvimento até o terceiro ano de vida; - Avaliar a associação entre a exposição ao ZIKV e alterações oftalmológicas em recém-nascidos e lactentes até o final do terceiro ano de vida; - Avaliar a associação entre a exposição ao ZIKV e alterações auditivas até o terceiro ano de vida; - Avaliar sensibilidade e especificidade de anticorpos específicos ao ZIKV da classe IgM ou índice de avididade dos anticorpos específicos ao ZIKV da classe IgG durante a infecção aguda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos relacionados a participação na pesquisa são os inerentes a coleta de sangue como hematomas e dor na gestante como no bebê. Os exames oftalmológicos necessitam de colírios para dilatar a pupila o que pode ocasionar ardência transitória. Os exames para testar o desenvolvimento adequado são indolores e apenas necessitam de um certo tempo para realização.

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.397.153

Benefícios:

Os benefícios estão ligados ao acompanhamento da gravidez e do desenvolvimento do recém-nascido no IFF, com exames que em geral não seriam realizados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante principalmente no momento em que o país enfrenta uma epidemia pelo Zika vírus e o crescimento alarmante no número de recém nascidos com microcefalia. O projeto vai estudar a história natural da doença através do seguimento de gestantes e de seus bebês até o terceiro ano de vida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Deve ser anexado uma nova versão do TCLE utilizando um texto de fácil compreensão para o participante. Para a conformidade do TCLE com a 466/12 deve ser acrescentado o item sobre garantia de ressarcimento, garantia de indenização e garantia de sigilo.

Recomendações:

Aprovar e aguardar a inclusão da nova versão do TCLE de acordo com as considerações do relator. A nova versão assinada e carimbada pelo CEP é que deve ser utilizada.

Anexar a carta de registro do projeto no Departamento de Pesquisa.

Evitar exames invasivos em crianças assintomáticas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Observar a anexação de nova versão do TCLE e da carta de registro no Departamento de Pesquisa

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_655029.pdf	22/01/2016 16:48:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	zikaprojeto.docx	22/01/2016 16:47:47	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	neonatologia.pdf	22/01/2016 16:44:50	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	pediatria.pdf	22/01/2016 16:44:28	maria elisabeth lopes moreira	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.397.153

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	22/01/2016 16:43:54	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	22/01/2016 16:43:15	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	obstetricia.pdf	22/01/2016 16:35:54	maria elisabeth lopes moreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 28 de Janeiro de 2016

Assinado por:
Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br

15 Anexo III -Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Lactente Sem historia de exposição

Exposição Vertical ao Zika Vírus e suas consequências no neurodesenvolvimento da criança

Pesquisadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira

Contato: Avenida Rui Barbosa 716 telefone (21) 25541911

Instituição: Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente

Endereço: Avenida Rui Barbosa 716, Flamengo.

Nome do recém-nascido ou lactente _____

Prontuário: _____

Nome da mãe _____

Estamos convidando o seu bebê e você a participar da pesquisa intitulada "Exposição Vertical ao Zika vírus e suas consequências no neurodesenvolvimento da criança" pois você ficou grávida em uma período onde o vírus estava circulando mas não teve nenhum sintoma da doença.

Algumas vezes, pessoas que tiveram contato com o vírus da Zika não apresentam sintomas, por isso iremos realizar esta pesquisa com um grupo de recém-nascidos que nasçam neste período em que o vírus da Zika estava circulando, e queremos acompanhar o crescimento e o desenvolvimento neurológico do seu filho. O exame do seu filho, que nasceu normal, vai ajudar a planejar o cuidado

com as crianças que tiveram Zika e ao mesmo tempo o seu filho pode se beneficiar em ter um bom exame sobre o seu desenvolvimento.

Para isto o seu filho será acompanhado nos ambulatórios de pediatria e fará alguns exames e você vai responder a um questionário sobre sua saúde, seu pré-natal e sobre a saúde do seu bebe.

Procedimentos da Pesquisa: Se o bebe já tiver nascido fora do IFF, você deverá trazer todos os exames que você fez no pré-natal, seu cartão de pré-natal e a caderneta da criança, porque vamos anotar os dados relacionados ao seu pré-natal, a presença ou ausência de sintomas de Zika durante a gravidez e outros dados sobre o parto e exames do bebê.

Os seguintes exames serão obtidos para fins desta pesquisa:

- 1- Em você : Exame de sangue para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como dengue. Se você não tiver tido sintomas de Zika, vamos colher sangue para armazenar e fazer testes sorológicos.
- 2- O bebe será acompanhado para verificar se o crescimento e nutrição estão adequados. Para isto, ele será pesado, medido e outras medidas como circunferência do braço e prega cutânea serão colhidas;
- 3- Exames para acompanhar o desenvolvimento serão realizados e também outros exames auditivos e oftalmológicos se necessários. O teste para avaliar o desenvolvimento da criança usa brinquedos e chama-se Teste de Bayley e será aplicado por uma psicóloga especializada em neurodesenvolvimento. Durante estes testes, testes de função visual e auditiva serão realizados e consistem em testar se o bebe acompanha movimentos, objetos e sons principalmente.

Se, por questões clínicas ou pediátricas o pediatra necessitar pedir algum exame de sangue do bebe, solicitamos a você permissão para realizar exame para Dengue e Zika neste sangue colhido. Exames de sangue do

bebe portanto, só serão coletados se ele precisar de colher sangue por outra causa ou se você quiser saber como seria os exames dele.

Gostaríamos entretanto, de realizar este exame para Dengue e Zika em você e portanto estamos também solicitando sua permissão para verificarmos se em algum momento você teve zika ou dengue sem sintomas.

Riscos e Benefícios: Os riscos relacionados a sua participação e do seu bebe na pesquisa são os mesmo que ocorrem em uma coleta de sangue, como hematomas e dor, tanto em você como no seu bebe. Os exames oftalmológicos necessitam de colírios para dilatar a pupila o que pode ocasionar ardência passageira mas o bebe só fará este exame se os testes clínicos de função visual indicarem que ele precisa disto. Os exames para testar o desenvolvimento adequado não causam dor e apenas precisam de um certo tempo para realização. Os benefícios estão ligados ao acompanhamento do crescimento e do desenvolvimento do seu recém-nascido no IFF, com vários exames. Você receberá uma cópia dos resultados de todos os exames.

A sua participação e de seu filho/a nesta pesquisa é voluntária e você pode abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo ao tratamento ou acompanhamento do bebe nesta instituição. Em caso de saída do estudo você e seu bebê continuaram a ser atendidos no IFF conforme rotina atual da instituição. Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, não haverá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. Se houver dano a você ou seu bebe relacionado a procedimentos da pesquisa você terá direito a indenização. Todos os resultados

dos exames ficarão no seu prontuário médico e você pode ter cópias de todos se assim o desejar.

Confidencialidade: Todas as informações que forem coletadas sobre você e seu bebê, no decorrer da pesquisa serão mantidas estritamente confidenciais. A informação ficará disponível publicamente em um banco de dados científico localizada na Fiocruz, mas não incluirá quaisquer informações pessoais como seu nome, endereço ou outras informações que tornem possível identificá-la. Estas informações poderão ser usadas para esta pesquisa e para outras pesquisas e, portanto, ficarão disponíveis em um banco com acesso aberto a outros pesquisadores. Entretanto, nenhuma informação que te identifique ficará disponível. Você pode escolher autorizar ou não essa disponibilização para outros pesquisadores neste tipo de acesso.

Este documento foi elaborado em duas vias. Você receberá a via original deste documento assinado e com todas as páginas rubricadas, tanto pela pesquisadora quanto por você ou o responsável que assinar.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira é um comitê de avaliação ética dos projetos de pesquisa que estejam em curso na instituição. O CEP funciona de segunda à sexta-feira, no horário das 08 às 17 h, e se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e mail: cepiff@iff.fiocruz.br; telefone: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Estamos solicitando abaixo seu consentimento livre, esclarecido e voluntário na qualidade de participante da pesquisa e responsável pelo recém-nascido:

Declaração:

1- Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Responsável
Data:
Telefone:

Pesquisadora Responsável
Data:
Instituto Fernandes Figueira
Av. Rui Barbosa 716 Flamengo
Tel.: 2554-1739

Testemunha
Documento:
Endereço/telefone:

Eu **autorizo** ou eu **não autorizo** a disponibilização dos dados em acesso aberto.

16 Anexo IV - Artigo 1

Desenvolvimento de crianças nascidas durante a epidemia do vírus Zika no Brasil: uma geração em risco?

Development of children born during Zika virus epidemic in Brazil: a threatened generation?

Resumo

Introdução: durante a epidemia de Zika no Brasil, estudos focaram no desenvolvimento de crianças com exposição intrauterina ao vírus, a despeito da recomendação que toda criança nascida na epidemia deveria ter seu desenvolvimento acompanhado com atenção. O desenvolvimento das crianças mesmo sem exposição intrauterina pode ser prejudicado por fatores de estresse ambientais, socioeconômicos e individuais que ocorrem durante uma epidemia. **Objetivo:** avaliar a prevalência de atrasos no desenvolvimento cognitivo, linguagem e motor, e identificar fatores associados com a variação nos escores do desenvolvimento. **Método:** estudo transversal com 78 crianças neurotípicas sem exposição ao vírus, de 11 a 39 meses avaliadas pela Bayley III. **Resultados:** 27% das crianças teve atraso em pelo menos um domínio do desenvolvimento. A linguagem foi a mais afetada (24,4%). Não houve relação dos atrasos com os fatores sociodemográficos avaliados. **Conclusão:** pela alta prevalência de atrasos e falta de estudos sobre o impacto da epidemia no desenvolvimento infantil, admite-se que é uma geração ameaçada e que necessita acompanhamento do desenvolvimento até a idade escolar como tem sido nas crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika. Essa é uma oportunidade para o diagnóstico de atrasos de desenvolvimento numa idade em que podem ser revertidos.

Palavras-chave: Zika, Desenvolvimento infantil, Epidemia, Atraso

Abstract

Background: During the Zika epidemic in Brazil, studies focused mainly on the development of children with intrauterine exposition to the virus despite the recommendation that every child born during the epidemic should have their development closely monitored. The development of children even without intrauterine exposition can be harmed by environmental, socioeconomic and individual stressors that occur during an epidemic. **Objective:** The objective was to assess the prevalence of delays in cognitive, language and motor development, and to identify factors associated with variations in development scores. **Methods:** Cross-sectional study with 78 neurotypical children without intrauterine exposition to the virus, aged 11 to 39 months assessed by Bayley III Scales. **Results:** 27% of children were delayed in at least one developmental domain and language was the most affected (24,4%). There was no relationship between delays and the sociodemographic factors evaluated. **Conclusion:** Due the high prevalence of delays and the lack of studies on the impact of the epidemic on child development, it is admitted that this is a threatened generation and that needs development monitoring until school age, as has been the case in children who, had intrauterine exposition to Zika virus. This is an opportunity to detect developmental delays at an age when they still can be reversed.

Keywords: Zika, Child development, Epidemic, Delay

INTRODUÇÃO

Nos anos de 2015-2016 o Brasil vivenciou a grande epidemia pelo vírus Zika (ZIKV). No começo da epidemia, o foco das pesquisas estava nas gestantes sintomáticas cujos filhos nasciam com a Síndrome Congênita da Zika e havia o desconhecimento das consequências das infecções assintomáticas, uma limitação dos kits de teste diagnóstico e poucos centros qualificados para testagens¹.

Naquele momento era necessário se descrever essa nova doença e propor ações para o seu enfrentamento que contemplassem, entre outras, a saúde reprodutiva das mulheres e o seguimento das crianças, desde a gestação até a primeira infância². Observou-se também uma grande produção científica sobre o desenvolvimento das crianças com exposição intrauterina ao ZIKV que nasciam sem distúrbios neurológicos aparentes^{3,4}. Porém, não havia pesquisas sobre o impacto da epidemia para as mulheres gestantes que não adoeceram e o desenvolvimento de seus filhos na população geral, embora houvesse documentos que recomendavam o acompanhamento do desenvolvimento de toda a geração de crianças nascidas durante a epidemia mesmo na ausência de história prévia de infecção materna⁵.

Em relação à saúde da mulher, suscitou-se a inclusão de sorologias para Zika nos exames de rotina do pré-natal⁶. Essa proposta não foi implantada mesmo sabendo-se que cerca de 80% das pessoas infectadas pelo ZIKV podem não apresentar sinais clínicos da doença⁷ e não havia testes sorológicos específicos. Paralelamente às pesquisas biomédicas houve uma exposição midiática massiva a notícias que culpabilizavam a população pela falha no controle do mosquito transmissor da Zika, pelos riscos de se engravidar neste período, pelo estigma da microcefalia e seu prejuízo para o desenvolvimento das crianças, a inexistência de vacinas e pela fragilidade dos serviços de saúde para suportar o grande número de casos que surgiam. Isso gerou estresse ambiental, social e individual que se refletiu inclusive na redução da taxa de natalidade no país em 2016 comparada a 2015⁸.

Estudos demonstram que epidemias prolongadas por doenças infecciosas como da Zika e recentemente do Covid-19 podem impactar negativamente sobre as crianças e seus cuidadores com prejuízo para o desenvolvimento⁹. Embora seja preconizada a avaliação sistemática do desenvolvimento infantil nos três primeiros anos de vida por instrumentos específicos, estudos mostram que o método para

detectar alterações no desenvolvimento mais utilizado pelos profissionais da saúde é a avaliação clínica informal, que identifica atrasos em menos de 30% das crianças¹⁰. Dentre os instrumentos de avaliação, a Escala do Desenvolvimento de Lactentes e Pré-escolares, terceira edição (Bayley III)¹¹ é considerada padrão ouro, está validada no Brasil¹² e tem sido amplamente aplicada por pesquisadores brasileiros.

Assim, considerando-se que as crianças nascidas durante a epidemia, independentemente de sua condição sorológica em relação ao ZIKV podem ter tido seu neurodesenvolvimento comprometido, o objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência de atrasos nos principais domínios do desenvolvimento infantil: o cognitivo, a linguagem e o motor em crianças nascidas durante a epidemia sem exposição intrauterina ao ZIKV e identificar fatores associados às variações nos escores do desenvolvimento.

Método

Estudo transversal em uma coorte de crianças acompanhadas no ambulatório de puericultura de um instituto público de pediatria do Rio de Janeiro nascidas entre 2015/2017, mas não expostas ao vírus Zika. De março de 2018 a março de 2020 foi oferecida a avaliação de desenvolvimento a 187 crianças elegíveis para o estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o registro CAAE 5267566116000005269. As mães assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ao final do teste recebiam o resultado com orientações e encaminhamentos para avaliação complementar quando necessário.

A avaliação antropométrica das crianças foi realizada usando-se 4 indicadores de desenvolvimento: peso para idade, altura para idade, peso para altura e perímetro cefálico para idade. Foram calculados os escores Z usando-se como referência os valores do Intergrowth 21¹³ e OMS¹⁴. As variáveis sociodemográficas consideradas relevantes para avaliação do desfecho foram: idade materna, escolaridade, renda familiar em salários-mínimos por mês, sexo da criança e idade da avaliação. Elas eram obtidas durante as consultas ou nos prontuários.

Os critérios de inclusão foram: crianças de 11 a 39 meses com idade gestacional ≥ 37 semanas e Apgar ao quinto minuto ≥ 7 e peso ao nascimento ≥ 2500 g e Z Escore do perímetro cefálico entre -1,9 e +2. Critérios de exclusão: crianças com agravos à saúde que sabidamente podem comprometer seu desenvolvimento como microcefalia ou história gestacional de doenças do grupo TORCHS ou malformações congênitas ou síndromes genéticas ou comorbidades por intercorrências respiratórias no período perinatal ou a criança não conseguir concluir o teste.

A criança era confirmada sem exposição intrauterina quando o binômio mãe criança tinha sorologia negativa para Zika em amostras de soro usando ensaios anti-ZIKV ELISA IgM e IgG (Euroimmun, Lübeck, Alemanha), visando o antígeno NS1 do ZIKV. Todas as crianças foram testadas pela Bayley III, nos três domínios: cognitivo, linguagem (compreensiva e expressiva) e motor (grosso e fino). O teste foi feito por psicóloga certificada para sua aplicação e durava em média 40 minutos.

Em relação aos domínios avaliados, foram adotados os valores do seu Escore Composto (EC) com desvio padrão (DP) que variam de 40 a 160 pontos com a média de 100 e DP para ± 15 pontos. EC entre 85 e 160 (-1 a >2 DP), no domínio avaliado, classifica o desenvolvimento como adequado para a idade. Escore de 84 a 70 (-1 a -2 DP) está abaixo da média e é o ponto de corte para atraso leve a moderado. EC menor que 70 (< -2 DP), está muito abaixo da média e indica atraso grave no desenvolvimento.

Análise estatística

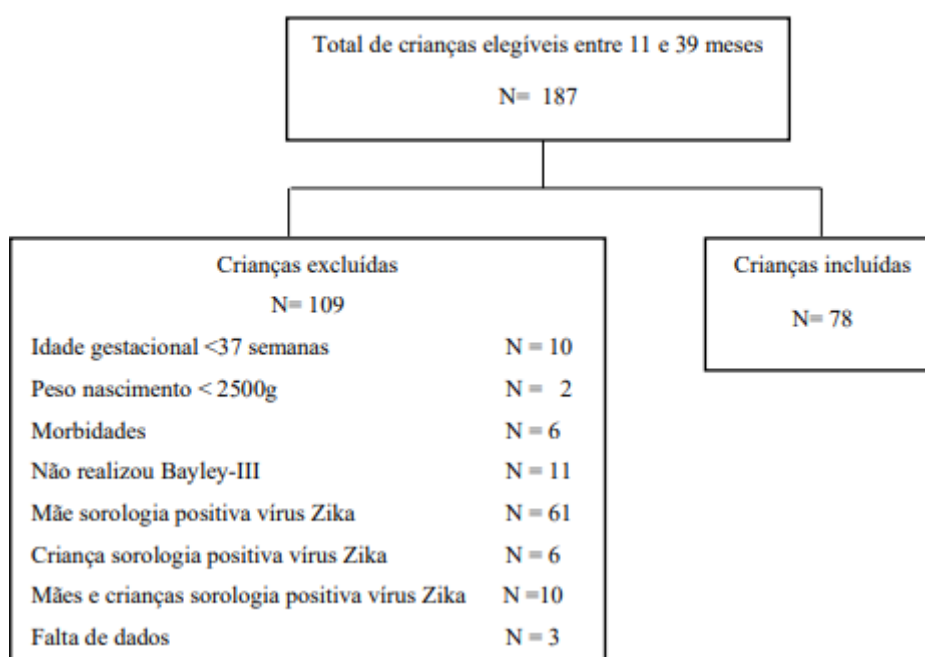
As informações coletadas foram armazenadas no Microsoft Excel e usou-se os programas SPSS, edição 22 e R, edição 3.6.1 para a análise dos dados. Usou-se frequência e porcentagens para caracterizar os dados categóricos enquanto os dados numéricos foram descritos como média e desvio-padrão ou mediana e Intervalo interquartil (IIQ). Para verificar a associação entre a presença de alterações no neurodesenvolvimento e características sociodemográficas empregou-se o teste qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fischer (nos casos em que se observou pelo menos uma frequência esperada inferior a cinco) para variáveis categóricas ou teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas. Na comparação do Escore Composto (EC) da Bayley III e as características supracitadas foram utilizados os

testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e o teste de Dunnet para comparações múltiplas entre os grupos.

Resultados

Do total de 187 crianças elegíveis foram excluídas 109 crianças: 10 tinham idade gestacional < 37 semanas, duas peso de nascimento < 2500g, seis apresentavam morbidades, 11 não conseguiram concluir a avaliação, três tinham dados incompletos. 77 crianças foram excluídas pois a mãe e/ou a criança testaram positivo para Zika. Ao final incluiu-se 78 crianças neurotípicas sem exposição intrauterina ao ZIKV. (Figura 1)

Figura 1- Fluxograma de seleção das crianças participantes do estudo.



Os dados sociodemográficos das 78 mães e seus filhos (as) estão na Tabela 1 e mostram que a maioria das mães era jovem (mediana 29 anos, IIQ: [25-36 anos] e tinha entre 10-12 anos de estudo (69,2%). A distribuição pela renda familiar mostra que 38 famílias (48,7%) recebiam menos de 2 salários-mínimos/mês e 37 famílias (47,4%) entre 2 e 4 salários-mínimos. Somente 3,8% recebia mais que 5 salários-mínimos por mês. A distribuição das crianças pelo sexo foi homogênea: 38 do sexo

feminino (48,7%) e 40 do sexo masculino (51,3%), sendo 68 crianças de 11 a 24 meses (87,2%) e 10 maiores que 24 meses (12,8%).

Nenhuma criança apresentava microcefalia nem atraso no crescimento; nenhuma estava abaixo do peso, do comprimento para idade e não tinham baixo peso para o comprimento.

Tabela 1 - Dados sociodemográficos de crianças e mães sem exposição ao vírus Zika

Variáveis	N	%
Gênero		
Feminino	38	48,7
Masculino	40	51,3
Idade (meses)		
≤ 24	68	87,2
> 24	10	12,8
Idade materna (anos)	29 [25 - 36]	
Escolaridade (anos de estudo)		
< 9	7	9
10 a 12	54	69,2
>12	17	21,8
Renda familiar (salário-mínimo)		
< 2	38	48,7
2 a 4	37	47,4
> 5 a 10	3	3,8

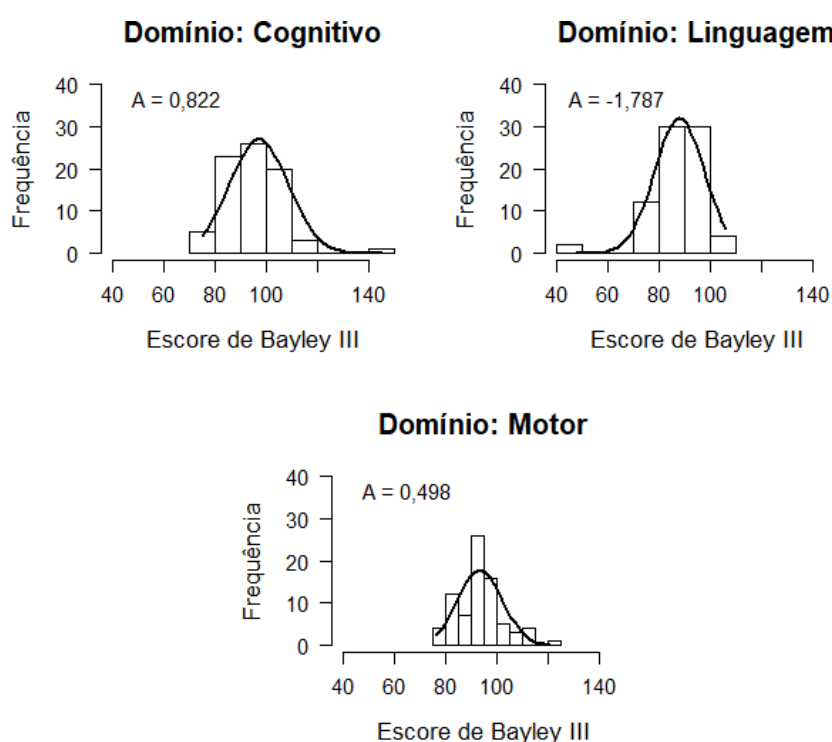
Na Tabela 2 vemos que, 57 crianças (73,1%) tiveram desenvolvimento adequado para a idade. Vinte e uma crianças (27%) tiveram alteração no resultado da Bayley III em pelo menos um dos três domínios funcionais (-1 DP a < -2 DP). O domínio mais afetado foi da linguagem em 24,4% das crianças sendo 21,8% com atraso leve/moderado e 2,6% com atraso grave. Seguiu-se de 10,3 % de atraso motor e 6,4% no cognitivo.

Tabela 2 - Resultados da avaliação de desenvolvimento da Bayley III

Avaliação Bayley III	<u>Adequado</u>	<u>Atraso leve/moderado</u>	<u>Atraso grave</u>
	n (%)	n (%)	n (%)
Total =78	57(73,1)	19 (24,3)	2 (2,6)
Score	>2 e 1 DP		< 2 DP
Cognitivo	73 (93,6)	5 (6,4)	0
Linguagem	59 (75,6)	17 (21,8)	2 (2,6)
Motor	70 (89,7)	8 (10,3)	0

Referente aos resultados da avaliação de desenvolvimento espera-se encontrar na população geral uma distribuição normal de escores quando se aplica um instrumento padronizado como a Bayley III. Neste estudo observamos que a distribuição dos escores no domínio da linguagem apresentou assimetria negativa com prolongamento maior da curva à esquerda indicando a presença de pontuações mais baixas neste domínio (Figura 2).

Figura 2- Distribuição dos escores nos domínios cognitivo, linguagem e motor



A média e a mediana da pontuação do Escore Composto na linguagem foi respectivamente 87,9 e 89 pontos. No domínio cognitivo 97,3 e 97,5. No domínio motor 93,7 e 94 pontos. A Tabela 3 descreve a comparação entre os dados sociodemográficos analisados como preditores de alteração do desenvolvimento, e o resultado dos domínios avaliados pela Bayley III. Não encontramos nenhuma relação de atrasos com as variáveis associadas, considerando-se nível de significância de 5%.

Tabela 3 – Resultados da relação dos dados sociodemográficos com atraso no desenvolvimento da Bayley-III

	Cognitivo		p valor	Linguagem		p valor	Motor		p valor
	Normal	Atraso		Normal	Atraso		Normal	Atraso	
Sexo			0,671 [†]			0,234 [*]			0,385 [†]
Feminino	35 92,10%	3 7,90%		31 81,60%	7 18,40%		35 92,10%	3 7,90%	
Masculino	38 95,00%	2 5,00%		28 70,00%	12 30,00%		35 87,50%	5 12,50%	
Idade (meses)			0,494 [†]			0,436 [†]			0,587 [†]
< 24	63 92,60%	5 7,40%		50 73,50%	18 26,50%		60 88,20%	8 11,80%	
>24	10 100,00%	0 0,00%		9 90,00%	1 10,00%		10 100,00%	0 0,00%	
Escolaridade (anos estudo)			0,296 [†]			0,917 [†]			0,090 [†]
< 9	6 85,70%	1 14,30%		6 85,70%	1 14,30%		5 71,40%	2 28,60%	
10 a 12	50 92,60%	4 7,40%		40 74,10%	14 25,90%		48 88,90%	6 11,10%	
>12	17 100,00%	0 0,00%		13 76,50%	4 23,50%		17 100,00%	0 0,00%	
Renda Familiar (salário-mínimo)			0,475 [†]			0,579 [†]			0,792 [†]
<2	39 92,90%	3 7,10%		31 73,80%	11 26,20%		88 86,30%	14 13,70%	
2 a 5	31 93,90%	2 6,10%		25 75,80%	8 24,20%		55 80,90%	13 19,10%	
>5	3 100%	0 0%		3 100,00%	0 0,00%		6 100%	0 0%	
Idade Materna (em anos)	29 [25-35]	37 [31-38]	0,184 [§]	29 [22-36]	31 [25-37]	0,333 [§]	29 [24-36]	31 [28-36]	0,405 [§]

* Teste qui-quadrado de Pearson

† Teste exato de Fisher

§ Teste de Mann-Whitney

Discussão

Durante uma epidemia a mídia e a saúde pública geralmente focam nas questões biológicas e epidemiológicas. Raramente nas questões de saúde mental das mães e crianças que surgem nas epidemias relacionadas com doenças infecciosas emergentes¹⁵, como foi na epidemia do vírus Zika. O estresse ambiental e individual associado ao ZIKV, a microcefalia e alterações no desenvolvimento fetal

podem 61 prejudicar a saúde mental materna¹⁶ e conseqüentemente seu desempenho em relação ao desenvolvimento de seus filhos adiante.

Os resultados de nosso estudo da avaliação do desenvolvimento de crianças neurotípicas nascidas durante a epidemia, e que não foram afetadas pela exposição intrauterina ao ZIKV, mostra que 26,9% apresentou atraso em pelo menos um domínio do desenvolvimento. Apesar de haver um interesse crescente sobre o desenvolvimento infantil nos países de renda média ou baixa são poucos os estudos que têm avaliado o desenvolvimento das crianças em populações representativas.

Muitos estudos brasileiros com crianças neurotípicas são transversais e realizados em escolas, creches, instituições ou ambulatórios de Atenção Primária à Saúde e descrevem prevalências de atraso global no desenvolvimento com uma variação muito ampla: de 9 a 53%^{17,18,19}.

Esses percentuais tão díspares são atribuídos a grande diversidade no número de participantes, faixas etárias, região do país e instrumentos de avaliação adotados. Em contraste, estudos de base populacional em países norte-americanos, asiáticos e europeus descrevem prevalências bem inferiores, como de 5 a 15%.^{20,21} Universalmente o atraso mais frequente entre crianças neurotípicas está no domínio da linguagem e sabe-se que ele é maior nos países com piores condições socioeconômicas.

Do mesmo modo, existe uma variação muito grande da prevalência de atrasos na linguagem de lactentes e pré-escolares em pesquisas brasileiras, de 2,3% a 77%^{22,23,24}. Em nossa amostra a prevalência de atraso na linguagem foi de 24,4%, diferente de estudos longitudinais asiáticos²⁵ que usando a Bayley III descreveram uma prevalência de atraso na linguagem entre 9 e 17% em crianças neurotípicas com aproximadamente dois anos, idade semelhante à de nossa amostra.

Quando analisamos a prevalência de atrasos em estudos brasileiros que aplicaram a Bayley III com grupos-controle de crianças neurotípicas não expostas e crianças com exposição intrauterina ao ZIKV, identificamos uma prevalência de atrasos na linguagem que variou de 12,8%²⁶ a 25%²⁷ que coincide com a prevalência de nosso estudo, sem grupo comparativo.

Também não observamos em nosso estudo diferenças na prevalência de atrasos do desenvolvimento se comparadas a estudos com crianças neurotípicas antes da epidemia.

A despeito do desempenho no desenvolvimento ser multifatorial, não confirmamos relação estatística de atraso com as variáveis sociodemográficas e biológicas que são principalmente incluídas nos estudos de avaliação de desenvolvimento infantil. Com esses resultados poderíamos ter uma visão otimista a respeito do neurodesenvolvimento das crianças não expostas nascidas durante a epidemia.

Porém, considerando-se que as crianças incluídas neste estudo formam uma amostra bastante homogênea e controlada para os riscos biológicos que comprometem o desenvolvimento infantil, temos mais um hiato no entendimento dos efeitos do ZIKV sobre o desenvolvimento infantil já que os agentes estressores que poderiam ter contribuído para os atrasos encontrados na avaliação do desenvolvimento não foram contemplados com pesquisas dessa natureza à época da epidemia.

Um dos limites de nosso estudo se deve ao fato de ser um estudo transversal, onde se avalia a criança pontualmente e, sabe-se que o desenvolvimento infantil é próprio de cada criança, permite variações cronológicas e a idade de manifestação específica de habilidade pode mudar de um período para outro. Devido ao componente multifatorial do desenvolvimento as variáveis sociodemográficas interferentes se ampliadas poderiam captar melhor as influências sobre ele.

Outro dos limites se deve ao fato de que não foi feito o diagnóstico laboratorial diferencial entre Zika e dengue. Isso é importante pois existe uma reação sorológica cruzada entre os dois arbovírus e havia circulação concomitante da dengue no país. Com isso houve a exclusão de 41% das crianças elegíveis reduzindo muito o número de participantes e a possibilidade de generalização dos nossos resultados.

Por não termos pesquisas sobre o impacto da epidemia do ZIKV sobre mães e filhos, nasceram e foram criados nesse período crítico da saúde pública nos leva a um hiato na compreensão dos atrasos encontrados nas crianças dessa geração e fortalece a importância de nosso estudo. Tal fato não se dá com a pandemia pelo Covid 19 onde é crescente a literatura sobre os impactos para o desenvolvimento das crianças nascidas e criadas nesse período^{28,29}. E mais, como não se fazia triagem de rotina para Zika no pré-natal, muitas mulheres podem ter apresentado a forma assintomática da doença e os fetos que foram expostos sem seu conhecimento não tiveram uma abordagem diferenciada para o acompanhamento do desenvolvimento como recomendável.

Conclusão

No Brasil ainda é grande a interferência desfavorável dos fatores socioeconômicos, psicossociais e ambientais no desenvolvimento infantil o que é aumentado pelas condições de estresse que podem acontecer nas epidemias de doenças emergentes principalmente se trazem risco para o desenvolvimento da criança, como na Zika. Quando encontramos percentuais elevados de atraso do desenvolvimento global e da linguagem nas crianças nascidas durante a epidemia onde nem mães nem crianças tiveram o acompanhamento do desenvolvimento recomendado, persistem dúvidas sobre o impacto do ZIKV no desenvolvimento dessa geração.

Não acompanhar o desenvolvimento dessas crianças com instrumentos adequados pode ser uma perda de oportunidade para o diagnóstico de atrasos e intervenções precoces que poderiam reverter a condição de riscos para desenvolvimento futuro dessa geração. As crianças nascidas durante a epidemia hoje estão na idade pré-escolar e reforçamos a recomendação de se acompanhar seu desenvolvimento até a idade escolar, do mesmo modo que se preconiza para as crianças com a Síndrome de Infecção Congênita pelo vírus Zika e para as crianças com exposição intrauterina, mesmo que assintomáticas ao nascimento.

Referencias

1. Andrade LM, Meio MDB, Gomes Jr S, Souza JP, Figueiredo MR, Costa RP, et al. Language delay was associated with a smaller head circumference at birth in asymptomatic infants prenatally exposed to Zika virus. *Acta Paed.* 2021;110(8):2375- 81.
2. Garcia LP. Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento. Texto para Discussão; 2018.
3. Moreira MEL, Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Damasceno L, Pone MVDS et al. Neurodevelopment in infants exposed to Zika virus in utero. *N Engl J Med.* 2018;379:2377-79.
4. Grant R, Fléchelles O, Tressières B, Dialo M, Elenga N, Mediamolle N, et al. In utero Zika virus exposure and neurodevelopment at 24 months in toddlers normocephalic at birth: a cohort study. *BMC Medicine.* 2021; Doi: 10.1186/s12916- 020-01888-0
5. Sociais RZ. Epidemia de Zika no Brasil. Lições aprendidas e recomendações. Rio de Janeiro: Rede Zika Ciências Sociais. 2019.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019. *Bol Epidemiol [Internet].* 2019 nov [fev,2021]; 50 (n.esp.): 1-31. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletimsepidemiológicos>.
7. Haby MM, Pinart M, Elias V, Reveiz L. Prevalence of asymptomatic Zika virus infection: a systematic review. *World Health Organ.* 2018 Jun 1;96(6):402-413D.
8. Marteleto LJ, Guedes G, Coutinho RZ, Weitzman A. Live births and fertility amid Zika virus epidemic in Brazil. 2020;57(3):843-72.
9. MacCarthy J, Liu D, Kaskel F. The need to study developmental outcomes of children born during the Covid-19 Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2021;176(1): 103-4. 66
10. Zeppone SC, Volpon LC, Del Ciampo L. Monitoring of child development held in Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2012;30(4):594-9.
11. Bayley N. Bayley Scales of Infants and Toddler Development, 3rd ed; Harcourt Assessment: San Antonio, TX, USA, 2006.
12. Madaschi V, Mecca TP, Macedo EC, Silvestre PC. Bayley III Scales of Child Development : transcultural adaptation and psychometric properties. *Paidéia.* 2016;26(64):187-97.

13. Villar J, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Knight HE, Ruyan P, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG*. 2013 Sep;120 Suppl 2:9-26, v.
14. WHO M. Growth, Reference, Study, Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization. 2006;312.
15. Tucci V, Moukaddam N, Meadows J, Shan S, Galwankar SC, Kapur B. The forgotten plague: Psychiatric manifestations of Ebola, Zika, and emerging diseases. *J Glob Infec Dis*. 2017;9 (4):151-6.
16. Meireles JF, Neves CM, Morgado FF, Caputo ME. Zika virus and pregnant women: a psychological approach. *Psychol Health*. 2017;32(7):798-790.
17. Correia LC, Rocha HAL, Sudfeld CR, Rocha SMO, Leite AJM, Campos JC et al. Prevalence and socioeconomic determinants of development delay among children in Ceará, Brazil: A population-based study. *PLoS ONE*. 2019;14(11): e0215343.
18. Coelho R, Ferreira JP, Sukiennik R, Halpern. Child development in primary care: a surveillance propose. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(5):505-11.
19. Silva AC, Engstrong EM, Miranda CT. Factors associated with neurodevelopment in children 6-18 months of age in public daycare centers in João Pessoa, Paraíba state, Brazil. *Cad Saude Publ*. 2015;31(9):1881-93.
20. Valla L, Wentzel-Larsen T, Hofoss D, Slinning K. Prevalence of suspected developmental delay in early childhood: results from a regional population-based longitudinal study. *BMC Pediatrics*. 2015;15(1):215.
21. King TM, Rosenberg LA, Fuddy L, Macfarlane E, Sia C, Duggan AK. Prevalence and early identification of language delays among at-risk three years old. *J Develop Behav Pediat*. 2005;26(4):293-303. 67
22. Silva GM, Couto MI, Molini-Avejona DR. Risk factors identification in children with speech disorders: a pilot study. *CoDAS*. 2013; (05):456-62. 25.
23. Paula S, Rohr EB, Peixoto MC, Sica CA , Kunzlen IM. Analysis of neuropsychomotor development of children participating in a motherbaby program. *Rev Bras Prom Saúde* 2019;32:1-10.
24. Torquato JA, Paes JB, Bento MC, Saikai GMP, Souto JN ,Ebimeire AM et al. Prevalence of neuropsychomotor development delay in preschool children. *J Hum Growth Dev*. 2011;21(2):259-268.
25. Choi JY, Kim CA, Song IJ, Lee KW, Gang MJ, Jung MJ et al. Clinical review of children diagnosed as specific language impairment. *J Korean Child Neurol Soc*. 2011;19:8-17.

26. Ticona AJP, Nery N, Ladines-Lin JB, Gambrath C, Sacramento G, Freitas HP et al. Development outcomes in children exposed to zika virus in utero from a Brazilian urban slum cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(2):e0009162.
27. Gerzson LR, Almeida CS, Silva JH, Feitosa MMA, Oliveira LN ,Schuler-Faccini. Neurodevelopment of nonmicrocephalic children after 18 months of life exposed prenatally to Zika virus. *J Child Neurol*. 2019;35(4)278-82.
28. Fan Y, Wang H, Wu O, Zhou X, Zhou Y,Wang B et al . SARS pandemic exposure impaired early childhood development in China. *Sci Rep*. 2021;11(1): 8694.
29. Rocha MPB. The Covid-19 pandemic and its possible consequence to language/speech development and delay in children: an urgent issue. *Rocha PMB. Audiol, Commun.res*.26:e2566.

17 Anexo V – Artigo 2

Uso da escala Bayley III na avaliação do desenvolvimento de lactentes e pré-escolares brasileiros: uma revisão sistemática

Using the Bayley III scale in assessing the neurodevelopment of brazilian infants and toddlers: A Systematic review

RESUMO

Introdução: no Brasil, a avaliação do neurodesenvolvimento infantil pelas Escalas Bayley III de desenvolvimento de lactentes e pré-escolares vem crescendo nos últimos dez anos, especialmente na avaliação de prematuros e recentemente de crianças acometidas durante a epidemia pelo vírus Zika. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar o uso da Bayley III em crianças brasileiras com alguma condição de risco de atraso no desenvolvimento comparadas por grupos-controle de crianças neurotípicas e seus principais resultados. **Método:** utilizamos o protocolo PRISMA para busca, seleção e extração de dados. **Resultados:** o fluxograma da busca bibliográfica encontrou 218 artigos e os quatro selecionados foram publicados entre 2010-2021. Foram avaliadas 466 crianças sendo 99 dos grupos-controle. Um estudo empregou o teste de triagem da escala, outro o teste de triagem e em seguida avaliou os cinco domínios (cognitivo-linguagem-motor-socioemocional- comportamento adaptativo). Dois estudos avaliaram 3 domínios (cognitivo- linguagem-motor). Dois estudos encontraram prevalência de atraso cognitivo leve e dois atrasos na linguagem. Um deles relacionou atraso motor fino com atraso na linguagem expressiva. **Conclusão:** a Bayley III tem sido bastante utilizada na pesquisa do neurodesenvolvimento de crianças brasileiras com risco de atraso no desenvolvimento avaliando os domínios cognitivo, linguagem e motor porem com grupos-controle pouco representativos o que impede a generalização dos resultados. Recomenda-se que seja aplicada a escala avaliando os cinco domínios propostos pelo instrumento devido a interdependência entre as competências do desenvolvimento infantil e que seus resultados sejam comparados com grupos-controle robustos de crianças neurotípicas para generalização dos resultados.

Palavras-chave: Desenvolvimento infantil, Desenvolvimento neuropsicomotor, Escalas de Bayley, Crianças brasileiras, Lactente

Abstract

Background: Assessing child neurodevelopment using the Bayley III Scales of Infants and Toddler Development has been growing in Brazil in the last ten years especially in evaluating preterm and recently children affected by Zika virus epidemic. The goal of the present systematic review was to analyze the use of Bayley III Scales in Brazilian children with some developmental delay risk compared to control-groups of neurotypical children and its main results. **Methods:** We employed the PRISMA protocol for searching, selecting, and extracting data. **Results:** The flowchart retrieved 218 papers and four were selected and published between 2010- 2021. A total of 466 children were evaluated, 99 from the control groups. One study used the scale screening test, one the screening test and the full scale in five domains (cognitive-language-motor- socioemotional-adaptive behavior). Two studies evaluated three domains (cognitive-language-motor). Two studies found the prevalence of mild cognitive delay and two language delay, one of which associated fine motor delay with expressive language delay. **Conclusion:** the BayleyIII has been widely adopted in research on the neurodevelopment of Brazilian children at risk of developmental delay focused on assessing cognitive-language- motor domains, with poorly representative control groups preventing the generalization of results. Its recommended for application by evaluating the fivedomains proposed by the instrument because of the interdependence between the skills of child development. Its results should be compared with robust control groups of neurotypical children to generalize the results.

Keywords: Child development, Neuropsychomotor development, Bayley Scales, Brazilian children, Infant

INTRODUÇÃO

O monitoramento do desenvolvimento infantil é um processo fundamental para a saúde integral da criança¹ e recomenda-se que seu neurodesenvolvimento seja avaliado mesmo na ausência de fatores de risco^{2,3}. A avaliação do desenvolvimento infantil mais utilizada por profissionais de saúde brasileiros é a avaliação clínica informal⁴. Porém, menos de 30% dos distúrbios no desenvolvimento são detectados somente por impressão clínica enquanto, por exemplo, instrumentos padronizados de triagem apresentam sensibilidade e especificidade de 70 a 90% na identificação de possíveis alterações⁵.

A Escala Bayley do Desenvolvimento de Lactentes e Pré-escolares, terceira edição - Bayley III⁶ é um instrumento de grande aceitabilidade pelos pesquisadores de todo mundo e vem sendo adotada no Brasil com crescente frequência⁷. Hoje é considerada como o padrão ouro das escalas e já está validada no Brasil⁸. É aplicável às crianças de 15 dias a 42 meses, deve ser realizada por profissional treinado em avaliação infantil e é feita por observação direta da criança, num tempo de 15 a 40 minutos de duração.

A Bayley III completa avalia cinco domínios: cognitivo, motor, linguagem, socioemocional e comportamento adaptativo. O resultado da avaliação dos domínios cognitivo, linguagem e motor é expresso por escores e desvio padrão, e a criança pode ser classificada como desenvolvimento adequado para a idade, com atraso leve, moderado ou grave. Os domínios socioemocionais e comportamento adaptativo são avaliados por um questionário respondido pelo principal cuidador da criança, o que muitas vezes é um fator restritivo à sua aplicação.

Os dados da Bayley III são objetivos, tem boa sensibilidade e especificidade. Albuquerque et al⁹, em sua discussão sobre as novas tendências para o uso de testes de triagem em crianças brasileiras observou que, entre eles está o teste de triagem de desenvolvimento da Bayley III por ser mais rápida e fácil de aplicar que a escala completa. Porém ele só aponta se a criança é competente, se tem risco emergente ou se já está em risco no seu desenvolvimento (não competentes) e não fornece escores detalhados deste desenvolvimento, como a escala completa.

Os estudos que utilizam a Bayley III em crianças brasileiras começaram a ser publicados a partir de 2010⁷. No início ela foi usada principalmente em prematuros ampliando-se gradativamente para a avaliação de crianças de creche,

institucionalizadas e em condições com risco de atraso no desenvolvimento tão diversas quanto a fibrose cística¹⁰, obesidade infantil¹¹, Síndrome de Down¹² e doenças infecciosas como a infecção pelo vírus Zika¹³(ZIKV) e infecções materno fetais pelo citomegalovírus, toxoplasmose e sífilis¹⁴. Os resultados permitem dar um feedback imediato para os pais sobre o desenvolvimento de seus filhos e tem sido adotada por programas de avaliação de desenvolvimento pois serve para monitorar a evolução do tratamento de crianças com risco¹⁵.

Durante a epidemia pelo ZIKV no Brasil entre 2015 e 2017, a Bayley III passou a ser amplamente usada para a avaliação do desenvolvimento de crianças com Síndrome Congênita da Zika¹⁶ e de crianças expostas ao vírus na vida intrauterina que nasceram sem microcefalia e muitos pesquisadores que a utilizaram observaram atrasos, principalmente no domínio da linguagem^{17,18,19}. Entretanto, a grande crítica à maioria dos artigos publicados relatando os atrasos de desenvolvimento era a ausência de grupos-controle normativos, testados em paralelo que validassem a generalização dos resultados.

Assim, o objetivo desta revisão sistemática da literatura foi analisar o uso da escala Bayley III em crianças brasileiras com alguma condição de risco de atraso no desenvolvimento comparadas com grupos-controle de crianças com neurodesenvolvimento adequado para a idade (neurotípicas) e seus principais resultados.

MÉTODO

Esta revisão seguiu o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA²⁰ e está inscrita na base de registro de protocolos de revisão sistemática PROSPERO^{21,22} sob o número CRD42021246469 para responder à pergunta “Crianças brasileiras com alguma condição de risco apresentam atraso no desenvolvimento comparadas com grupos-controle de crianças neurotípicas utilizando a Escala Bayley III?”, através da estratégia PECO: População = crianças brasileiras até 3 anos; Exposição = condição de risco de atraso no desenvolvimento; Controle (não expostos) = crianças; Outcome (desfecho) = avaliação do neurodesenvolvimento em pelo menos três domínios: cognitivo, motor e de linguagem utilizando a escala Bayley III.

A busca e seleção dos artigos foi feita por dois pesquisadores independentes nas seguintes bases bibliográficas eletrônicas indexadas: Medline, consultada por meio do Pubmed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde-Brasil), Scopus, Web of Science, Embase e Science Direct. As fontes da literatura cinzenta não foram consultadas. O período de busca foi de janeiro de 2010 a dezembro de 2020 finalizando com uma última revisão em julho de 2021 antes de se iniciar a análise final pois se pretendeu analisar os aspectos mais atuais relacionados a avaliação do neurodesenvolvimento de crianças brasileiras a partir da adoção da Bayley III pelos pesquisadores. O limite para onze anos de busca foi porque a terceira edição da Escala, lançada em 2006, começou a ser principalmente adotada no Brasil a partir de 2010, mesmo antes da validação em 2016.

Utilizamos os seguintes descritores e booleanos para a estratégia de busca (child OR children OR infante) AND (neurodevelopment OR neurodevelopmental OR neuropsychomotor OR Bayley III) AND (Brazil OR Brazilian). Divergências e discordâncias na busca e seleção dos artigos foram resolvidas por consenso entre os dois pesquisadores e por um terceiro autor quando necessário.

Os critérios de inclusão foram: a) estudos empíricos originais publicados como artigos científicos em inglês ou português nos últimos onze anos (2010-2021), b) estudos que utilizaram a Bayley III para a triagem (screening test) e/ou para avaliação do neurodesenvolvimento em pelo menos três domínios: cognitivo, motor e de linguagem em crianças brasileiras com risco de atraso no desenvolvimento c) estudos que incluíram grupos-controle de crianças neurotípicas em sua metodologia.

Os critérios de exclusão foram: a) 72 revisões sistemáticas e meta-análises, b) estudos que avaliaram o desenvolvimento da criança em domínios específicos, não incluindo pelo menos os três domínios: cognitivo, motor e de linguagem, c) relato de casos, d) estudos de validação de instrumentos e escalas, e) teses, dissertações, capítulos de livros, cartas, comunicados, anais de encontros científicos, f) estudos que não usaram as escalas para avaliação, g) estudos sobre avaliação de prematuros. A prematuridade foi excluída do estudo pois já havia registro de uma revisão sistemática sobre esta população no PROSPERO²⁵. Os demais foram excluídos pois abordavam temas que não se ajustavam ao interesse desta revisão.

Fez-se uma avaliação de qualidade metodológica dos artigos pela Escala Newcastle Ottawa/ENO²³ por três autores independentes e divergências/

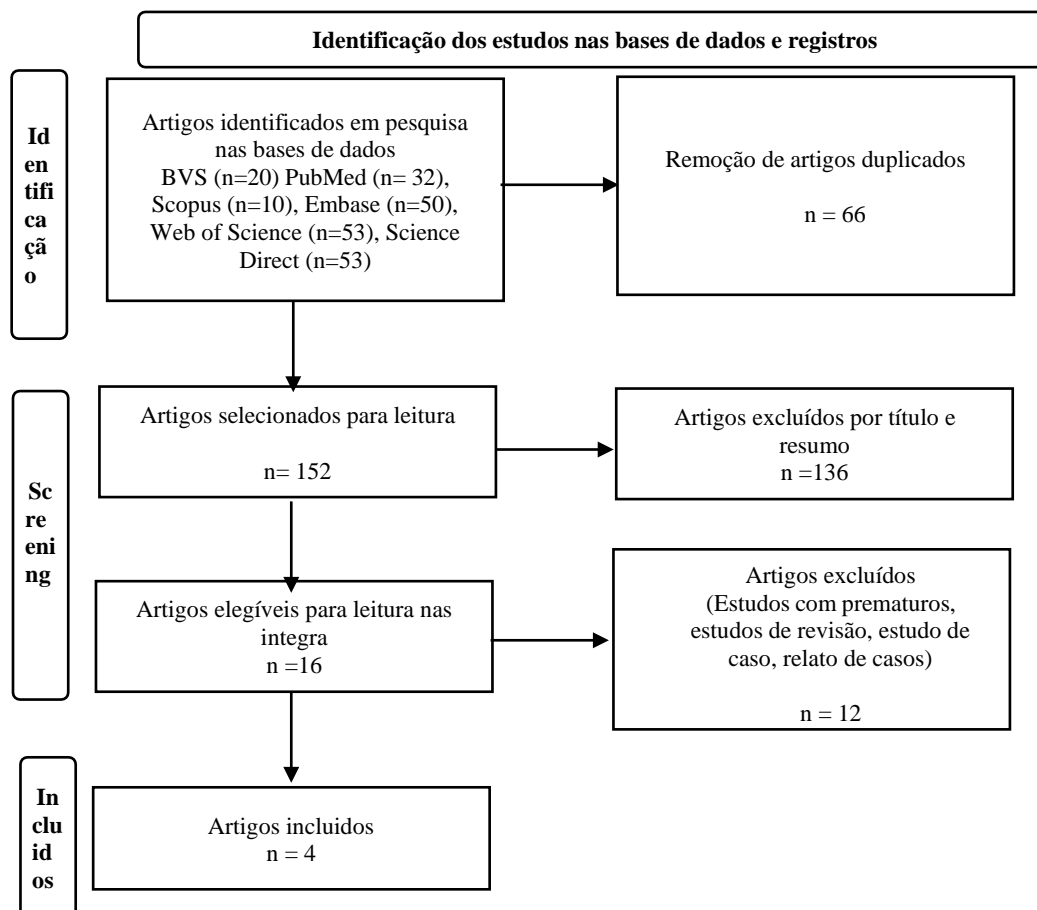
discordâncias foram resolvidas por discussão ou por consenso. Esta escala é um instrumento que avalia a qualidade metodológica de estudos de coorte e com casos-controle. Os escores desta avaliação incluem itens relativos à “seleção”, “comparabilidade”, “resultados” e “exposição”. De acordo com os escores da ENO^{24,25,26} os estudos podem ser classificados como de baixa qualidade (escore de 0-4), média qualidade (escore de 5-6) ou de alta qualidade (escore 7-9).

Os dados dos artigos selecionados foram analisados por meio de um fichamento protocolar desenhado para esse estudo e comparados pelos seguintes eixos: autores, contexto/área do estudo, população/ tamanho da amostra, idade dos participantes, tipo de desenho, controle dos fatores de confusão e principais resultados encontrados.

RESULTADOS

A busca bibliográfica iniciou com a seleção de 218 artigos sendo 68 excluídos por serem duplicações. Foram selecionados 152 para leitura de títulos e resumos resultando em 16 artigos para leitura na íntegra. Ao final, quatro manuscritos atenderam a todos os critérios de seleção e foram destinados à análise qualitativa desta revisão sistemática. Figura 1

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos segundo PRISMA



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Dos quatro artigos selecionados, todos foram de pesquisas realizadas no Brasil e publicados entre 2017-2021, já com a escala validada para as crianças brasileiras. Dois estudos foram escritos em português e publicados em periódicos nacionais e dois escritos em inglês com publicação em periódicos internacionais.

Sobre o tipo de estudo, dois foram transversais (Frezatto et al²⁷, Silva et al²⁹) e dois longitudinais (Neves et al²⁸, Ticona et al³⁰). Na aplicação da Bayley III, Frezatto et al²⁷ empregaram o teste de triagem (screening test) com seus cinco subtestes: cognitivo, linguagem receptiva e expressiva, motricidade grossa e fina. Ticona et al³⁰ adotaram o screening test e nas crianças com alterações complementaram o teste aplicando o protocolo que avalia os cinco domínios: cognitivo-linguagem-motor-socioemocional e comportamento adaptativo. Neves et

al²⁸ e Silva et al²⁹ adotaram a Bayley III para a avaliação dos três domínios: cognitivo-linguagem- motor.

Quanto a população estudada, a menor amostra foi de 24 casos e a maior de 274. No total, 466 crianças foram avaliadas sendo 367 casos e 99 de grupos- controle. Frezzato et al²⁷ usaram uma amostra de 168 crianças com uma grande concentração no número de casos (117) em relação aos controles (51). O grupo- controle de crianças usado para comparar com as crianças portadoras de hipotireoidismo congênito foi composto por: a) crianças que compareciam ao ambulatório de triagem auditiva neonatal do serviço de reabilitação, que apresentavam respostas normais na triagem e sem indicadores de risco para alterações de desenvolvimento e, b) crianças frequentadoras de creche que residissem em uma cidade referenciada para o mesmo centro de triagem neonatal e que não tivessem problemas auditivos ou alterações no desenvolvimento.

Silva et al² também usaram uma amostra robusta de 235 casos, mas com apenas 39 controles. Seu grupo-controle comparava crianças com exposição intrauterina ao ZIKV confirmada por testes laboratoriais e nascidas sem microcefalia com crianças sem nenhuma má-formação característica da Síndrome Congênita da Zika ou outras anormalidades cerebrais e que tanto elas quanto suas mães testaram negativo para o ZIKV. Por sua vez, Neves et al³¹ estudaram uma amostra de 15 casos e 9 controles, sendo que crianças expostas ao HIV usando antirretrovirais foram comparadas em relação a idade e sexo com crianças não prematuras, sem síndromes genéticas, malformações, alterações neurológicas ou queixas auditivas.

Ticona et al³⁰ estudaram 13 crianças expostas ao vírus na vida intrauterina tendo como definição de exposição a conversão sorológica durante a gravidez confirmada pelo teste do vírus Zika NS1 blockade-of-binding ELISA. Elas foram comparadas à 33 crianças não expostas (sem conversão sorológica).

A faixa etária variou de 4 a 18 meses nos estudos longitudinais e de 6 a 42 meses nos estudos transversais. Os dados apresentam-se na Tabela 1.

Tabela 1 – Tipo de estudo, tamanho amostral, idade das crianças e Bayley III

AUTORES	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA (n)	IDADE (MESES)	APLICAÇÃO DA ESCALA
Frezzato et al ²⁷	Transversal com grupo-controle	168 (117 casos 51 controles)	11-34 †	Bayley III screening test
Neves et al ²⁸	Longitudinal com grupo-controle	24 (15 casos 9 controles)	4-18 †	Bayley III - 3 domínios
Silva et al ²⁹	Transversal com grupo-controle	274 (235 casos 39 controles)	6-42 †	Bayley III – 3 domínios
Ticona et al ³⁰	Longitudinal com grupo-controle	46 (13 casos 33 controles)	11- 42 †	Bayley III - screening test e 3 domínios

† Idade mínima e máxima

O Quadro 1 mostra que em relação ao contexto/área em que se deram as avaliações de desenvolvimento, todos os estudos ocorreram em ambulatórios com crianças portadoras de algum tipo de comorbidades que as colocavam em condições de risco no desenvolvimento comparadas a crianças neurotípicas. Um estudo abrangeu a área de endocrinologia sendo referente ao hipotireoidismo congênito²⁷, um estava relacionado com a infectologia sobre HIV²⁸ e dois na área de neurologia infantil relacionados com a infecção intrauterina ao ZIKV^{29,30}.

Sobre como a escala tem sido aplicada, Frezzato et al²⁷ adotaram a edição de triagem da Bayley III (Screening test). Ticona et al³⁰ aplicaram o screening test e em seguida o protocolo de avaliação dos domínios cognitivo, linguagem, motor, socioemocional e comportamento adaptativo. Neves et al²⁸ e Silva et al²⁹ usaram somente o protocolo dos domínios cognitivo, linguagem e motor. Somente Ticona et al ³⁰ aplicaram a escala Bayley completa em seus cinco domínios.

Os fatores de confusão controlados na análise foram obtidos nos quatro artigos selecionados e os mais prevalentes foram: sexo, idade da criança, tipo de parto, idade gestacional, peso ao nascimento, Apgar no quinto minuto, escolaridade dos pais, condição socioeconômica, confirmação diagnóstica por testes laboratoriais (NS1, PCR-RT) e definição de caso e grupo-controle. Somente Ticona et al³⁰ fizeram o cegamento do avaliador durante a aplicação da escala e, adicionalmente, usou um

exame para categorizar a severidade de déficits neurológicos, a Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE).

Referente aos principais resultados de avaliação pela Bayley III observamos que dois artigos registraram atrasos de linguagem e dois atrasos no cognitivo. Frezzato et al²⁷ observaram diferenças estatisticamente significantes na comparação das habilidades motoras entre as crianças com hipotireoidismo congênito e as do grupo-controle sem hipotireoidismo, mas, inicialmente, não nas habilidades cognitivas e de linguagem. Entretanto, quando comparou os resultados do grupo de crianças “competentes” e “não competentes”, correlacionando as habilidades de motricidade com linguagem, observou que, lactentes com hipotireoidismo congênito e alteração motora fina estavam duas vezes mais expostos às alterações de linguagem expressiva que as crianças neurotípicas do controle. Neves et al²⁸ mostraram que lactentes expostos ao HIV em uso de medicação antirretroviral apresentaram atraso na linguagem aos 12 meses de vida em relação ao grupo-controle quando acompanhados até os 18 meses.

Silva et al²⁹ apesar de também observarem atraso na linguagem, só confirmaram uma ligeira prevalência estatisticamente significativa de atraso no domínio cognitivo das crianças com exposição intrauterina ao ZIKV sem microcefalia. Por sua vez, Ticona et al³⁰ que igualmente estudaram uma população de crianças com exposição intrauterina ao ZIKV também observaram um aumento na incidência de atraso cognitivo leve em relação às não expostas, além de alteração no comportamento auditivo sendo que, em mais da metade desses casos, pode atribuir o atraso à exposição intrauterina ao ZIKV. Embora existissem, não observaram diferenças estatisticamente significativas em relação a atrasos observados na linguagem e no motor entre os grupos.

Quadro 1- Contexto do estudo, fatores de confusão controlados e principais resultados. (2010 - 2021)

AUTORES	CONTEXTO	FATORES DE CONFUSÃO CONTROLADOS	RESULTADOS
Frezzato et al ²⁷	Ambulatório Endocrinologia Hipotireoidismo congênito	Sexo, idade da criança, idade gestacional, peso ao nascimento, Apgar, alterações neurológicas prévias, grupo-controle.	Crianças com hipotireoidismo congênito e alteração motora fina estão 2 vezes mais expostas a alterações da linguagem expressiva que as crianças normais
Neves et al ²⁸	Ambulatório Infectologia Exposição intrauterina ao HIV de crianças recebendo terapia antirretroviral	Sexo, idade da criança, idade gestacional, alterações neurológicas prévias, classe econômica, grupo-controle.	Lactentes expostos ao HIV apresentaram atraso da linguagem aos 12 meses de idade.
Silva et al ²⁹	Ambulatório Neurologia infantil Exposição intrauterina ao vírus Zika em crianças sem microcefalia	Sexo, idade da criança, idade gestacional, peso ao nascimento, escolaridade materna, renda familiar, trimestre da infecção, confirmação sorológica (PCR-RT), grupo controle	Crianças de 6 a 42 meses com exposição intrauterina ao vírus Zika, sem microcefalia, apresentaram leve atraso no desenvolvimento cognitivo.
Ticona et al ³⁰	Ambulatório Neurologia infantil Exposição intrauterina ao vírus Zika em crianças sem microcefalia	Sexo, idade da criança, trimestre da infecção materna, tipo de parto, idade gestacional, escolaridade materna, confirmação sorológica (NS1), cegamento do avaliador, grupo controle.	Crianças sem microcefalia expostas ao vírus Zika na vida intrauterina apresentaram leve atraso no domínio cognitivo e no comportamento auditivo atribuídos à exposição.

Com relação ao limite dos estudos, Ticona et al³⁰ consideraram pequeno o tamanho da amostra pelas dificuldades intrínsecas da adesão ao seguimento de longo prazo das coortes. Para Silva et al²⁹ o tamanho do grupo-controle pode ter contribuído para a falta de resultados estatisticamente significativos. Neves et al²⁸ e Frezzato et al²⁷, não discutem o tamanho das amostras como fator limitante de seus resultados.

Em relação às crianças pertencentes somente aos grupos-controle (n=99) nos quatro artigos foi observado que, a taxa de atraso no desenvolvimento em pelo menos um dos três domínios estava entre 10% e 20 %; que atraso no desenvolvimento da linguagem foi encontrado entre 12 a 15% e a taxa de atraso no domínio cognitivo variou de 6 a 12%.

Na avaliação da qualidade dos artigos pela ENO²³, três artigos foram classificados como de alta qualidade^{28,29,30} e o outro de média qualidade²⁷. Os dados apresentam-se no Quadro 2

Quadro 2 - Avaliação da qualidade dos estudos pela escala NewCastle-Ottawa									
COORTE									
Autores, ano	Seleção				Comparabilidade da coorte no desenho e análise	Desfecho			Escore total
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Desfecho não presente no início do estudo		Determinação do desfecho	Suficiência da duração do follow-up	Adequação do Follow-up	
Neves et al ²⁷ (2020)	*	*	*	—	**	*	*	*	8
Ticona et al ³⁰ (2021)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
CASO CONTROLE									
Autores, ano	Seleção				Comparabilidade de casos e controle	Desfecho			Escore total
	Adequação da definição de caso	Representatividade dos casos	Seleção dos controles	Definição dos controles		Determinação da exposição	Determinação de casos e controles	Taxa de não resposta	
Frezatto et al ²⁷ (2017)	—	*	*	*	**	*	—	—	6
Silva et al ²⁹ (2021)	*	*	*	*	**	*	*	—	8

DISCUSSÃO

Nossa discussão enfatiza os principais resultados de como a Escala Bayley III vem sendo aplicada pelos pesquisadores e os principais atrasos no neurodesenvolvimento quando comparadas a crianças neurotípicas.

A revisão das publicações mostrou que a Escala Bayley III era empregada fortemente nos estudos sobre prematuridade. Esta é a primeira revisão sistemática sobre a aplicação da Bayley III na avaliação do neurodesenvolvimento de crianças brasileiras a termo, com condições de risco para atraso no desenvolvimento com grupos-controle de crianças neurotípicas.

A Bayley III deve ser aplicada, preferencialmente, em sua totalidade, porém muitos estudos não avaliam e mensuram os seus cinco domínios. São poucos os estudos que incluem o comportamento adaptativo e socioemocional e, quando excluídos não apresentam a justificativa do porquê da exclusão. A maioria dos pesquisadores opta por adotar a edição de triagem do desenvolvimento (Bayley III screening test) ou no protocolo de avaliação dos domínios cognitivo, linguagem e motor. Somente um dos autores usou a escala em seus cinco domínios.

Adicionalmente, alguns pesquisadores restringem ainda mais a aplicação da escala. Não avaliam esses três domínios concomitantemente, optando pela

avaliação de domínios específicos e observamos o foco principalmente na avaliação do desenvolvimento motor^{10,11,12}.

Isso pode comprometer a qualidade e confiabilidade do instrumento⁷ e relativizar os resultados pois o neurodesenvolvimento é um somatório, complementar e interdependente, de valores cognitivos, de linguagem e motor, além dos fatores socioambientais.

Também observamos que muitas pesquisas costumam ser realizadas sem grupos-controle com crianças de desenvolvimento neurotípico, de forma que os resultados não podem ser generalizados. Estes contribuíram fortemente para redução no número de artigos nas fases de seleção pois a revisão exigia como critério de inclusão a avaliação mínima dos três domínios e grupos-controle com crianças neurotípicas.

Sobre o tipo de estudos, para avaliar o neurodesenvolvimento infantil eles deveriam ser preferencialmente longitudinais e com grupos-controle dado que o desenvolvimento se dá em etapas progressivas, de modo sequencial e particular em cada criança enquanto os achados de estudos transversais são pontuais e, portanto, não devem, a priori, servir para selar diagnóstico de atraso no desenvolvimento. Porém, devido à complexidade dos estudos longitudinais, os transversais são mais frequentes³¹.

Independentemente do tipo de desenho metodológico, a opção por estudos com grupos-controle de crianças neurotípicas deveria ser considerada como relevante posto que há necessidade de se conhecer o desenvolvimento infantil típico que serve de base para comparação com alterações e doenças relacionadas nas crianças daquela população sobre a qual se quer comparar a ocorrência de um evento, de um efeito³². As revisões sistemáticas idealmente deveriam ser feitas entre estudos que adotam o mesmo desenho metodológico, porém se tivéssemos adotado este critério de inclusão, isso reduziria importantemente o número total de artigos para análise.

Sobre a conclusão dos principais resultados encontrados na avaliação, os autores observaram dois atrasos mais frequentes: de linguagem e cognitivo. Neves et al²⁸ identificou atraso de linguagem aos 12 meses de idade e pontua que esse é um período-chave da avaliação pois é a idade em que a linguagem expressiva se dá com maior ênfase. Nesta idade, os marcos esperados para o desenvolvimento são culturalmente de conhecimento popular. As mães já esperam que o lactente dê os

primeiros passos e emita as primeiras palavras. Isso faz com que haja um aumento da estimulação em casa, com um pico de melhora no desenvolvimento global. Assim, atraso do desenvolvimento nesta idade se mostra muito significativo.

Por sua vez, Frezzato et al²⁷ atentaram para a relação de risco aumentado para atraso na linguagem quando coexiste atraso motor e ressaltavam que, mesmo havendo 10% de atraso em linguagem nas crianças do grupo-controle, a maior frequência dessa associação estava ligada ao grupo de crianças com hipotireoidismo congênito testadas. Esta associação reforça a utilização da Bayley III avaliando pelo menos três domínios conjuntamente; do contrário, o risco para o desenvolvimento global não teria sido observado.

Os autores Silva et al²⁹ e Ticona et al³⁰ observaram uma discreta prevalência de atraso cognitivo entre as crianças expostas ao ZIKV na vida intrauterina, mas que, no todo, essas crianças não tinham risco aumentado para atrasos no neurodesenvolvimento, embora merecessem um acompanhamento contínuo já que ainda não se tem pleno conhecimento dos efeitos do ZIKV sobre o neurodesenvolvimento de crianças brasileiras.

Embora não tenhamos dados populacionais sobre qual o atraso de desenvolvimento é prevalente entre lactentes e pré-escolares brasileiros, muitos estudos recentes que usaram a Bayley III para avaliar crianças com risco de atraso no desenvolvimento, identificaram o atraso no domínio da linguagem como o mais frequente, chegando a 30-35% nas populações estudadas^{17,18,19,33,34}. Porém, em todos esses artigos os próprios autores fizeram referência à necessidade de estudos complementares que incluíssem grupos comparativos e representativos de crianças neurotípicas.

Em relação a prevalência de atraso cognitivo, ele é pouco descrito como principal atraso^{35,36} e este domínio costuma estar comprometido na avaliação de crianças com escores globais de atraso muito baixos^{16,37}.

Apesar da avaliação de qualidade metodológica dos artigos ser de média a alta qualidade os fatores limitantes dos resultados encontrados entre os estudos selecionados podem ser parcialmente explicados pelas diferenças metodológicas tais como tipo de desenho, tamanho amostral, tamanho do grupo-controle e pelo controle de fatores de confusão. O controle do viés do observador (cegamento) que é muito importante nesse tipo de pesquisa, só foi observado durante a aplicação da Bayley III em uma das pesquisas³⁰. Embora o resultado desta revisão sistemática

possa ser considerado apropriado, essas limitações devem ser consideradas na interpretação dos achados.

Conclusão

É importante que haja conscientização da importância da avaliação do neurodesenvolvimento das crianças brasileiras num cenário onde essa prática não é rotineira ou é informal.

A escala Bayley III tem sido muito usada nas pesquisas do neurodesenvolvimento de crianças brasileiras que apresentam condições de risco para o desenvolvimento, porém sem grupos-controle que possam validar a generalização dos resultados obtidos e sua aplicação tem sido segmentada, com foco nos domínios cognitivo, linguagem e motor sem incluir a avaliação do comportamento adaptativo e socioemocional, muito importante para o conhecimento do desenvolvimento integral da criança.

Recomenda-se que se identifique o porquê de não se aplicar a escala em sua totalidade e se avalie os cinco domínios propostos pelo instrumento uma vez que existe a interdependência entre todos eles e sua fragmentação pode comprometer os objetivos psicométricas do instrumento relativizando seus resultados. Nos estudos do desenvolvimento infantil se a escala for aplicada com grupos-controle e amostras que tenham poder estatístico, poderá contribuir para a compreensão do neurodesenvolvimento de crianças brasileiras.

REFERÊNCIAS

- 1-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas- Departamento de Atenção Básica. Saúde da Criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil. (Série A, Normas e Manuais Técnicos); Brasília-DF. Ministério da Saúde;2012.
- 2-Council on Children With Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1):405-20.
- 3-Moreira RS, Figueiredo EM. Instrumentos de avaliação para os dois primeiros anos de vida do lactente. *J Human Growth Dev* 2013;23(2):215-21.
- 4-Zeppone SC, Volpon LC, Del Ciampo LA. Monitoring of child development held in Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2012;30:594-9.
- 5-Glascoe FP. Early detection of developmental and behavioral problems. *Pediatr Rev*. 2000; 21(8):272-80.
- 6-Bayley N, Aylward HP. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Third Edition. San Antonio: The Psychological Corporation,2005.
- 7-Cruz EJS. Development and temperament of infants in an institucional contexts. [dissertation]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2018. 194 p.
- 8-Madaschi V, Macedo EC, Meca TP, Pauls CS. Bayley III scales of and toddler development: Transcultural adaptation and psychometric properties. *Paidéia (Ribeirão Preto)*. 2016; 26: 187-97.
- 9-Albuquerque KA, Cunha ACB. Novas tendências em instrumentos de triagem do desenvolvimento infantil no Brasil: uma revisão sistemática. *J. Hum.Growth Dev* 2020;30(2):1- 8.
- 10-Thomazinho PA, Miranda CRM, Passaro CP, Méio MDB. Motor delay in cystic fibrosis infants: an observational study. *Early Hum. Dev*. 2011;87(12):769-73.
Rodrigues OMP. Escalas de desenvolvimento infantil e uso com bebês. *Educ Rev* 2012; 43: 81-100.
- 11- Camargos AC, Mendonça VA, Oliveira KS, de Andrade CA, Leite HR, da Fonseca SF, et al. Association between obesity related biomarkers and cognitiveand motor development in infants. *Behav.Brain Resea*. 2017;325: 12-16.
- 12-Coppede AC, Campos AC, Santos DC, Rocha NAC. Desempenho motor fino e funcionalidade em crianças com Síndrome de Down. *Fisioter.Pesqu*. 2012;19(4):363-8.

- 13- Einspieler C, Utsch F, Brasil P, Panvequio Aizawa CY, Peyton C, Hydee Hasue, et al. Association of infants exposed to prenatal Zika virus infection with their clinical, neurologic, and developmental status evaluated via the general movement assessment tool. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1):e187235.
- 14- Auriti C, Bucci S, De Rose DU, Coltella L, Santisi A, Martini L, et al. Maternal- fetal infections (Cytomegalovirus, *Toxoplasma*, Syphilis): Short-term and long-term neurodevelopmental outcomes in children infected and uninfected at birth. *pathogens*. 2022 Oct 31;11(11):1278.
- 15- Rosot N, Saur B, Thomazini JW, Santos BV, Schlossmacher, CDS, Drapier VDRI, et al. Verificação do progresso no desenvolvimento em crianças submetidas à intervenção de atenção precoce. *Ciências & Cognição*. 2018; 23(2): 217-226. 82
- 16- Carvalho A, Brites C, Mochida G, Ventura P, Fernandes A, Lage ML, et al. Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. *Brain*. 2019;41 (7): 587-94.
- 17- Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Vasconcelos Z, Gabaglia CR, Damasceno L, et al. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in thesecond year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nat.Med*. 2019;25(8):1213-17.
- 18- Moreira MEL, Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Damasceno L, Pone M, et al. Neurodevelopment in infants exposed to Zika virus in utero. *N.Engl J.Med*. 2018; 379:2377-79.
- 19- Faiçal AV, de Oliveira JC, Oliveira JVV, Almeida BL, Agra IA, Alcantara LCJ, et al. Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. *BMJ Paediatrics Open*. 2019;3:e000486.
- 20- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- 21- Pacheco RL, Latorraca DOC, Martimbianco ALC, Riera R. PROSPERO: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. Estudo descritivo. *Diagn tratamento*. 2018; 23 (3):101- 4
- 22- About PROSPERO [internet]. Disponível em : [https://www .crd. york.ac.uk/ prospero/ #about page](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#about%20page). Acessado em 2021 (17, mai).
- 23- Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. DECIT. Brasília-DF. Ministério da Saúde; 2014.
- 24- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol*. 2010;25,603-605.

- 25-Xing D, Xu Y, Liu Q, Ke Y, Wang B, Li Z, et al. Osteoarthritis and all cause mortality in worldwide populations grading the evidence from a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016;6 , 24393.
- 26-Wang J, Sue H, Xie W, Yu S. Mobile phone use and the risk of headache: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Sci. Rep.* 2017;7,12595.
- 27-Frezzato RC, Santos DC, Goto MM, Ouro MP, Santos CT, Dutra V, et al. Fine motor skills and expressive language: a study with children with congenital hypothyroidism. *Codas.* 2017 Mar 9;29(1):e20160064. Portuguese, English.
- 28-Neves FC, Sá CSC. Desenvolvimento de lactentes expostos e não expostos ao HIV : estudo longitudinal. *Temas em Saúde.* 2020;20(1): 498-518.
- 29-Silva PFS, Eickman SH, Ximenes RAA, Martelli CMG, Brickley EB, Lima C, et al. Neurodevelopment in children exposed to zika virus : what are the consequences for children who do not present with microcephaly at birth? *Viruses.* 2021;13:1427-38. 84
- 30-Ticona JPA, Nery N Jr, Ladines-Lim JB, Gambrah C, Sacramento G, de Paula Freitas B, et al. (2021) Developmental outcomes in children exposed to Zika virus in utero from a Brazilian urban slum cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 15(2): e0009162.
- 31-Oliveira MA, Parente RCM. Cohort and case-control studies in the evidence- based medicine era. *Brasil. J.Video-sur.* 2010;3 (3): 115-125.
- 32-Illingworth RS. The development of the infant and young child: normal and abnormal. 2013; Elsevier Health Sciences.
- 33-Peçanha PM, Gomes Junior SS, Pone MVS, Vasconcelos FM, Vasconcelos Z, Zin A, et al. Neurodevelopment of children exposed intra-uterus by Zika virus: a case series. *PLoS ONE.*2020;15(2): e0229434.
- 34-Andrade LM, Meio MDB, Gomes JRSC, Souza JP, Figueiredo MR, Costa RP, et al. Language delay was associated with a smaller head circumference at birth in asymptomatic infants pre natally exposed to the Zika virus.*Acta Paediatr.*2021;110(8): 2375-81.
- 35-Emerson E, Savage A, Llewellyn G. Significant cognitive delay among 3 to 4 years old children in low and middle-income countries: prevalence estimates and potential impact of preventive interventions. *Int J Epidemiol.* 2018;47(5):1465-74.
- 36-Tella P, Piccolo LR, Rangel ML, Rohde LA, Polanczyk GV, Miguel EC, et al. Socioeconomic diversities and infant development at 6 to 9 months in a poverty area of São Paulo, Brazil. *Trends Psychiatry Psychother.* 2018;40:232-40.

37- Wheeler AC, Roth D, Ridenour T, Nóbrega LL, Borba Firmino R, Marques da Silva C, et al. Development outcomes among young children with congenital Zika syndrome in Brazil. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(5) e 204096.