

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
FACULDADE DE MEDICINA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ATENÇÃO INTEGRADA À  
SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

**SIMONE SARAIVA DE ABREU ALMEIDA**

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

**UNIVERSIDADE  
FEDERAL  
FLUMINENSE**

Niterói  
2023

SIMONE SARAIVA DE ABREU ALMEIDA

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

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Materno-Infantil. Área de Concentração: Atenção Integrada à Saúde da Mulher e da Criança.

Orientadores:

Prof. Dr. Adauto Dutra Moraes Barbosa

Prof. Dr. Heber de Souza Maia Filho

Niterói  
2023

Ficha catalográfica automática - SDC/BFM  
Gerada com informações fornecidas pelo autor

A447d Almeida, Simone Saraiva de Abreu  
DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E COGNITIVO DE PRÉ-  
ESCOLARES  
ENTRE 24 MESES E 48 MESES DE VIDA EXPOSTOS AO VÍRUS ZIKA  
DURANTE A GESTAÇÃO / Simone Saraiva de Abreu Almeida. -  
2023.  
88 f.: il.

Orientador: Aduino Dutra Moraes Barbosa.  
Coorientador: Heber de Souza Maia Filho.  
Dissertação (mestrado profissional)-Universidade Federal  
Fluminense, Instituto de Saúde Coletiva, Niterói, 2023.

1. Desenvolvimento Infantil. 2. Microcefalia. 3. Virus  
Zika.  
4. Testes Neuropsicológicos. 5. Produção intelectual. I.  
Barbosa, Aduino Dutra Moraes, orientador. II. Maia Filho,  
Heber de Souza, coorientador. III. Universidade Federal  
Fluminense. Instituto de Saúde Coletiva. IV. Título.

CDD - XXX

SIMONE SARAIVA DE ABREU ALMEIDA

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

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Materno-Infantil. Área de Concentração: Atenção Integrada à Saúde da Mulher e da Criança.

Aprovado por:

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof. Dr. Marcio Moacyr de Vasconcelos**  
Universidade Federal Fluminense (UFF)

---

**Prof. Dr Alexandre Ribeiro Fernandes**  
Universidade Federal Fluminense (UFF)

---

**Prof. Dr Heloisa Viscaíno Fernandes Souza Pereira**  
Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)

## **Dedicatória**

Dedico esse trabalho de mestrado à minha família que mesmo em meio a tantas dificuldades como a pandemia do COVID-19 e gestação do filho mais novo, permaneceu ao meu lado e me ensinou que se estamos unidos e com fé em Deus, conseguimos sobrepujar nossos mais intrínsecos desafios.

## **Agradecimentos**

A Deus por me guardar em todos os momentos e por proporcionar a oportunidade de realização de mais um grande sonho.

Aos meus pais por serem meu maior incentivo desde o início dos estudos e alicerce na construção do cuidado com o pequeno.

Ao meu amor Raphael e aos nossos filhos Ana Carolina e Tobias que me apoiaram até aqui, que me esperaram sempre alegres no retorno para casa e não me deixaram desistir!

Aos meus familiares e aos amigos, tão importantes nesse processo do aprendizado e da gestão do conhecimento.

Ao meu professor orientador Heber de Souza Maia Filho, neuropediatra e professor da Faculdade de Medicina da UFF, por acreditar em mim desde o início da trajetória da Neuropediatria, ainda na especialização e por compartilhar o seu conhecimento tão profundo do viver humano. Gratidão por me incentivar e por me apoiar nessa conquista profissional, fruto de seu talentoso magistério.

Ao professor Alexandre Ribeiro Fernandes, neuropediatra do projeto Zika e professor adjunto de pediatria da Faculdade de Medicina da UFF, pelo acolhimento neste grupo tão especial e por me permitir atender ao seu lado.

À professora Claudete Aparecida Araújo Cardoso, médica infectologista e professora associada de pediatria da Faculdade de Medicina da UFF, que me acolheu como aluna na segunda parte do estimado grupo do “Projeto Zika”. A admiração iniciada com o início do projeto, quando ainda não fazia parte do grupo, aumentou ainda mais ao conviver e poder acompanhar sua dedicação ao paciente pediátrico, à sua família e a todos do estimado grupo Zika.

À equipe do “Projeto Zika” que me ajudou nos atendimentos e no aprendizado do dia-a-dia. Em especial, à Érica Conti, à Renata Vianna e Luís Dalcastel, pediatras que me incentivaram a manter a excelência no atendimento diário, e aos demais especialistas do grupo toda admiração e reverência.

A todas as famílias deste “Projeto Zika” por se disponibilizarem a participar mesmo em tempos de pandemia e em meio a tantos percalços e desafios. A presença de vocês nesse período de distanciamento demonstra toda confiança e credibilidade desse projeto criado com tanta excelência.

Epígrafe

Pensamos em demasia e sentimos pouco. Mais que as máquinas,  
precisamos de afeições e doçura.

Charlie Chaplin

## Resumo

**Introdução:** A síndrome da Zika congênita (SZC) pode estar presente em crianças expostas ao vírus Zika (ZIKV) na gestação, caracterizando-se principalmente por microcefalia, artrogripose, anormalidades oftalmológicas, auditivas e de neuroimagem, porém, ainda questiona-se a maior expressão da infecção após os dois anos de idade.

**Objetivos:** Avaliar e descrever as manifestações neurológicas e o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças expostas ao ZIKV na gestação além de correlacionar com os dados clínico-epidemiológicos da infecção materna e com o perfil de neurodesenvolvimento a fim de delimitar o espectro do acometimento neurológico nessas crianças ao longo do tempo para alcançar maior ganho evolutivo.

**Métodos:** Este estudo observacional, longitudinal e prospectivo inclui uma série de casos, com análise da segunda etapa de seguimento neurológico de 45 crianças expostas ao ZIKV entre 24 meses e 48 meses de idade em um hospital terciário de Niterói, Brasil.

**Resultados:** A população dividiu-se em 26 casos confirmados por meio de exame laboratorial padrão-ouro ao ZIKV, o RT-qPCR e 19 casos prováveis. A maioria das mães apresentou história de exantema durante a gestação, com predomínio deste sinal clínico no primeiro trimestre, além da microcefalia ter sido mais frequente neste período gestacional. O Teste Denver II identificou que 100% dos pacientes portadores de SZC com microcefalia apresentou atraso global do desenvolvimento em todas áreas do desenvolvimento, principalmente na área motora grossa o que permite uma denominação para esses casos, a Encefalopatia Crônica não progressiva, antigamente conhecida como Paralisia Cerebral.

Dentre as crianças comprovadamente expostas ao ZIKV e assintomáticas, aplicou-se a escala de neurodesenvolvimento e o teste neuropsicológico: Teste Denver II e SON-R que evidenciaram, respectivamente, o desenvolvimento e a cognição dentro do esperado para a idade, ou seja, 100% das crianças assintomáticas ficaram na faixa indicativa de desenvolvimento típico.

**Conclusão:** Esses resultados acrescentam novos dados clínicos à literatura atual em relação às crianças não-microcefálicas expostas ao ZIKV. Identificou-se que em alguns casos houve atraso em até dois domínios do desenvolvimento infantil a partir do Teste Denver II, caracterizando a importância de manter o seguimento clínico das crianças expostas ao ZIKV a longo prazo. E o diagnóstico precoce já nos primeiros anos de vida é essencial para a conscientização do cuidado a essas crianças expostas ao ZIKV na gestação junto às famílias, junto às instituições de saúde e de reabilitação multidisciplinar a fim de ampliar os ganhos no neurodesenvolvimento .

**Palavras-chave:** desenvolvimento infantil, microcefalia, vírus Zika, testes neuropsicológicos.

## Abstract

**Introduction:** Congenital Zika syndrome (CZS) may be present in children exposed to the Zika virus (ZIKV) in pregnancy, mainly characterized by microcephaly, arthrogryposis, ophthalmological, auditory and neuroimaging abnormalities, however, it is still questioned whether the infection is more expressed after the age of two years.

**Objectives:** To evaluate and describe the neurological manifestations and the neuropsychomotor development of children exposed to ZIKV during pregnancy and correlate them with the clinical and epidemiological data of the maternal infection and with the neurodevelopmental profile in order to define the spectrum of neurological involvement in these children over time to achieve greater evolutionary gain.

**Methods:** This observational, longitudinal and prospective study includes a case series, with analysis of the second stage of neurological follow-up of 45 children exposed to ZIKV between 24 months and 48 months of age in a tertiary hospital in Niterói, Brazil.

**Results:** The population was divided into 26 cases confirmed by the gold standard laboratory test for ZIKV, RT-qPCR and 19 probable cases. Most mothers had a history of rash during pregnancy, with a predominance of this clinical sign in the first trimester, in addition to microcephaly being more frequent in this gestational period. The Denver II Test identified that 100% of the patients with SZC with microcephaly presented global developmental delay in all areas of development, mainly in the gross motor area, which allows a denomination for these cases, Chronic Non-Progressive Encephalopathy, formerly known as cerebral palsy. The Denver II Test and the SON-R were applied among the confirmed but asymptomatic cases. The results showed development and cognition as expected for the age, respectively. That means, 100% with typical development.

**Conclusion:** The research brings clinical grounds to the current literature regarding non-microcephalic children exposed to Zika virus and furthermore gives subsidies to the importance of early diagnosis for care awareness and long-term clinical follow-up. It was identified that in some cases there was a delay in up to two domains of child development from the Denver II Test. Moreover, early diagnosis in the first years of life is essential to raise awareness about the care of these children exposed to ZIKV during pregnancy, together with their families, health institutions and multidisciplinary rehabilitation in order to increase the gains in neurodevelopment.

**Keywords:** child development, microcephaly, Zika virus, neuropsychological tests.

## Lista de Figuras

Figura 1 - Linha do tempo com o total de crianças acompanhadas na segunda etapa da pesquisa, período de outubro de 2019 a setembro de 2021.....	25
Figura 2 - Fluxograma - População de estudo.....	26
Figura 3 - Distribuição do Espectro de Sinais e Sintomas .....	38
Figura 4 - Prevalência de Microcefalia para os grupos analisados.....	39
Figura 5 - Correlação do exantema materno e microcefalia .....	40

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Dados clínico-epidemiológicos da população de estudo .....	37
Tabela 2 - Correlação do Perfil do Desenvolvimento Neuropsicomotor com o Exantema Materno.....	41
Tabela 3 - Correlação da Cognição e o QI através das testagens SON-R e Denver II. ....	43
Tabela 4 - Dados clínico-epidemiológicos e laboratoriais da população assintomática do G1 submetida ao Teste Denver II e ao Teste SON-R.....	44

## Abreviaturas e siglas

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

COVID-19: Doença do Coronavírus

HUAP: Hospital Universitário Antônio Pedro

IIQ: Intervalo Interquartil

ILAE: Liga Internacional Contra a Epilepsia

LAMAP: Laboratório Multiusuário de Apoio à Pesquisa em Nefrologia e Ciências Médicas

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PCR: *Polimerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)

PC: Perímetro cefálico

QI: Quociente de Inteligência

RN: Recém-nascidos

RT-PCR: *Reverse transcription polymerase chain reaction* (Reação da Transcriptase seguida da Reação em Cadeia da Polimerase)

RM: Ressonância Magnética

SNC: Sistema Nervoso Central

SISRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

SZC: Síndrome da Zika Congênita

TC: Tomografia Computadorizada

TORCH: Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples

UFF: Universidade Federal Fluminense

UPC: Unidade de Pesquisa Clínica

USG: Ultrassonografia

ZIKV: vírus Zika

## Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
2	JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	19
3	OBJETIVOS	21
3.1	GERAL	21
3.2	ESPECÍFICOS	21
4	MÉTODOS	21
4.1	DESENHO DO ESTUDO	22
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	22
4.3	LOCAIS DO ESTUDO	26
4.4	PERÍODO DO ESTUDO	27
4.5	COLETA DE DADOS	27
4.5.1	Avaliação Clínica	27
4.5.2	Exames Complementares	29
4.5.3	DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS	30
4.5.3.1	Dados clínico-epidemiológicos da infecção materna	30
4.5.3.2	Exame de RT-qPCR	30
4.5.3.3	Características clínicas neurológicas das crianças em cada avaliação	30
4.5.3.3.1	Microcefalia ao nascimento	30
4.5.3.3.2	Microcefalia pós-natal	31
4.5.3.3.3	Atraso no desenvolvimento pela Escala de Denver II	31
4.5.3.3.4	Avaliação da Cognição	32
4.5.3.3.5	Irritabilidade	32
4.5.3.3.6	Avaliação do tônus muscular	32
4.5.3.3.7	Avaliação da força muscular	33
4.5.3.3.8	Distúrbios de movimentos	33
4.5.3.3.9	Epilepsia	33
4.5.3.3.10	Classificação das crises convulsivas	34
4.6	ANÁLISE DOS DADOS	34
4.7	ASPECTOS ÉTICOS	34
5	RESULTADOS	36
6	DISCUSSÃO	46
7	CONCLUSÃO	51

8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
9	PRODUTOS GERADOS PELO ESTUDO	54
10	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE(S)	60
	APÊNDICE A - TERMOS DE CONSENTIMENTO E ASSENTIMENTO	60
	APÊNDICE B - FORMULÁRIOS DE COLETA DE DADOS	71
	APÊNDICE C – PRODUTO GERADO PELO ESTUDO – FOLDER	78
	APÊNDICE D – PRODUTO GERADO PELO ESTUDO – MÍDIA ONLINE	79
	ANEXO(S)	81
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE	81
	ANEXO B - GRÁFICOS DA OMS PARA O PERÍMETRO CEFÁLICO	86
	ANEXO C - TESTE DE TRIAGEM DO DESENVOLVIMENTO DE DENVER II ( ADAPTAÇÃO BRASILEIRA)	87

## 1 INTRODUÇÃO

Em março de 2015 foi constatado que o Brasil estava enfrentando uma epidemia denominada infecção pelo vírus Zika (ZIKV), associada à síndrome de Guillain-Barré e à microcefalia (1). Trata-se de um vírus transmitido pela picada de mosquitos do gênero *Aedes*, mas outros modos de transmissão também foram descritos, como a transmissão por via sexual e, a mais preocupante, por via vertical (2,3).

O vírus Zika (ZIKV) é um tipo de vírus de RNA pertencente à família Flaviviridae, que também inclui outros vírus como o da dengue, febre amarela, encefalite do oeste do Nilo, encefalite de St. Louis e encefalite japonesa (4). O ZIKV foi originalmente isolado de um macaco *Rhesus* utilizado como "sentinela" para monitorar arboviroses na floresta Zika, em Uganda, África, em 1947 (4,5,6). A análise do material genético do ZIKV identificou duas linhagens principais, a Africana e a Asiática (6). E a responsável pela epidemia de 2015-2016 na América foi a última, detentora de efeitos teratogênicos. Essa linhagem viral foi isolada pela primeira vez na Malásia em 1951 e posteriormente nas ilhas do Pacífico em 2007 (7).

A forma clássica e autolimitada da febre pelo ZIKV caracteriza-se por exantema, febre leve a moderada, conjuntivite não purulenta e artralgias, podendo haver dor retro-ocular e mialgia, entre outras manifestações inespecíficas. O quadro usualmente remite entre três e sete dias, exceto pelas artralgias que podem persistir por algumas semanas (8).

No início de 2015, os primeiros casos de infecção pelo ZIKV foram identificados no nordeste do Brasil (9) e, desde então, a doença foi descrita em todo o país. A infecção pelo ZIKV passou a ser doença de notificação compulsória no país (10) e o maior número de casos ocorreu no ano de 2016 com declínio em 2017 e 2018 (11). Porém ainda há um risco potencial de re-emergência ou reintrodução da infecção pelo ZIKV em 61 países e territórios onde há a evidência do mosquito *Aedes aegypti* (7).

Em dezembro de 2015, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) identificou o RNA do vírus Zika (ZIKV) em amostras de líquido amniótico de duas gestantes que apresentavam fetos com microcefalia na ultrassonografia do pré-natal,

utilizando o teste de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-qPCR) (2,12,13).

Atualmente, a pandemia do Novo Coronavírus (COVID-19) tem sido a infecção de maior destaque no cenário mundial, devido ao elevado número de casos e óbitos. No entanto, é relevante discutir também a infecção pelo vírus Zika (ZIKV), visto que, somente este ano, foram notificados 9.882 casos prováveis de infecção pelo ZIKV no Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde em novembro de 2022, com uma taxa de incidência de 4,6 casos por 100 mil habitantes no país. Esse número representa um aumento de 5,9% em relação a 2019 e um aumento alarmante de 66,6% em comparação ao ano de 2021. É importante ressaltar que, apesar desse expressivo aumento, não houve registro de óbitos causados pelo Zika.

Quando se trata da notificação de casos em gestantes, foram registrados 1.266 casos prováveis de Zika em gestantes, com 340 casos confirmados nesse período. Em comparação, foram notificados até 2022, 5.099 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em gestantes com COVID-19 e sintomas respiratórios graves, principalmente no terceiro trimestre de gestação, sendo que muitos evoluíram para óbito. Dos óbitos por SRAG em gestantes, 54,4% foram confirmados como casos de COVID-19, de acordo com o mesmo boletim epidemiológico (14). Assim, é evidente a importância de também abordar a infecção pelo ZIKV, que embora não tenha apresentado óbitos notificados, ainda representa um desafio para a saúde pública.

As manifestações graves em recém-nascidos e fetos de gestantes infectadas por ZIKV motivaram a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar o ZIKV uma emergência de saúde pública de importância internacional de fevereiro a novembro de 2016 (15), além de configurar também uma nova síndrome: a síndrome da Zika congênita (SZC) (16). O Brasil foi o epicentro deste estado de emergência de novembro de 2015 a maio de 2017, declarado pelo Ministério da Saúde (MS) (8,11). Embora o governo brasileiro tenha declarado o fim da situação de Emergência Nacional para Zika (11), o surto ocorrido neste período ocasionou consequências devastadoras que se perpetuarão e se constituirão em um desafio em longo prazo para as crianças afetadas e suas famílias (17).

O neurotropismo do ZIKV foi documentado na literatura através de experimentos laboratoriais envolvendo ratos, sendo a patogênese caracterizada por apoptose de neurônios fetais, inibição da diferenciação neuronal e ação agressiva de mediadores inflamatórios, que levam a um retardo do crescimento cerebral e diminuição da viabilidade celular neuronal (18).

Sabe-se que há, além da infecção pelo ZIKV, outras causas de microcefalia e de exantema na gestação, incluindo o diagnóstico diferencial as seguintes doenças: sífilis, toxoplasmose, rubéola, herpes, citomegalovirose, HIV (TORCH) e coriomeningite linfocitária. Além disso, a microcefalia também pode decorrer de causas genéticas, ambientais ou multifatoriais (19,20,21).

As consequências em longo prazo da exposição intrauterina ao ZIKV ainda são desconhecidas sendo de suma importância o acompanhamento das crianças expostas ao vírus, a fim de se esclarecer a história natural da doença. Há relatos de recém-nascidos (RN) que exibem alterações nos exames de neuroimagem, apesar de apresentarem medidas de perímetro cefálico (PC) dentro da normalidade. Há também crianças com exame neurológico normal que passam a apresentar alterações com o decorrer do tempo, entre as quais microcefalia pós-natal e atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor (22,23,24,25,26,27).

O ambiente dos primeiros anos de vida da criança influencia na aprendizagem, incluindo os domínios físico, social, emocional, linguístico e cognitivo e o comportamento para toda a vida (28).

Devido à epidemia e ao recente surgimento da SZC, ainda não se sabe como será o desenvolvimento futuro das crianças afetadas e expostas ao vírus. Alguns casos têm demonstrado danos neurológicos progressivos, como perda de visão, hidrocefalia e microcefalia pós-natal (29). É possível que, a longo prazo, essas crianças apresentem diversas formas de deficiência cognitiva e motora devido à infecção pelo vírus.

A microcefalia ao nascimento foi a única alteração neurológica associada à exposição ao ZIKV, inicialmente. Após os estudos observacionais, foi identificado um conjunto de sintomas que constitui a SZC. E até os dois primeiros anos de idade da criança com SZC, outras anormalidades neurológicas foram observadas com o seguimento das crianças expostas, como a microcefalia pós-natal, a irritabilidade, a

epilepsia, o atraso global do desenvolvimento e hipertonia generalizada. Essas alterações, principalmente as motoras graves fazem parte do diagnóstico de paralisia cerebral (30,31,32,33,34).

Nesse contexto é imperiosa a manutenção do acompanhamento das crianças expostas ao ZIKV com o intuito de atingir sua evolução clínica com melhor qualidade de vida e sobrevida dessas crianças, visto que por ser uma doença nova sua evolução ainda é desconhecida ao longo dos anos.

## 2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Em virtude da epidemia do ZIKV principalmente nos anos de 2016 e 2017 no Brasil e do surgimento da SZC, uma nova doença no meio científico, não há a evidência ainda de sua história natural, nem sobre a evolução do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças afetadas pela SZC ou mesmo daquelas expostas ao vírus. Algumas atualmente têm demonstrado danos neurológicos progressivos, tais como perda de visão, hidrocefalia e microcefalia pós-natal (29). O espectro clínico da SZC ainda é parcialmente desconhecido, sendo que novos dados surgem constantemente por meio de estudos observacionais (20,22,23,35,36).

Considerando as possíveis consequências de longo prazo da infecção pelo vírus Zika, é provável que essas crianças possam apresentar diversas formas de déficits cognitivos e motores. Diante desse cenário, é urgente acompanhar de perto as crianças expostas ao ZIKV, a fim de compreender melhor a história natural da doença e sua evolução clínica, com o objetivo de fornecer assistência adequada e reduzir a morbimortalidade dessa população afetada.

Inúmeros estudos clínicos e radiológicos já enumeraram as alterações do exame neurológico e de neuroimagem dos pacientes com a SZC, refletindo a possibilidade de danos cerebrais causados pelo ZIKV, como o realizado por Oliveira Melo (37). Contudo, há poucos estudos evolutivos aptos a difundir o conhecimento dessa doença. Há necessidade de novos estudos com um número populacional estatisticamente relevante, que descrevam a evolução desses pacientes e possibilitem a elaboração de um protocolo de seguimento por longo prazo, a fim de proporcionar uma assistência de qualidade adequada (30).

A possível explicação para o vírus acarretar a destruição das células neurais mesmo após o nascimento levando a microcefalia pós-natal, por exemplo, é a destruição das células neurais progenitoras ainda dentro do útero. A persistência da resposta inflamatória ou a persistência da infecção nas células neurais pode gerar essa destruição. E a localização da injúria cerebral também é responsável por desenvolver a microcefalia ao nascimento ou pós-natal (38). Mas por ser uma doença nova, estudos adicionais são necessários para confirmar esses achados e propor mecanismos fisiopatológicos.

A hipótese principal de nossa pesquisa é de que crianças que foram expostas ao vírus Zika durante a gravidez possam apresentar manifestações neurológicas e impacto no neurodesenvolvimento a longo prazo mesmo quando não preenchem critérios para síndrome da Zika congênita. E por ser uma doença nova, seu espectro clínico e níveis de gravidade ainda são pouco estudados e os dados até o momento são incipientes para tornar conhecida a evolução ao longo dos anos.

Um estudo prospectivo de coorte de grande impacto acadêmico e com repercussão na saúde e na situação sócio-econômica dos pacientes da área metropolitana de Niterói foi iniciado no HUAP-UFF em abril de 2016, coordenado pela Profa. Dra Claudete Aparecida Araújo Cardoso, intitulado "Estudo clínico e epidemiológico de crianças expostas ao vírus Zika durante o período gestacional: estudo prospectivo de coorte". Esse estudo deu origem a diferentes projetos acadêmicos ao longo dos 5 anos de estudo, dentre eles 7 mestrados e 3 doutorados. Foram convidadas a participar e compor uma amostra de conveniência as crianças nascidas no período de Estado de Emergência Pública de saúde no Brasil (entre novembro de 2015 e maio de 2017), admitidas nessa coorte até dezembro de 2018, independentemente do relato de exantema materno, e que apresentavam suspeitas de alterações relacionadas à SZC.

As crianças expostas ao vírus Zika durante a gravidez que se apresentam com microcefalia ao nascimento ou com microcefalia pós-natal associada a irritabilidade, a epilepsia, a atraso global do desenvolvimento e a hipertonia generalizada permanecem com o quadro clínico compatível com o diagnóstico de encefalopatia crônica não progressiva, mais conhecida como paralisia cerebral.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Avaliar e descrever as manifestações neurológicas e o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças expostas ao ZIKV na gestação, visto que há a possibilidade de manifestações evolutivas do ZIKV em assintomáticos ao nascimento ou nos primeiros anos de vida e a piora dos sintomáticos com a evolução clínica, visando a adequada assistência e a redução da morbimortalidade da população acometida. O seguimento dessas crianças, cuja faixa etária percorreu dos 24 meses a 48 meses de idade, aconteceu no Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP).

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

Descrever as manifestações neurológicas e o perfil de neurodesenvolvimento psicomotor com os dados clínico-epidemiológicos da infecção materna;

Descrever as manifestações neurológicas com o perfil de neurodesenvolvimento principalmente quando não preenchem critérios para síndrome da Zika congênita a fim de delimitar o espectro do acometimento neurológico nessas crianças ao longo do tempo;

Descrever o Perfil Cognitivo com a Avaliação do Quociente de Inteligência (QI) de crianças comprovadamente expostas ao ZIKV e que não evoluíram com microcefalia;

Descrever o Perfil de Neurodesenvolvimento com o Perfil Cognitivo;

Descrever o risco de prematuridade nessas crianças com SZC e Microcefalia e

Descrever o risco de SZC e microcefalia em relação à condição sócio-econômica.

### **4 MÉTODOS**

#### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal de uma série de casos.

#### 4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Algumas crianças expostas ao vírus Zika na gestação têm demonstrado danos neurológicos progressivos, tais como perda de visão, hidrocefalia e microcefalia pós-natal (29). E as manifestações clínicas apresentadas na SZC variam num amplo espectro clínico e de intensidade (39). Nesse contexto, é necessário o seguimento das crianças expostas ao ZIKV, a fim de compreendermos melhor essa possibilidade de manifestações evolutivas do ZIKV em assintomáticos ao nascimento e a piora dos sintomáticos.

Foi realizado o seguimento clínico de crianças nascidas no período de Estado de Emergência Pública de saúde no Brasil (entre novembro de 2015 e maio de 2017), admitidas na coorte até dezembro de 2018 independentemente do relato de exantema materno, e que apresentavam suspeitas de alterações relacionadas à SZC.

As consultas de acompanhamento clínico aconteceram no Ambulatório de Infectologia Pediátrica com a avaliação de uma equipe multidisciplinar composta por diversas especialidades, incluindo Pediatria geral, Oftalmologia, Ortopedia, Neurologia pediátrica, Otorrinolaringologia, Fisioterapia e Fonoaudiologia. Ao longo das avaliações, os participantes foram avaliados também com exames complementares, e foram sendo definidos os casos confirmados e prováveis de SZC. Os resultados preliminares referentes ao seguimento desta coorte prospectiva já foram publicados anteriormente (40) além da publicação dos resultados da primeira etapa do seguimento neurológico nos primeiros 24 meses de vida (30).

A população de estudo foi constituída de crianças comprovadamente expostas com exame laboratorial RT-qPCR ao ZIKV positivo na gestação destacadas no **Grupo 1 (G1)**; o **Grupo 2 (G2)** foi o grupo controle e não fez parte do estudo neurológico. No entanto, as crianças cujas mães tiveram exantema mas sem comprovação laboratorial

por RT-qPCR ao ZIKV na gestação (não coletou o exame, a coleta foi no tempo inadequado ou o resultado veio indeterminado ou está em andamento) foram inseridas no **Grupo 3 (G3)**. E as crianças com SZC (microcefalia e/ou SZC) sem relato de exantema materno (pacientes sintomáticos, sem documentação do RT-qPCR ao ZIKV na época adequada) foram inseridas no **Grupo 4 (G4)**. O **Grupo 2 (G2)** representa a população não exposta e que embora a mãe tenha apresentado exantema na gestação, o resultado do RT-qPCR foi negativo, sendo então excluído do nosso estudo. E dessa forma, definiu-se como grupos para o presente estudo os Grupos **G1, G3 e G4**, grupos inicialmente denominados pela coorte inicial.

Foi adotada a seguinte classificação para identificar casos confirmados de SZC: considerou-se como caso confirmado aquele que apresentasse dois ou mais critérios clínicos e/ou radiológicos, além de resultado laboratorial positivo para o ZIKV e negativo para outras infecções congênicas causadas por TORCH, seguindo a classificação de casos de infecções congênicas do protocolo mais recente do Ministério da Saúde, publicado em 2017 (8).

Para efeitos deste estudo, considerou-se como caso provável de SZC aquele paciente que apresentasse dois ou mais critérios clínicos e/ou radiológicos, mas não tivesse realizado exame laboratorial para o ZIKV, porém, tivesse resultado laboratorial negativo para outras infecções congênicas na mãe ou no próprio paciente. Isso ocorreu porque a acessibilidade aos exames laboratoriais para infecções congênicas é maior do que para o ZIKV. Além disso, há a dificuldade de realizar o exame padrão-ouro para o ZIKV (RT-qPCR) na gestante no momento adequado (no sangue, até 5 dias após o início da infecção, e na urina, até 14 dias). Além disso, a infecção materna pelo ZIKV pode ser assintomática em muitos casos, com apenas 27% a 50% das pacientes manifestando sintomas (41).

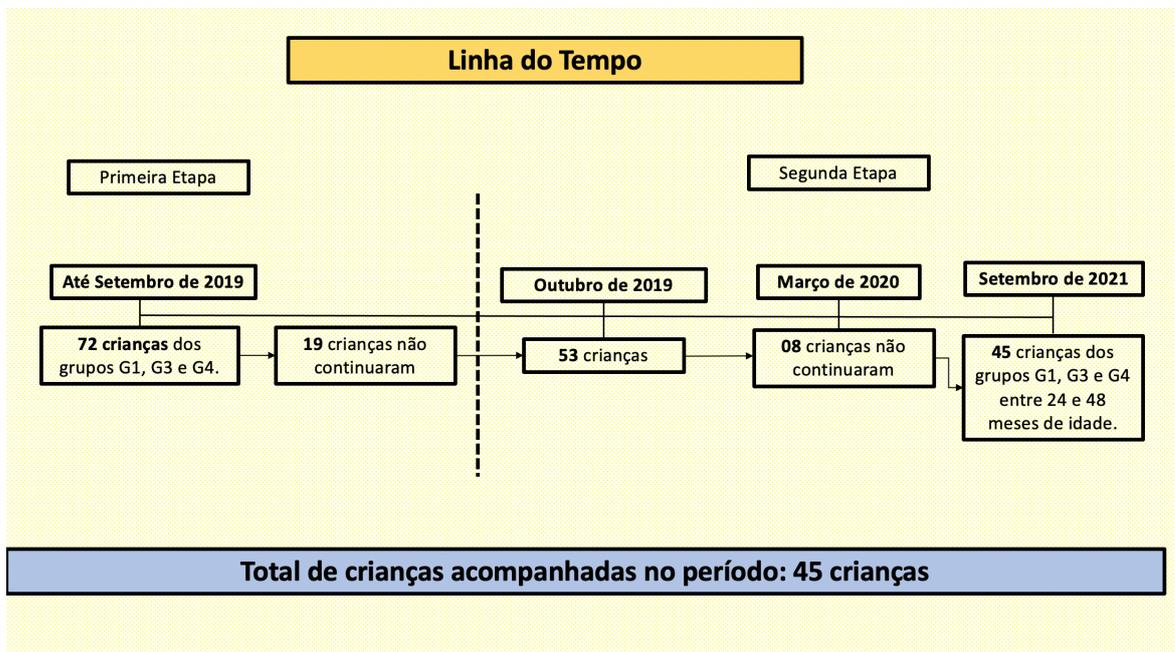
As crianças que foram admitidas na coorte e que apresentaram história de hipóxia perinatal, infecção congênita por toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis, HIV e outras arboviroses, ou outras causas clinicamente identificáveis de microcefalia foram excluídas do estudo. A presença de hipóxia neonatal foi determinada com base no índice de APGAR abaixo de 7 no quinto minuto de vida na sala de parto (42) e/ou por meio de alterações clínicas e radiológicas compatíveis com esse diagnóstico (43).

Este estudo foi a segunda etapa de seguimento neurológico dessas crianças que foram muito bem acompanhadas na faixa etária de lactentes e já se encontravam na idade pré-escolar. O estudo compreendeu as idades de 24 meses até os 48 meses de vida. A primeira etapa foi o seguimento das crianças até os 24 meses de vida realizado pela neuropediatra e mestre Érica Conti Rua com o tema: Estudo neurológico de crianças com a síndrome da Zika congênita atendidas no Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense. Além do estudo da pediatra e doutora Renata Artimos de Oliveira Vianna, tema: Estudo clínico e epidemiológico de crianças expostas ao vírus Zika durante o período gestacional.

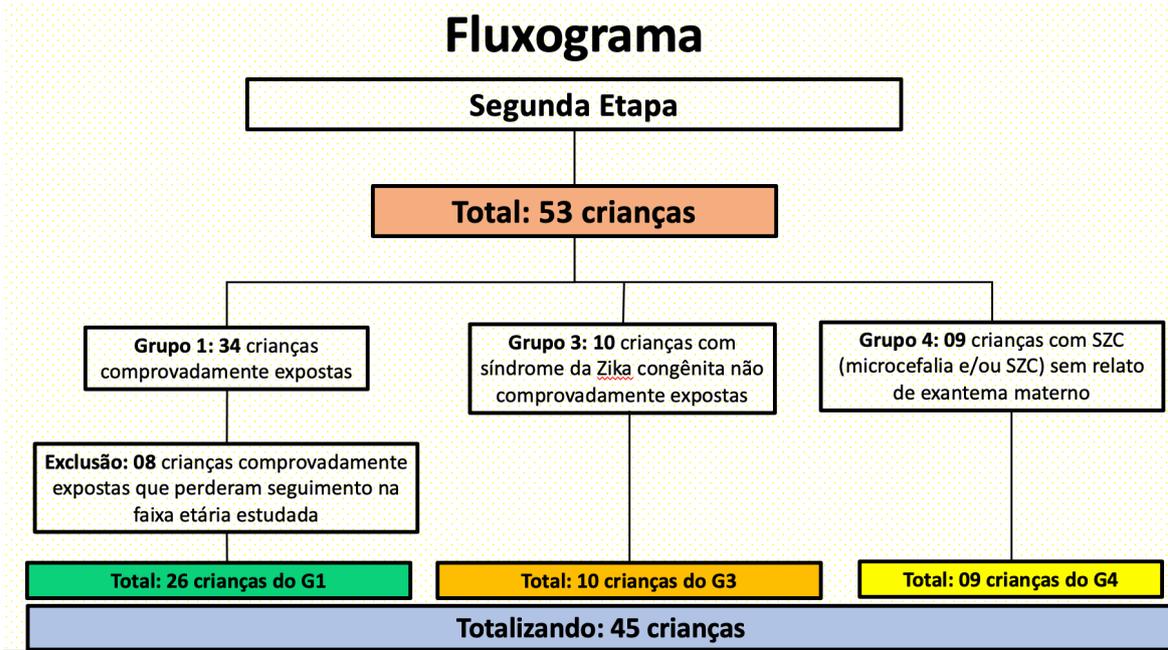
Na primeira etapa do estudo, ilustrada na **Figura 1** - linha do tempo, foi realizada uma seleção amostral conveniente da coorte, composta por 139 crianças pertencentes inicialmente aos Grupos **G1**, **G3** e **G4**. O Grupo 2 (**G2**), contudo, não foi incluído no estudo de neurologia pediátrica, uma vez que se trata de um grupo de controle da coorte inicial. Além disso, 67 crianças do Grupo **G3** foram excluídas deste estudo, pois não nasceram com síndrome da Zika congênita e suas mães também não apresentaram comprovação laboratorial durante a gestação.

Um total de 72 crianças, que possuíam as características necessárias para o estudo, foram avaliadas nessa primeira etapa de acompanhamento. Para a segunda etapa, permaneceram 53 crianças a partir de outubro de 2019, uma vez que 19 crianças foram perdidas durante o acompanhamento devido à perda de contato (como mudanças frequentes de número de telefone) ou à falta de interesse em continuar o acompanhamento, visto que as crianças estavam saudáveis. A partir de março de 2020, com o início da pandemia de COVID-19, a população do estudo foi reduzida para um total de 45 crianças devido a oito perdas de seguimento no Grupo **G1**. Os motivos para essa redução incluem desde o isolamento social até a diminuição da frequência das consultas de acompanhamento. O afastamento das crianças das avaliações em ambiente hospitalar, especialmente daquelas que estavam saudáveis e não apresentavam síndrome da Zika congênita e/ou microcefalia, contribuiu para a interrupção do acompanhamento. Além disso, as consultas ambulatoriais não eram tão frequentes quanto nos primeiros meses de vida, uma vez que, após os 24 meses de idade, as avaliações neurológicas ocorriam a cada 6 meses.

Portanto, esta segunda etapa do estudo teve início a partir dos 24 meses de idade. Das 45 crianças envolvidas nessa etapa, 26 crianças (58%) foram comprovadamente expostas ao vírus da Zika (ZIKV) durante a gestação, confirmadas por meio de exames laboratoriais de RT-qPCR, e participam no **Grupo 1 (G1)**. Dez crianças (22%) tiveram mães que apresentaram exantema, mas não houve comprovação laboratorial do vírus da Zika por RT-qPCR durante a gestação, seja porque o exame não foi realizado, a coleta foi feita em momento inadequado ou o resultado foi indeterminado, e participam no **Grupo 3 (G3)**. Por fim, nove crianças (20%) formando o **Grupo 4 (G4)** apresentaram síndrome da Zika congênita (SZC), incluindo microcefalia e/ou outras manifestações da SZC, mesmo sem relato de exantema materno. Em outras palavras, essas crianças eram sintomáticas, porém não havia documentação do resultado do exame de RT-qPCR para o vírus da Zika no momento adequado. Essas informações estão ilustradas na **Figura 2**.



**Figura 1** - Linha do tempo com o total de crianças acompanhadas na segunda etapa da pesquisa, período de outubro de 2019 a setembro de 2021.



**Figura 2 - Fluxograma - População de estudo**

#### 4.3 LOCAIS DO ESTUDO

O seguimento clínico dos participantes ocorreu na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) e posteriormente no setor dos Ambulatórios do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), da Universidade Federal Fluminense (UFF) em Niterói, Brasil. O atendimento pela Neurologia Pediátrica foi realizado em um consultório equipado com maca, mesa, cadeira e balança pediátrica.

A admissão dos pacientes na pesquisa se deu por demanda espontânea ou encaminhados das unidades de saúde do município e cidades vizinhas da Região Metropolitana II do Rio de Janeiro (maternidades, postos de saúde e policlínicas), além das oriundas do próprio HUAP-UFF.

Os exames laboratoriais e as avaliações radiológicas foram realizados nos respectivos serviços do HUAP-UFF, exceto os pacientes que os realizaram em outra unidade de saúde e os trouxeram para anexar ao seu prontuário médico a fim de reduzir os gastos e otimizar os recursos financeiros da saúde pública brasileira, além de evitar uma nova exposição do paciente aos riscos inerentes de um exame complementar.

#### 4.4 PERÍODO DO ESTUDO

O presente estudo incluiu as visitas clínicas com consulta neurológica de crianças nascidas entre o mês de novembro de 2015 e maio de 2017 - período de Emergência Nacional para infecção pelo ZIKV (15) que se encontravam na faixa etária dos 24 aos 48 meses de idade e participantes da coorte denominada “Estudo clínico e epidemiológico de crianças expostas ao ZIKV durante o período gestacional: estudo prospectivo de coorte”.

As consultas neurológicas dos participantes do estudo foram realizadas pela mestrandia mediante acompanhamento realizado no período compreendido entre outubro de 2019 a setembro de 2021, em continuidade à pesquisa iniciada pela mestre Érica Conti Rua.

#### 4.5 COLETA DE DADOS

##### 4.5.1 Avaliação Clínica

Todos os participantes da coorte, recrutados entre abril de 2016 e dezembro de 2018, passaram por avaliações clínicas pela Neurologia pediátrica desde a data de entrada do participante no estudo até completar 4 anos de idade, no mínimo. Os momentos estabelecidos para avaliação, para fins de estudo, nessa segunda etapa da pesquisa neurológica após os 24 meses de idade, foram a cada 3 meses nos casos de epilepsia de difícil controle, ou a cada 6 meses de intervalo, no mínimo nas crianças com menos sintomas.

As consultas consistiram no exame neurológico clínico do paciente, incluindo medida de PC, avaliação do estado mental, pares cranianos, tônus e força muscular, reflexos tendíneos profundos, sensibilidade, coordenação, marcha e reflexos primitivos.

A medida de PC do nascimento foi obtida a partir do registro médico na Caderneta de Saúde da Criança entregue na maternidade (aferição entre 24-48 horas

de vida). E a partir do seguimento clínico, nas consultas foi realizada a medição do PC com fita métrica não elástica, padronizada, na altura das arcadas supraorbitárias, anteriormente, e da maior proeminência do osso occipital, posteriormente. E em cada avaliação foi registrada nos gráficos da OMS (28) para verificar o crescimento do PC e acompanhar o crescimento ou desaceleração, conforme Anexo B.

Além da avaliação clínica para rastrear possíveis atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças, foram utilizadas duas formas de avaliação complementar: a escala de desenvolvimento Teste de Denver II, adaptado para a Língua Portuguesa (44).

A escolha do Teste de Denver II se deu pela sua ampla utilização por profissionais de saúde em triagens de populações assintomáticas, sua rápida administração (cerca de 20 minutos) e sua abrangência em faixas etárias variadas, sendo uma ferramenta de avaliação infantil recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

No caso dos participantes avaliados na coorte, havia indivíduos nascidos pré-termo. Para a aplicação das escalas, a idade desse grupo foi ajustada, subtraindo-se o número de semanas que faltavam para a criança completar 40 semanas de gestação. Dessa forma, a avaliação foi feita levando em consideração a idade corrigida de desenvolvimento, evitando superestimar as crianças nos testes alterados.

Outra avaliação complementar que apoia essa pesquisa é o estudo da neuropsicóloga Paula de Souza Benevides, intitulado "Avaliação do perfil cognitivo em pré-escolares expostos ao vírus Zika durante a gestação", que incluiu crianças assintomáticas ao nascimento, com idades entre 30 e 42 meses, expostas comprovadamente ao ZIKV e pertencentes ao **Grupo G1**. Esse estudo utilizou o teste neuropsicológico SON-R, que é um instrumento de avaliação da inteligência não verbal destinado a pré-escolares entre 2 anos e meio e 7 anos, e realizado por profissionais qualificados. O SON-R é um instrumento abreviado que investiga os domínios cognitivo e motor, gerando um escore de QI, porém não avalia a linguagem. Foi feita a ressalva de que esse extrato da população também foi avaliado em nosso estudo.

Vale ressaltar também que foram realizados atendimentos do ponto de vista assistencial com prescrição e ajuste dos medicamentos anticonvulsivantes ou de

urgências neurológicas. As crianças receberam também consultas de rotina, além de outras demandas dos familiares que não foram incluídos no estudo. Na conclusão da pesquisa, os participantes que apresentaram alterações neurológicas permaneceram em acompanhamento no ambulatório de Neurologia Pediátrica do HUAP/UFF.

#### 4.5.2. Exames Complementares

Todos os participantes do estudo realizaram os seguintes exames no HUAP-UFF ainda durante primeira etapa da pesquisa:

- Hemograma completo;
- Bioquímica: ureia, creatinina, proteína C reativa, aminotransferases (transaminases) hepáticas, bilirrubina total e frações, gamaglutamiltransferase, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina;
- Sorologia para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- Ultrassonografia transfontanela;
- Tomografia computadorizada de crânio;
- Ressonância Magnética, apenas quando os resultados da ultrassonografia transfontanela e da tomografia são alterados e/ou inconclusivos;
- Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (PEATE);
- Fundoscopia;
- Ecocardiograma.

A periodicidade de tais exames foi estabelecida de forma particularizada, de acordo com a demanda do paciente.

Os exames de eletroencefalograma foram realizados para investigação e/ou acompanhamento de crise convulsiva em diferentes serviços, incluindo públicos ou privados, providenciados pelo próprio participante do estudo diante da iminência de epilepsia.

### 4.5.3. DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS

#### 4.5.3.1 Dados clínico-epidemiológicos da infecção materna

Os dados referentes ao sexo (masculino/feminino), idade do paciente à admissão, idade das mães, idade gestacional ao nascimento dos pacientes e tipo de moradia foram obtidos nos prontuários médicos.

A presença ou não de exantema durante a gestação e o respectivo trimestre em que o mesmo surgiu foram relatados pela mãe do paciente.

#### 4.5.3.2 Exame de RT-qPCR

O exame utilizado como padrão-ouro no nosso estudo, para confirmação do diagnóstico da infecção materna, foi o RT-qPCR. Este exame foi realizado nas gestantes com exantema em unidades de saúde referenciadas ou no próprio HUAP-UFF. O resultado foi considerado confiável, apenas se realizado em amostra de sangue até o quinto dia a partir do início dos sinais e sintomas e/ou na amostra de urina coletada entre o 6º e 14º dia. Tal exame não foi realizado em pacientes que não apresentaram o exantema ou que não tiveram acesso ao exame no momento do exantema.

#### 4.5.3.3 Características clínicas neurológicas das crianças em cada avaliação

##### 4.5.3.3.1 Microcefalia ao nascimento

A medida de PC ao nascimento foi obtida a partir do registro médico na Caderneta de Saúde da Criança entregue na maternidade, trazida pela mãe para nossa verificação. Tal medida foi colocada na tabela do projeto *Intergrowth-21st* do sexo correspondente ao paciente.

A microcefalia ao nascimento foi definida como PC abaixo de dois desvios-padrão em relação à média para o sexo e a idade gestacional em tabelas disponíveis no Anexo B (47).

#### 4.5.3.3.2 Microcefalia pós-natal

A microcefalia pós-natal foi determinada quando a criança nascia com PC normal para idade, conforme as tabelas do projeto *Intergrowth-21st*, e durante o seguimento, evoluiu com microcefalia, quando PC tinha valor inferior a dois desvios-padrão em relação à média para o sexo e para a idade, conforme os gráficos da OMS disponíveis no Anexo B (28).

#### 4.5.3.3.3 Atraso no desenvolvimento pela Escala de Denver II

O teste Denver II é uma ferramenta composta por 125 itens organizados em 4 áreas de desenvolvimento: pessoal-social (engloba aspectos da socialização da criança dentro e fora do ambiente familiar), motor fino-adaptativo (abrange a avaliação da coordenação olho/mão e manipulação de pequenos objetos), linguagem (reconhecer, entender e usar a linguagem) e motor-grosso (controle motor corporal, como sentar, caminhar, pular e outros movimentos realizados através da musculatura ampla). É um teste acessível e fácil de aplicar, podendo ser aplicado em crianças desde o nascimento até os 6 anos de idade e é registrado por meio de observação direta da criança, com a possibilidade de solicitar à mãe informações sobre a realização de determinadas tarefas. Trata-se de um teste de rastreamento para identificar possíveis desvios ou alterações no desenvolvimento e proporcionar o acompanhamento de crianças expostas a riscos ou não, mas não é um preditor definitivo de habilidades adaptativas ou intelectuais (44).

Considera-se como caso de suspeita de atraso aquele em que a criança apresentou dois ou mais itens de atenção, ou seja, a não realização da tarefa especificada quando pelo menos 75% das crianças da faixa etária a realizam, e/ou dois ou mais itens de falha, ou seja, não realização do item quando pelo menos 90% das crianças da faixa etária o realizam. Outra possibilidade de o teste ser considerado

suspeito é a combinação de um item de atenção somado a um item de falha, como observado no Anexo C (44).

#### 4.5.3.3.4 Avaliação da Cognição

O Teste SON-R é um instrumento de avaliação da inteligência não verbal, destinado para pré-escolares, entre os dois anos e meio e sete anos, realizado por profissional qualificado. Trata-se de um instrumento abreviado que investiga os domínios cognitivo e motor, gerando um escore de QI, contudo não avalia a linguagem oral.

Todas as 12 crianças apresentaram cognição dentro do esperado para a idade pela avaliação neuropsicológica da classificação do perfil cognitivo com a avaliação do QI com o teste SON-R, ou seja, 100% das crianças ficaram na faixa indicativa de desenvolvimento típico (valores entre abaixo da média e acima da média).

#### 4.5.3.3.5 Irritabilidade

A irritabilidade foi definida como presente ou ausente, dado também relatado pela mãe sobre o estado mental associada à observação clínica durante a consulta.

#### 4.5.3.3.6 Avaliação do tônus muscular

O tônus axial dos pacientes foi avaliado a partir da palpação dos músculos, pela movimentação passiva dos membros e do balanceio de suas extremidades além da manobra de suspensão vertical, a qual a criança é elevada segurada pelas axilas.

A hipotonia axial é sugerida se a cabeça está pendente e se houver deslizar dos membros nas mãos do examinador, pois indica redução do tônus do tronco e da coluna cervical. E a hipertonia axial é demonstrada com a rigidez dos membros e do pescoço além de extensão dos membros inferiores com entesouramento (48).

A partir dessas manobras, o tônus axial foi então avaliado como reduzido (hipotonia) ou aumentado (hipertonia).

A redução do tônus muscular apendicular é descrita como flacidez, enquanto o aumento caracteriza a rigidez e hipertonia. A movimentação passiva e a palpação dos grupamentos musculares sugere o tônus apendicular.

A redução de força muscular é identificada como paresia e quando ocorre de forma generalizada, tem como terminologia a tetraparesia. Enquanto a hemiparesia afeta apenas um lado do corpo, estabelecendo uma assimetria.

A partir desta avaliação definimos as alterações em quatro subgrupos:

- Tetraparesia espástica
- Tetraparesia flácida
- Hemiparesia flácida
- Hemiparesia espástica

#### 4.5.3.3.7 Avaliação da força muscular

A partir da observação da criança em decúbito dorsal durante a ectoscopia a sua movimentação ativa dos membros, a amplitude de movimentos, a capacidade de vencer gravidade e a igualdade dos movimentos. A contra-resistência à movimentação dos membros é aplicada para classificar o grau de força muscular do paciente (48) (49).

#### 4.5.3.3.8 Distúrbios de movimentos

Os transtornos de movimento se referem a desordens que afetam a função motora do corpo, levando à produção movimentos involuntários indesejados e anormais (hipercinesia) ou redução da fluidez normal do movimento (hipocinesia) (49).

A presença ou ausência de determinados sintomas foi avaliada pela mãe do paciente e durante as consultas.

#### 4.5.3.3.9 Epilepsia

A epilepsia foi classificada como presente ou ausente de acordo com a definição da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), que estabelece a ocorrência de pelo menos duas crises convulsivas não provocadas com um intervalo mínimo de 24 horas ou a ocorrência de uma única crise com alto risco de recorrência (50).

#### 4.5.3.3.10 Classificação das crises convulsivas

A classificação das crises convulsivas dos pacientes acompanhados durante o estudo foi realizada com base na última classificação estabelecida pela ILAE, publicada em 2017 (51). As crises convulsivas podem ser classificadas em focais, que afetam a atividade muscular e o estado mental, e generalizadas, que alteram o estado de alerta e a consciência. Espasmos são movimentos abruptos e variáveis de flexão, extensão ou mistos em diferentes partes do corpo (pescoço, tronco e membros) que podem ocorrer isoladamente ou em grupos.

O reconhecimento dos tipos de crises foi estabelecido a partir da anamnese dirigida, relato das mães e avaliação de vídeos filmados pelas mães em seus aparelhos de telefone e mostrados ao neurologista em consulta.

## 4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Serão realizadas as análises descritivas e correlacionadas por meio de médias e proporções conforme o tipo de variável analisada.

Os dados foram armazenados sob forma de planilhas e analisados através de tabelas e gráficos no programa Microsoft Excel para Mac versão 16.43.

## 4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo observacional longitudinal de uma série de casos fez parte de um estudo mais amplo com o objetivo de estudar as doenças exantemáticas em

gestantes, coordenado pela Profa. Dra Claudete Aparecida Araújo Cardoso, denominado “Estudo clínico e epidemiológico de crianças expostas ao ZIKV durante o período gestacional: estudo prospectivo de coorte”. Tal projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF (CAE número 62992016.9.0000.5243) em 31 de janeiro de 2017 (Anexo A). E correspondeu à segunda etapa de seguimento neurológico dessas crianças que já se encontravam na idade pré-escolar.

Todos os responsáveis pelas crianças do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação do estudo (Apêndice A).

## 5 RESULTADOS

A seleção dos pacientes está demonstrada no fluxograma da **Figura 2** anteriormente citada.

A população do estudo a partir da segunda etapa da pesquisa clínica foi de 53 crianças com 24 meses de idade ou mais. Desse total, oito crianças comprovadamente expostas do **Grupo 1 (G1)** perderam o seguimento ao longo do estudo, permanecendo uma coorte de 45 crianças expostas, sendo que 26 (58%) casos confirmados e 19 (42%) prováveis. Os casos confirmados pertencem ao **G1** por apresentarem exame laboratorial padrão-ouro no sangue, o RT-qPCR ao ZIKV positivo na gestação. O **Grupo 3 (G3)** é constituído por 10 crianças (22%) nascidas de mães com exantema na gestação e que não possuem comprovação laboratorial por RT-qPCR ao ZIKV, pois não coletou o exame ou a coleta foi no tempo inadequado ou, ainda; o resultado veio indeterminado. Porém as crianças são sintomáticas, possuem SZC e microcefalia. Por esse motivo, são casos prováveis.

Complementa-se à população de estudo o **Grupo 4 (G4)** composto por nove crianças (20%) que apresentam características clínico-radiológicas compatíveis com a SZC e microcefalia, contudo não há o relato de exantema materno durante a gestação, dessa forma, são pacientes sintomáticos, sem documentação do RT-qPCR ao ZIKV na época adequada. O **Grupo 2 (G2)** não foi incluso neste estudo pois faz referência ao grupo controle da coorte não estudada nesse panorama da pesquisa.

Trinta crianças (67%) eram do sexo masculino, como demonstrado na **Tabela 1**. A idade mediana das mães dos pacientes do estudo era de 23 anos (IIQ: 20,5 - 30,5). Mais da metade dos pacientes (58%) morava em aglomerados subnormais, conhecidos comumente como comunidades ou favelas. A idade gestacional mediana em que os pacientes nasceram foi de 38 semanas e 5 dias (IIQ: 37 - 39).

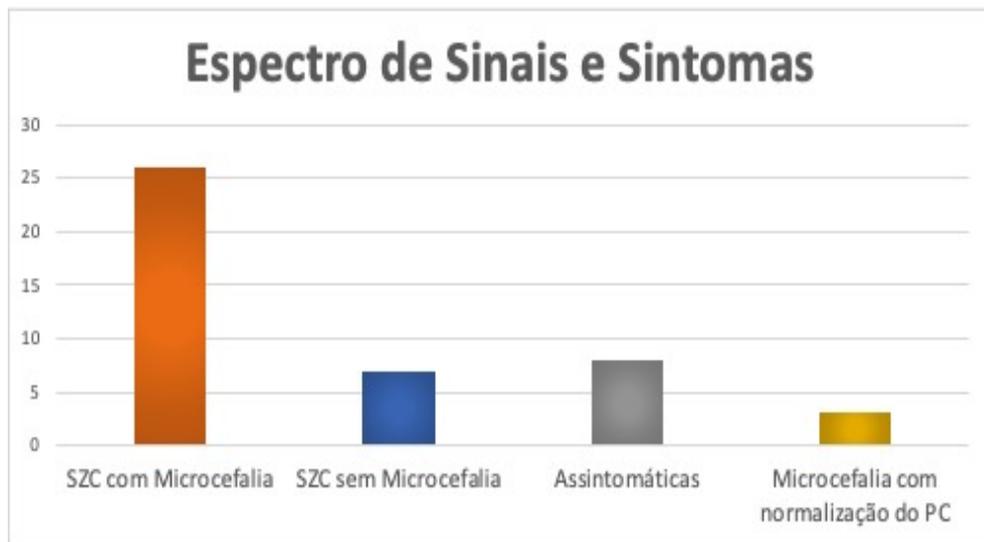
Entre os participantes do estudo, a maioria das mães (80%) apresentou história de exantema durante a gestação, com predomínio deste sinal clínico no primeiro trimestre (40%) conforme observado na **Tabela 1**.

**Tabela 1** - Dados clínico-epidemiológicos da população de estudo

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

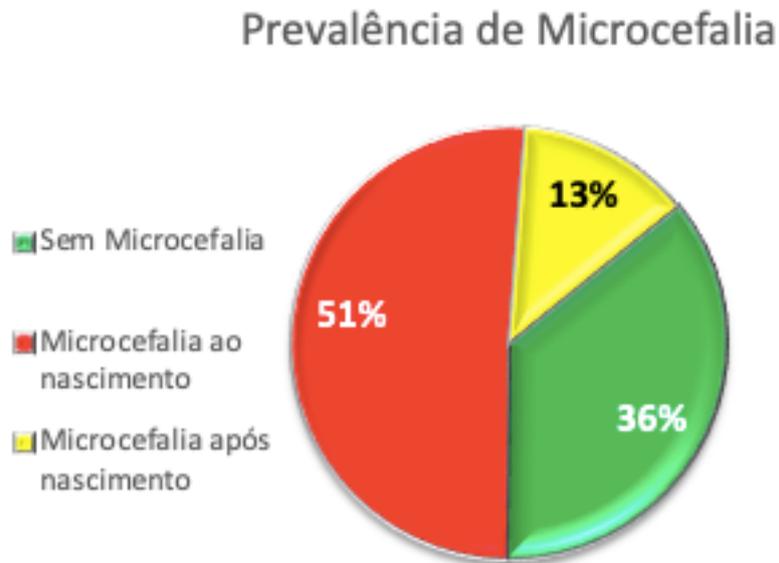
Observou-se neste estudo a presença de diferentes sintomatologias relativas às manifestações neurológicas dependendo da gravidade do comprometimento neurológico. A microcefalia ao nascimento com normalização do PC, por exemplo, aconteceu em crianças com exames de imagem do crânio normais, à exceção de um paciente com alteração na RM às custas de ventrículos laterais amplos. Já a

microcefalia ao nascimento com evolução para a SZC e a microcefalia pós-natal apresentaram exames de imagem que evidenciaram principalmente malformações do córtex cerebral como polimicrogiria e calcificações corticais/subcorticais, típicas alterações da SZC. Entre as crianças com SZC e microcefalia todas apresentam tetraparesia e espasticidade importante ao exame neurológico, exceto uma criança com hemiparesia espástica. A **Figura 3** apresenta a distribuição desse espectro de sinais e sintomas entre as crianças estudadas.



**Figura 3** – Distribuição do Espectro de Sinais e Sintomas

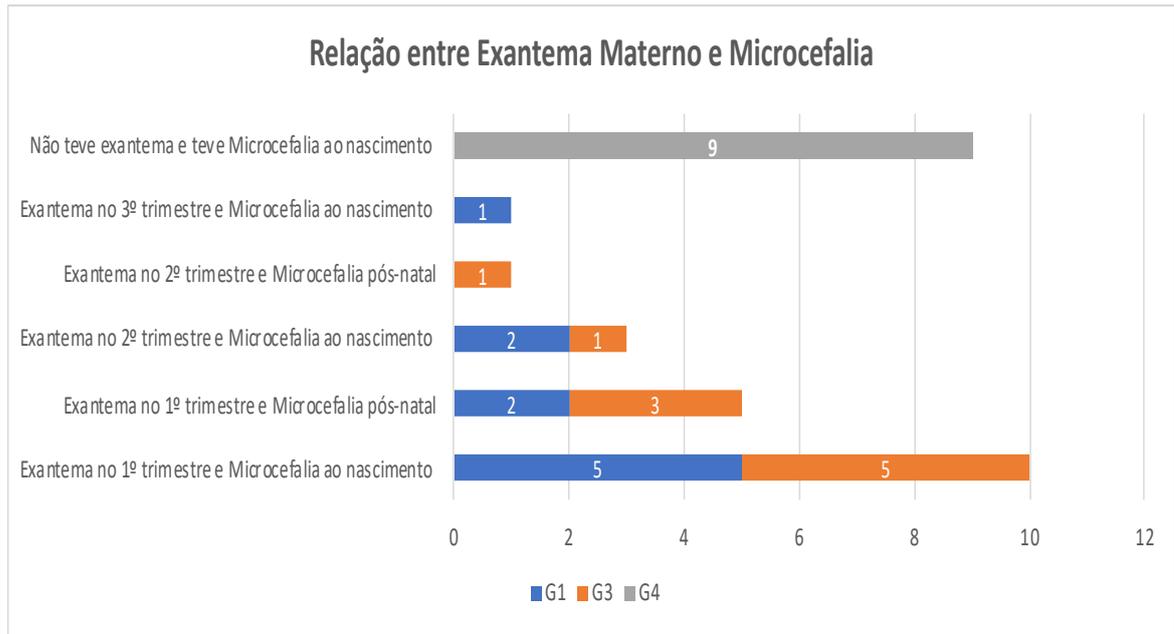
Nota-se que há uma prevalência de microcefalia ao nascimento em relação à microcefalia pós-natal entre os comprovadamente expostos (**G1**) e os casos prováveis (**G3 e G4**), como observado na **Figura 4**.



**Figura 4** – Prevalência de Microcefalia para os grupos analisados.

Ao analisar apenas os pacientes com a SZC e microcefalia nascidos de mães que tiveram o exantema na gestação, a microcefalia foi mais frequente quando o exantema aconteceu no primeiro trimestre da gestação, do que nos outros trimestres. Além disso, observou-se que o número de casos de microcefalia ao nascimento em mães com exantema durante a gestação é maior (31,1%) do que nos casos em que não houve exantema. No grupo de pacientes em questão, constatamos um percentual de 83,3% (10/12) dos casos de microcefalia ao nascimento e também 83,3% (5/6) dos casos de microcefalia adquirida após o nascimento.

A **Figura 5** apresenta a ocorrência do exantema materno em crianças portadoras de microcefalia e o trimestre gestacional em que ocorreu, além da presença de microcefalia ao nascimento e pós-natal.



**Figura 5** – Correlação do exantema materno e microcefalia

A **Tabela 2** demonstra as avaliações do desenvolvimento infantil a partir do Teste Denver II nas crianças expostas ao ZIKV e correlaciona com o exantema materno na gestação nos grupos (**G1, G3 e G4**). Pode-se observar que no universo de crianças que apresentaram atraso global do desenvolvimento dos grupos **G1 e G3**, há a probabilidade do exantema materno nesta etapa da gestação ser o principal agravante do atraso nos quatro domínios do desenvolvimento (Pessoal-Social; Motor Fino-Adaptativo; Linguagem e Motor-Grosso) observado na maioria das crianças com SZC e microcefalia, comparado com as mães que não apresentaram exantema na gestação, ou seja, foram assintomáticas na gestação.

O atraso no construto da socialização foi observado em 4 (15,4%) crianças com atraso nos domínios Pessoal-Social e Motor fino-adaptativo, 2 (7,7%) com atraso apenas no domínio Pessoal-Social e 1 (3,9%) com atraso no domínio Pessoal-Social e de Linguagem. Talvez essa predominância possa ser um fator de confusão já que as crianças atingiram a faixa etária avaliada no período de isolamento social durante a pandemia do COVID-19. Essa alteração no perfil Pessoal-Social pode não estar completamente relacionada à exposição ao ZIKV mas ter influência do isolamento social causado pela pandemia.

A **Tabela 2** demonstra ainda o perfil de desenvolvimento neuropsicomotor a partir do Teste Denver II dos participantes do estudo entre 24 e 48 meses de vida. Ao

longo do seguimento, 100% dos pacientes dos grupos **G3** e **G4** são portadores de SZC com microcefalia e apresentaram atraso global do desenvolvimento de forma homogênea, entre os quatro domínios da escala Denver II, que são as áreas de desenvolvimento pessoal-social, motor fino-adaptativo, linguagem e motor-grosso, variando discretamente no espectro de comprometimento neuropsicomotor entre os pacientes e grupos e identificando uma classificação para essa população portadora de SZC com microcefalia, a Encefalopatia Crônica não progressiva, antigamente conhecida como Paralisia Cerebral. Ou seja, na amostra afetada por SZC com ou sem microcefalia, uns apresentavam maior comprometimento motor por exemplo do que outros na mesma população. A maioria das crianças com SZC apresentou tetraparesia espástica e apenas um caso com hemiparesia espástica em criança com SZC sem microcefalia.

**Tabela 2** - Correlação do Perfil do Desenvolvimento Neuropsicomotor com o Exantema Materno.

Relação entre o Perfil do Desenvolvimento Neuropsicomotor com o Exantema Materno	Grupos		
	1	3	4
Atraso Pessoal-Social e Motor Fino-Adaptativo	1		
Atraso Global	7	8	
Atraso Pessoal-Social e de Linguagem	1		
<b>Subtotal - Exantema no 1º trimestre</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	
Atraso Pessoal-Social e Motor Fino-Adaptativo	1		
Atraso Pessoal-Social	1		
Sem Atraso	7		
Atraso Global		2	
Atraso Motor Grosso	1		
<b>Subtotal - Exantema no 2º trimestre</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	
Atraso Pessoal-Social e Motor Fino-Adaptativo	2		
Sem atraso	3		
<b>Subtotal - Exantema no 3º trimestre</b>	<b>5</b>		
Atraso Pessoal-Social	1		
Sem Atraso	1		
<b>Subtotal - Antes da DUM</b>	<b>2</b>		
<b>Atraso Global e Não teve exantema</b>			<b>9</b>
<b>Total Geral</b>	<b>26</b>	<b>10</b>	<b>9</b>

**DUM: Data da Última Menstruação.**

Já o grupo comprovadamente exposto, ou seja, o **G1**, teve 7 (27%) pacientes identificados com atraso global do desenvolvimento, esses 7 pacientes apresentavam SZC e microcefalia. Entretanto, 11 (42,3%) crianças estudadas não apresentaram atraso no neurodesenvolvimento, dentre elas, 7 crianças (63,6%) crianças não são

sindrômicas, 2 (18,2%) apresentavam microcefalia ao nascimento mas depois evoluíram com normalização do PC, 2 (18,2%) são portadoras de SZC sem microcefalia e dentre essas 11 crianças, nenhuma com SZC e microcefalia.

O atraso no domínio do desenvolvimento da socialização foi observado em 4 (15,4%) crianças com atraso nos domínios Pessoal-Social e Motor fino-adaptativo, 2 (7,7%) com atraso apenas no domínio Pessoal-Social e 1 (3,9%) com atraso no domínio Pessoal-Social e de Linguagem. E ainda, 1 (3,9%) criança do **G1** com atraso motor grosso.

Dentre as 26 crianças comprovadamente expostas ao ZIKV, 12 crianças assintomáticas (46,1%) foram avaliadas com o Teste Denver II pela neuropediatria e com teste SON-R pela neuropsicologia. O Denver II avalia o desenvolvimento infantil na medida em que permite identificar crianças assintomáticas com possíveis problemas, porém não é um preditor definitivo da capacidade de adaptação ou intelectual (44).

Todas as 12 crianças apresentaram cognição dentro do esperado para a idade pela avaliação neuropsicológica da classificação do perfil cognitivo com a avaliação do QI com o teste SON-R, ou seja, 100% das crianças ficaram na faixa indicativa de desenvolvimento típico (valores entre abaixo da média e acima da média). Porém a partir da interpretação das avaliações do Teste Denver II, 4 crianças (33%) apresentaram atraso no domínio Pessoal-Social, 2 (16,5%) crianças - atraso no domínio Motor fino-adaptativo e 8 crianças (67%) - desenvolvimento infantil normal, sem atraso em nenhum dos quatro domínios. Duas crianças (16,5%) com atraso no domínio Pessoal-Social, área de desenvolvimento que compreende aspectos da socialização, também apresentaram atraso no domínio Motor Fino-Adaptativo, área de desenvolvimento de coordenação olho/mão. E uma criança (8,3%) apresentou atraso nos domínios Pessoal-Social e de Linguagem que além de deficiências nos aspectos da socialização apresenta dificuldades na capacidade de reconhecer, entender e de usar a linguagem. Não foi observado atraso global do desenvolvimento nessas crianças do **Grupo 1 (G1)** que não apresentavam microcefalia e que também foram avaliadas pelo SON-R.

A aplicação do teste SON-R nesse grupo pode demonstrar de forma complementar outros aspectos do desenvolvimento, visto que ele não avalia a linguagem verbal, apenas a linguagem não-verbal.

A **Tabela 3** apresenta os resultados dos Teste Denver II e do Teste SON-R nas populações em que foram aplicados.

**Tabela 3** - Correlação da Cognição e o QI através das testagens SON-R e Denver II.

Relação entre QI (teste SON-R) e Teste Denver II		Quantidade Total
Médio	Atraso Pessoal-Social e Motor Fino-Adaptativo	1
	Sem Atraso	4
Acima da Média	Atraso Pessoal-Social e Motor Fino-Adaptativo	1
	Sem Atraso	4
Abaixo da Média	Atraso Pessoal-Social e de Linguagem	1
	Atraso Pessoal-Social	1
<b>Total Geral</b>		<b>12</b>

A **Tabela 4** apresenta os dados dos pacientes que foram submetidos aos Teste Denver II e ao Teste SON-R na população assintomática do grupo comprovadamente exposto (**G1**).

**Tabela 4** - Dados clínico-epidemiológicos e laboratoriais da população assintomática do G1 submetida ao Teste Denver II e ao Teste SON-R.

Paciente	Sexo	Idade em meses	Teste Denver II	Teste SON-R	IG no exantema	Estudo radiológico do crânio	Avaliação Oftalmológica	Avaliação Auditiva (BERA)	Reabilitação Multidisciplinar
1	F	41 meses	Normal	QI: 98, Médio	3º trimestre	RM do crânio (27/08/2017 e em 18/11/18): Normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
2	F	46 meses	Normal	QI: 115, Acima da Média	3º trimestre	RM do crânio (27/08/2017 e em 23/09/18): Normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
3	M	37 meses	Normal	QI: 106, Médio	2º trimestre	RM do crânio (30/06/2017 e em 22/07/18): Normal	Normal	Normal	Sim
4	M	30 meses	Atraso Pessoal - Social	QI: 81, Abaixo da Média	2º trimestre	RM do crânio: Focos de hipersinal nas sequências ponderadas em T2, localizados na substância branca periventricular parietal posterior com espaços perivascularares proeminentes, de aspecto inespecífico. Ventriculos laterais amplos.	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
5	M	39 meses	Normal	QI: 112, Acima da Média.	2º Trimestre	Tomografia de Crânio (21/06/2017): Normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
6	M	32 meses	Atraso no Pessoal-Social e na Coordenação Motora Fina	QI: 100, Médio	2º trimestre	RM do crânio (20/05/2017): Focos de hipersinal em T2 na substância branca periventricular nas zonas fronteiriças, de aspecto inespecífico para a idade. O aspecto pode corresponder a zonas de mielinização terminal, sendo necessário avaliar em controle evolutivo futuro. E em (27/05/18): O aspecto sugere sequela de processo inflamatório/ infeccioso desmielinizante.	Normal	Normal	Pestalozzi

Paciente	Sexo	Idade em meses	Teste Denver II	Teste SON-R	IG no exantema	Estudo radiológico do crânio	Avaliação Oftalmológica	Avaliação Auditiva (BERA)	Reabilitação Multidisciplinar
7	F	34 meses	Normal	QI: 96, Médio	2º trimestre	RM de crânio (25/06/2017): Normal	Normal	normal	Não se aplica, exame normal
8	F	43 meses	Normal	QI: 113, Acima da Média	2º trimestre	Tomografia de Crânio ( 17/01/2018): Normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
9	F	49 meses	Normal	QI: 117, Acima da Média	3º trimestre	RM de crânio (27/08/2017): Normal	Normal	Normal	
10	M	44 meses	Atraso Pessoal-Social e Motor fino-adaptativo	QI: 116, , Acima da Média	3 trimestre	Não realizado	Normal	Normal (via óssea OD)-paciente com microtia à direita.	Não se aplica, exame normal
11	M	40 meses	Normal	QI: 95, Médio.	2º trimestre	Tomografia de Crânio (26/04/2017): Normal	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal
12	M	30 meses	Atraso na Linguagem	QI: 83, Abaixo da Média	1º trimestre	RM de crânio (17/09/17): Normal.	Normal	Normal	Não se aplica, exame normal

QI: Quociente de Inteligência; IG: Idade Gestacional; RM: Ressonância Magnética.

## 6 DISCUSSÃO

Após o início da epidemia de vírus Zika em 2015, vários estudos avaliaram o seguimento neurológico com distribuição por grupos e populações semelhantes à nossa a partir do exame físico e neurológico, além de testes ou escalas a fim de verificarem, a longo prazo, o perfil de neurodesenvolvimento infantil. Contudo, a maioria dos trabalhos utilizou a escala “BAYLEY III” em estudos transversais ou retrospectivos com crianças menores de 2 anos de idade, como em Nielsen-Saines, Cranston e Einspieler (27,52,53). Essa escala avalia os domínios linguísticos, motores e cognitivos, e tem idade máxima para aplicação desse instrumento de até 42 meses. Todavia, não gera um valor de Quociente intelectual (QI) ao final, ou seja, não quantifica de uma forma mais precisa a capacidade cognitiva global. Para Ticona (54), que realizou estudo com 42 crianças entre 24 a 40 meses, a escala “BAYLEY III” não é adequada para esta faixa etária pois exige ferramentas ou materiais extensos para ser executado, além de não evidenciar as diferenças quando comparados à grupos de referência à medida em que as crianças crescem.

O presente estudo traz dados descritivos com metodologia longitudinal, correlacionando crianças comprovadamente expostas e provavelmente expostas ao ZIKV na gestação com idade entre 24 a 48 meses, expostas ao ZIKV em todos os trimestres da gestação e avaliadas por Teste Denver II, que identifica o neurodesenvolvimento de crianças até os 6 anos de idade. Além de comparar com um recorte dessa população a partir da utilização também do instrumento de avaliação SON-R, que avalia o perfil de inteligência fluida não-verbal com geração de QI. Embora o tamanho da população seja pequeno, existem similaridades com outros estudos e semelhante prevalência pode ser observada também nos estudos de Crasnton (52), numa população de 219 crianças comprovadamente expostas antes do nascimento e de Gerzson (55), em uma população estudada de 37 crianças, divididas em 2 grupos sendo 17 comprovadamente expostas ao ZIKV.

Acreditava-se, inicialmente, que a exposição somente na primeira metade da gestação era responsável por alterações no bebê, mas já está evidente que a exposição em qualquer trimestre gestacional pode acarretar comprometimento neurológico na infância, desde interferir na cognição ou comprometer o comportamento ou até mesmo levar a SZC (55).

A infecção na gestação no final do primeiro trimestre até o início do segundo pode estar relacionada à microcefalia grave e conseqüentemente a um atraso global do desenvolvimento, como observado em 66,7% das crianças, o que corresponde a um comprometimento neurológico mais grave. O estudo de Aizawa (56) com 31 crianças observou o mesmo padrão de comprometimento no desenvolvimento, assim como Aguiar (57), que analisou uma população de 87 crianças com SZC e um universo de 201 crianças expostas ao ZIKV.

Pode-se observar que das 17 crianças que apresentaram atraso global do desenvolvimento dos grupos **G1 e G3**, composto por mães que tiveram exantema, 15 (88,2%) nasceram de mães com exantema no 1º trimestre de gestação, sugerindo alta probabilidade do exantema materno no 1º trimestre de gestação ser o principal sinal clínico relacionado ao atraso nos quatro domínios do desenvolvimento (Pessoal-Social; Motor Fino-Adaptativo; Linguagem e Motor-Grosso) observado na maioria das crianças com SZC e microcefalia, resultado semelhante ao apresentado no estudo de Cavalcante (58), que analisou uma população total de 110 crianças com SZC do nascimento até os 36 meses de vida.

Dessa forma, outro dado expressivo a ser considerado a partir deste estudo é o resultado positivo da ausência de dano neurológico nas crianças que tiveram uma exposição mais tardia ao ZIKV. Embora pequena a amostra da pesquisa, não foram identificados atrasos no neurodesenvolvimento na maioria das crianças que apresentaram exantema materno no segundo e terceiro trimestres de gestação. Observa-se com isso que quanto mais tardio o exantema na gestação, menor o impacto no atraso do neurodesenvolvimento.

A capacidade cognitiva global, expressa pelo QI, mostrou-se dentro do esperado em desenvolvimento típico. Deduz-se, por conseguinte, quanto mais tardio o exantema na gestação, menor o impacto no atraso do neurodesenvolvimento. Soares de Souza (59) explica que a infecção numa fase gestacional mais tardia interfere menos no crescimento cerebral e conseqüentemente uma menor repercussão neurológica.

A aplicação de instrumentos como escalas ou testes que auxiliem na avaliação e classificação de disfunções neurológicas precocemente são necessárias para padronizar a identificação e permitir a intervenção e conscientização da família de crianças de alto risco para atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Aspectos

influenciadores do desenvolvimento infantil são muito importantes na avaliação da faixa etária estudada, pois a criança ao ser exposta a diferentes fatores positivos no desenvolvimento pode acarretar um efeito cumulativo (60) e conseqüentemente possuir maior disponibilidade de ter novos horizontes no meio da aprendizagem e o universo tecnológico é significativo para a formação intelectual, social e física da criança (61,62).

Ao interpretar as avaliações do Teste Denver II no presente estudo, a maioria dos casos assintomáticos apresentou desenvolvimento infantil normal nos quatro domínios do neurodesenvolvimento avaliados. Contudo, identificou-se um atraso pontual no domínio Pessoal-Social em algumas crianças assintomáticas desde o nascimento, o que provavelmente possa ser justificado por fatores de risco desencadeados pelos impactos provenientes da pandemia de COVID-19, menor frequência às terapias e consultas de acompanhamento podem ter contribuído negativamente na evolução do desenvolvimento. Diferentemente da revisão sistemática de Marban-Castro (63), a partir da análise de 22 artigos de avaliação de crianças não-microcefálicas e expostas durante o pré-natal ao ZIKV, obtendo como resultado que o atraso no neurodesenvolvimento dos domínios cognitivo e de linguagem foi a área mais impactada negativamente, atingindo cerca de 30% das crianças com exposição pré-natal ao ZIKV.

Observou-se também que 100% dos pacientes provavelmente afetados pelo ZIKV na gestação dos Grupos **G3** e **G4**, composto por crianças provavelmente expostas, com SZC e microcefalia mas sem exame laboratorial comprobatório RT-qPCR da mãe, tiveram algum atraso global do desenvolvimento nas quatro áreas de desenvolvimento. No estudo de Rua (30), que antecedeu a esta pesquisa, acompanhando a mesma população de estudo, porém na faixa etária de 0 a 24 meses de idade, ficou evidente a cronicidade do quadro clínico de atraso global do desenvolvimento e do comprometimento neurológico mas com variação discreta no espectro de comprometimento neuropsicomotor entre os pacientes e grupos. Esse espectro do fenótipo da SZC de presença da hidrocefalia e de calcificações em exames de imagem, de alterações oftalmológicas, da microcefalia pós-natal e do atraso do desenvolvimento neuropsicomotor já havia sido identificada em outros estudos (13,22,23,36,52,64). Além da identificação também do fenótipo neurológico de hipertonia, clônus, hiperreflexia, movimentos anormais, espasticidade, contraturas,

convulsões e dificuldade cognitiva das crianças expostas com desenvolvimento da SZC e microcefalia como descrito no estudo de Gerzson (55) são alterações semelhantes aos casos estudados nessa pesquisa.

O presente estudo identificou, ainda, três evoluções distintas para a microcefalia na população estudada: microcefalia ao nascimento com evolução para a SZC; microcefalia pós-natal e a microcefalia ao nascimento com normalização do PC. Nos pacientes que evoluíram com microcefalia pós-natal e microcefalia ao nascer, mas sem SZC, houve desaparecimento de eventuais diferenças do comprometimento neurológico com o passar da idade, e subsiste a dificuldade cognitiva associada ao atraso global do desenvolvimento, desfechos também encontrados no estudo de Cavalcante (58), que estudou grupo de população com características semelhantes.

É sabido que os danos causados no período fetal podem ser irreversíveis e a identificação precoce da microcefalia e/ou da SZC é necessária para iniciar o quanto antes a intervenção com equipes multidisciplinares (65) visto que a maturação do SNC ocorre ao longo dos primeiros anos de vida e o seguimento do desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças durante o estudo, de 24 a 48 meses de idade, torna-se importante para verificar o comprometimento de acordo com a maturidade do desenvolvimento neurológico.

Os primeiros anos de vida são essenciais para a conscientização do cuidado a essas crianças expostas ao ZIKV na gestação junto às famílias e instituições de saúde e de reabilitação multidisciplinar a fim de alcançar maior ganho evolutivo possível no desenvolvimento dos primeiros anos de vida. E nossos resultados do presente estudo enfatizam a necessidade de seguimento a longo prazo de crianças expostas ao ZIKV conforme corroborado em Gerzson (55).

Alguns pesquisadores como Waldorf (64) prezam por orientar o seguimento dessas crianças com equipes até os seis primeiros anos de vida naqueles que tiveram exposição intrauterina ao ZIKV e que não evoluíram com microcefalia. Já Gerzson (55) reafirma a importância de seguimento dessas crianças a longo prazo com equipe multiprofissional a fim de observar eventuais prejuízos que possam aparecer no futuro. Marbán-Castro (63) aponta a importância da continuidade do acompanhamento do desenvolvimento até a fase de adolescência, pois o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor pode ter influência de outros fatores, como nutricionais ou socioeconômicos.

Este estudo teve, ainda, limitações relacionadas à disponibilidade e a difícil coleta de dados, pois o número de participantes era pequeno, advindo da continuação de estudo anterior, e a avaliação durante a pandemia de COVID-19 ficou comprometida. Neste ínterim, a circulação no HUAP-UFF ficou restrita e ocasionou perdas importantes de seguimento. Alguns comparativos de evolução clínica foram prejudicados devido a baixa adesão dos pacientes por motivos adversos, dentre eles, destacam-se as dificuldades financeiras para o transporte até o hospital, o isolamento social na pandemia de COVID-19 além do absenteísmo nas terapias de reabilitação e na escola. Todas essas limitações inviabilizaram as análises estatísticas comparativas, permitindo somente os resultados descritivos percentuais.

Destaca-se a importância de futuros estudos com maior tamanho amostral e contínuo acompanhamento a longo prazo a fim de observar se nenhum outro resultado adverso aparecerá nessas crianças expostas ao vírus Zika, principalmente nas assintomáticas.

## 7 CONCLUSÃO

A avaliação realizada por este estudo em crianças de 24 a 48 meses de vida revelou importantes aspectos da evolução dos efeitos clínicos e neurológicos em pacientes com a SZC e em crianças expostas ao ZIKV na gestação.

Dessa forma, a partir da descrição dos objetivos listados no estudo, observou-se que o atraso no perfil de desenvolvimento neuropsicomotor tem importante correlação com o momento de ocorrência da erupção cutânea (exantema) materna na gestação, sendo mais grave quando ocorrido no primeiro trimestre, confirmando dados já descritos pela literatura. E esta classificação de gravidade do comprometimento neurológico diante do Perfil de Desenvolvimento Neuropsicomotor depende se a criança tem SZC e microcefalia.

Nossos resultados do presente estudo acrescentam novos dados clínicos à literatura atual porque ao observar e avaliar os pacientes não-microcefálicos da nossa população conclui-se que a classificação do Perfil Cognitivo ficou dentro do esperado para a idade nessas crianças que não evoluíram com microcefalia. E a classificação do Perfil do Neurodesenvolvimento também foi normal na maioria dos casos, ou seja, 67% das crianças não apresentaram atraso em nenhum dos quatro domínios do neurodesenvolvimento. Contudo, foi observado, ainda, atraso em alguns dos domínios do desenvolvimento infantil a partir da avaliação mais detalhada com o Teste Denver II. Dessa forma, é imprescindível manter o seguimento clínico das crianças expostas ao ZIKV mesmo aquelas assintomáticas na faixa etária de pré-escolares.

As principais características que mudaram de padrão ao longo do acompanhamento destes pacientes foram: a aplicação de forma complementar entre as escalas de testes Denver II e SON-R que permitiu concluir que as crianças com SZC e microcefalia, mesmo após atingir os dois anos de idade, permaneceram com atraso global do desenvolvimento, principalmente às custas do comprometimento motor, o que caracteriza um perfil de crianças com encefalopatia crônica não progressiva.

E na avaliação do Perfil Cognitivo de crianças comprovadamente expostas ao ZIKV e que não evoluíram com microcefalia, observou-se padrão de normalidade que é esperado para crianças não-expostas ao ZIKV e sem microcefalia. Visto que, os casos avaliados neste estudo pelas escalas de testes Denver II e SON-R foram de

crianças comprovadamente expostas ao ZIKV e que não possuem a SZC. No entanto, quando há o atraso em dois domínios do desenvolvimento infantil pode sugerir um menor desempenho funcional e acadêmico dessas crianças.

Conclui-se também que as crianças com SZC e Microcefalia dessa população estudada apresentaram baixo risco de nascerem prematuras e a maioria possuía moradia em região de comunidade.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O diagnóstico precoce já nos primeiros anos de vida é essencial para a conscientização do cuidado a essas crianças expostas ao ZIKV na gestação junto às famílias, junto às instituições de saúde e de reabilitação multidisciplinar a fim de alcançar ganhos no desenvolvimento.

## 9 PRODUTOS GERADOS PELO ESTUDO

- Folder com informativos aos pais de crianças expostas ao ZIKV (Apêndice C);
- Orientações em plataformas digitais da MB direcionados aos usuários e aos pediatras assistentes (Apêndice D);
- Publicação científica de artigo original.

Esses produtos têm como objetivo principal difundir o conhecimento sobre essa doença que ainda é encontrada em nosso meio e pode acarretar danos durante a fase embrionária. E assim, otimizar o tratamento precoce e encaminhamentos para as terapias de reabilitação multidisciplinar.

## 10 REFERÊNCIAS

1. ROSA-FERNANDES L, BEDRAT A, SANTOS MLBd, PINTO AMV, LUCENA E, SILVA TP, et al. Global RNAseq of ocular cells reveals gene dysregulation in both asymptomatic and with Congenital Zika Syndrome infants exposed prenatally to Zika virus. *Experimental Cell Research*. 2022 Maio; 414(2): p. 113086.
2. CALVET G, AGUIAR RS, MELO AS, SAMPAIO SA, FILIPIS I, FABRI A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun: p. 653-60.
3. GRISCHOTT F, PUHAN M, Hatz C, SCHLAGENHAUF P. Non-vector-borne transmission of Zika virus: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2016: p. 313-3.
4. HAYES E. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep: p. 1347-50.
5. TALERO GUTIÉRREZ C, RIVERA-MOLINA A, PÉREZ-PAVAJEAU C, OSSA-OSPINA I, SANTOS-GARCÍA C, ROJAS-ANAYA MC, et al. Zika virus epidemiology: from Uganda to world pandemic, an update. *Epidemiol Infect*. 2018: p. 673-9.
6. MLAKAR J, KORVA M, TU I, POPOVIC M, POLIJSK-PRIJATELJ M, MRAZ J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016: p. 951-8.
7. WHO. Zika Epidemiology. Update – February 2022. [Online].; 2022 [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/zika-epidemiology-update---february-2022>.
8. BRASIL, Ministério da Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. [Online].; 2017 [cited 2022 Nov 15]. Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes\\_integradas\\_vigilancia\\_atencao\\_em\\_ergencia\\_saude\\_publica.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_em_ergencia_saude_publica.pdf).
9. ZANLUCA C, MELO V, AL M, SANTOS G, SANTOS C, LUZ K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. 2015: p. 569-72.
10. BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico No 38. Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil. *Bol Epidemiológico da SVS/MS*. Ministério da Saúde; 2015.
11. BRASIL, Ministério da Saúde. Ministério da Saúde declara fim da Emergência Nacional para Zika e Microcefalia. [Online].; 2017 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://rededengue.fiocruz.br/noticias/580-ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika-e-microcefalia>.
12. BRASIL, Ministério da Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde. [Online].; 2017 [cited 2022 Nov 10]. Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus\\_zika\\_brasil\\_resposta\\_sus.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf).
13. FRANÇA G, SCHULER-FACCINI L, OLIVEIRA W, HENRIQUES C, CARMO E, PEDI V, et al. Congenital zikavirus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet*. 2016: p. 891-7.
14. BRASIL, Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 43 de 2022. [Online].; 2022 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de->

[conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no41/view.](https://www.cdc.gov/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no41/view)

15. WHO. WHO Statement: Fifth Meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) Regarding Microcephaly, Other Neurological Disorders and Zika Virus. [Online].; 2016 [cited 2022 Nov 10. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-fifth-ec/en/>.
16. MOORE C, STAPLES J, DOBYNS W, PESSOA A, VENTURA C, FONSECA E, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017: p. 288-95.
17. SNYDER RE, BOONE CE, CARDOSO CAA, AGUIAR-ALVES F, NEVES FP, RILEY LW. Zika: A scourge in urban slums. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017.
18. LAZEAR HT, GOVERO J, SMITH AM, PLATT DJ, FERNANDEZ E, MINER JJ, et al. A Mouse Model of Zika Virus Pathogenesis. *Cell Host & Microbe.* 2016: p. 720-30.
19. VON DER HAGEN M, PIVARCSI M, LIEBE J, VON BERNUTH H, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2014: p. 732-41.
20. DELAINE M, WEINGERTNER AS, NOUGAUREDE A, LEPILLER Q, FAFI-KREMER S, FAVRE R, et al. Microcephaly caused by Lymphocytic Choriomeningitis. *Emerg Infect Dis.* 2017: p. 1548-50.
21. FRENKEL L, GOMEZ F, SABAH F. The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why my baby's head so small? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018: p. 209-26.
22. VAN DER LINDEN H, CARVALHO MD, VAN DER LINDEN V, LACERDA KM, PESSOA A, CARNEIRO ML, et al. Epilepsy profile in infants with congenital Zika virus infection. *N Engl J Med.* 2018: p. 891-2.
23. FRANÇA T, MEDEIROS W, SOUZA N, LONGO E, PEREIRA S, FRANÇA T, et al. Growth and development of children with microcephaly associated with congenital Zika virus syndrome in Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2018.
24. ARAGÃO MFVV, HOLANDA AC, BRAINER-LIMA AM, PETRIBU NCL, CASTILLO M, VAN DER LINDEN V, et al. Nonmicrocephalic Infants with Congenital Zika Syndrome Suspected Only after Neuroimaging Evaluation Compared with Those with Microcephaly at Birth and Postnatally: How Large Is the Zika Virus "Iceberg"? *A J Neuroradiol.* 2017: p. 1427-34.
25. MENESES J, ISHIGAMI A, MELLO L, ALBUQUERQUE L, BRITO C, CORDEIRO M. Lessons Learned at the Epicenter of Brazil's Congenital Zika Epidemic: Evidence From 87 Confirmed Cases. *Clin Infect Dis.* 2017: p. 1302-8.
26. NOGUEIRA ML, NERY JUNIOR NRR, ESTOFOLETE CF, TERZIAN ACB, GUIMARÃES GF, ZINI N, et al. Adverse birth outcomes associated with Zikavirus exposure during pregnancy in São José do Rio Preto, Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2018: p. 646-52.
27. NILSEN-SAINES K, BRASIL P, KERIN T, VASCONCELOS Z, GABAGLIA CR, DAMASCENO L, et al. Delayed childhood development and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nature Medicine.* 2019 Jul: p. 1213-17.

28. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.*. 2006: p. 76-85.
29. RUSSO FB, JUNGMANN P, BELTRAO-BRAGA PCB. Zika infection and the development of neurological defects. *Cellular Microbiology*. 2017.
30. RUA EC, OLIVEIRA SA, VIANNA RA, DALCASTEL LAB, SANTOS TCCS, CARDOSO CAA, et al. Two-year follow-up of children with congenital Zika syndrome: the evolution of clinical patterns. *European Journal Of Pediatrics*. 2021 Oct: p. 991-999.
31. PESSOA A, VAN DER LINDEN V, YEARGIN-ALLSOPP M, CARVALHO MDCG, RIBEIRO EM, VAN NAARDEN K, DURKIN MS, PASTULA DM, MOORE JT, MORRE CA. Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children With Evidence of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatrics*. 2018 Feb: p. 167-179.
32. SATTERFIELD-NASH A, KOTZKY K, ALLEN J, BERTOLLI J, MOORE CA, PEREIRA IO, PESSOA A, MELO F, SANTELLI ACFES, BOYLE CA, PEACOCK G. Health and Development at Age 19-24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Dez: p. 1347-1351.
33. MELO A, GAMA G, SILVA JÚNIOR R, ASSUNÇÃO P, TAVARES J, SILVA M, et al. Motor function in children with congenital Zika syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Feb: p. 221-226.
34. CARVALHO A, BRITES C, MOCHIDA G, VENTURA P, FERNANDES A, LAGE ML, TAGUCHI T, BRANDI I, SILVA A, FRANCESCHI G, LUCENA P, LUCENA R. Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. *Brain Dev*. 2019 Ago: p. 587-594.
35. CARVALHO FR, MEDEIROS T, VIANNA RAO, DOUGLASS-JAIMES G, NUNES PCG, QUINTANS MDS, et al. Simultaneous circulation of arboviruses and other congenital infections in pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Tropica*. 2019: p. 49-54.
36. DEL CAMPO M, FEITOSA IM, RIBEIRO EM, et al. Zika Embryopathy Task Force-Brazilian Society of Medical Genetics. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017: p. 841-857.
37. OLIVEIRA MELO AS, MALINGER G, XIMENES R, SZEJNFELD PO, Sampaio SA, FILIPPIS AMB. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jan: p. 6-7.
38. RAMOS RCF, MIRANDA-FILHO DB, MARTELLI CMT, et al. Characteristics of children of the Microcephaly Epidemic Research Group Pediatric Cohort who developed postnatal microcephaly. *Scientific Reports*. 2022 Sep.
39. GAZETA RE, BERTOZZI APAP, DEZENA RCAB, SILVA ACB, FAJARDO TCG, CATALAN DT, et al. Three-Year Clinical Follow-Up of Children Intrauterine Exposed to Zika Virus. *Viruses*. 2021 Mar: p. 523.
40. VIANNA RA. Estudo clínico e epidemiológico de crianças expostas ao vírus Zika durante o período gestacional. Tese (Doutorado em Ciências Médicas). Niterói:, Universidade Federal Fluminense; 2019.

41. MITCHELL P, L MYTR, BIGGERSTAFF B, DELOREY M, AUBRY M, CAO-LORMEAU V, et al. Reassessing Serosurvey-Based Estimates of the Symptomatic Proportion of Zika Virus Infections. *Am J Epidemiol*. 2019: p. 206-213.
42. ACOG, 2015 – The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion. The Apgar score. Número 644, Outubro de 2015. [Online].; 2015 [cited 2022 10 18]. Available from: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2015/10/the-apgar-score.pdf>.
43. PROCIANOY RS, SILVEIRA RC. Síndrome hipóxico-isquêmica. *J Pediatr*. 2001: p. 63-70.
44. FRANKENBURG W, DODDS J, ARCJER P, SHAPIRO H, BRESNICK B. DENVER II: Teste de Triagem do Desenvolvimento. Adaptação brasileira por Ana Llonch Sabatés. 1st ed. São Paulo, SP; 2018.
45. MEISELS J, WASIK B. Who should be served? Identifying children in need of early intervention. In Shonkoff JP MS. *Handbook of early childhood intervention*. Melbourne, Australia: Cambridge University Press; 1990. p. 605-32.
46. BENEVIDES P. Avaliação do perfil cognitivo em pré-escolares expostos ao vírus Zika durante a gestação: estudo de caso e controle. Dissertação (Mestrado Profissional). Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2021.
47. VILLAR J, ALTMAN DG, PURWAR M, NOBLE JA, KNIGHT HE, RUYAN P, et al. The objectives, design and implementation of the Intergrowth 21st Project. *BJOG*. 2013: p. 9-26.
48. FUNAYAMA CAR. Neurologic examination in children. *Medicina*, Ribeirão Preto. 1996 jan/mar: p. 32-43.
49. CAMPBELL W. DeJong – O exame neurológico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;; 2007.
50. FISHER R, ACEVEDO C, ARZIMANOGLU A, BOGACZ A, CROSS J, ELGER C, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014: p. 475-482.
51. SCHEFFER IE; BERKOVIC S; CAPOVILLA G; CONNOLY MB; FRENCH J; GUILHOTO L; et al., et. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017: p. 512-521.
52. 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 Network Open*., 2020 Jul: p. 1-18.
53. EINSPIELER C, UTSCH F, BRASIL P, AIZAWA CYP, PEYTON C, HASUE RH, et al. Association of Infants Exposed to Prenatal Zika Virus Infection With Their Clinical, Neurologic, and Developmental Status Evaluated via the General Movement Assessment Tool.. *Jama Network Open*. 2019 Jan: p. 1-20.
54. TICONA JPA, NERY N, DOSS-GOLLIN S, GAMBRAH C, RASTELY-JUNIOR V, LESSA M, et al. Heterogeneous development of children with Congenital Zika Syndrome-associated microcephaly. *Public Library of Science (PLoS)*. 2021.
55. GERZSON LR, ALMEIDA CSd, SILVA JHd, FEITOSA MMA, OLIVEIRA LNd, SCHULER-FACCINI L. Neurodevelopment of Nonmicrocephalic Children, After 18

- Months of Life, Exposed Prenatally to Zika Virus.. *Journal Of Child Neurology*. 2019 Dez: p. 278-282.
56. AIZAWA CYP, CARON DMR, SOUZA CB, KOZIMA PFA, DAMSCENO L, EINSPIELER C, et al. Neurodevelopment in the third year of life in children with antenatal ZIKV-exposure. *Rev Saude Publica*. 2021 Apr: p. 15.
  57. AGUIAR EB; PONE SM; GOMES JUNIOR SCS; SOARES, FVM; ZIN AA; VASCONCELOS ZFM; RIBEIRO CTM; PEREIRA JUNIOR JP; MOREIRA ME. Anthropometric Parameters of Children with Congenital Zika Virus Exposure in the First Three Years of Life. *Viruses*. 2022 Abr: p. 876.
  58. CAVALCANTE TB, RIBEIRO MRC, SOUSA PdS, COSTA EdPF, ALVES MTSSdBe, SIMÕES VMF, et al. Congenital Zika syndrome: growth, clinical, and motor development outcomes up to 36 months of age and differences according to microcephaly at birth. *International Journal Of Infectious Diseases*.,. 202 Abr: p. 399-408.
  59. SOARES DE SOUZA A, et al. Fetal infection by Zika virus in the third trimester-report of 2 cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2016: p. 1622-1625.
  60. WALKER SP, et al. Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *The Lancet*. 2011: p. 1325-38.
  61. ZAGO JTC, et al. Associação entre o desenvolvimento neuropsicomotor e fatores de risco biológico e ambientais em crianças na primeira infância. *Revista CEFAC*. 2017: p. 320-329.
  62. PUFAL ECea. Motor development in the hospitalized infant and its biological and environmental characteristics. *Clinical & Biomedical Research*. 2018: p. 66-73.
  63. MARBÁN-CASTRO E, GUILLAMET LJV, 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.. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*. 2022 Jun: p. 7319.
  64. WALDORF KMA, et al. Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain. *Nature Medicine*. 2018: p. 368-374.
  65. BRASIL, Ministério da Saúde. Diretrizes de estimulação precoce crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. [Online].; 2016 [cited 2022 Nov 10. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_estimulacao\\_crianças\\_0a3anos\\_neuropsicomotor.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_estimulacao_crianças_0a3anos_neuropsicomotor.pdf).
  66. ALVES L, PAREDES CE, SILVA GC, MELLO JG, ALVES JG. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. *BMJ Open*. 2018.

## APÊNDICE(S)

### APÊNDICE A - TERMOS DE CONSENTIMENTO E ASSENTIMENTO

#### Termo de consentimento livre e esclarecido para maiores de 18 anos de idade

**Pesquisadora responsável:** Profa. Claudete A. Araújo Cardoso

**Instituição a que pertence a pesquisadora responsável:** Faculdade de Medicina-UFF

**Telefones para contato:** (21) 3674-7282 e (21) 99497-2575.

**Identificação da participante da pesquisa (iniciais do nome):** \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos ou \_\_\_\_\_ meses R.G. \_\_\_\_\_

Responsável legal (quando for o caso): \_\_\_\_\_

R.G. responsável legal: \_\_\_\_\_

A Sra. está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa **“Estudo clínico e epidemiológico de crianças expostas ao vírus Zika durante o período gestacional: estudo prospectivo de coorte”**, de responsabilidade da pesquisadora Profa. Claudete A. Araújo Cardoso.

O objetivo deste documento é fornecer informações sobre esta pesquisa. Aqui está explicado em detalhes, como o estudo será feito. Sua participação neste trabalho é voluntária. Isto quer dizer que você pode ou não querer participar, ou se concordar, poderá desistir de participar a qualquer hora. Se quiser participar desta pesquisa, vamos pedir que você assine duas vias deste documento, uma delas ficará guardada com a gente e a outra com você.

A infecção pelo vírus da Zika vem causando doenças em muitas pessoas em nosso País e na nossa comunidade. O vírus chega no corpo da gente pela picada do *mosquito Aedes aegypti*. A doença pode causar nas pessoas febre, dor nas articulações e manchas pelo corpo que podem coçar. A doença se cura sozinha, e geralmente não causa prejuízos para a gente. O problema aparece quando a infecção pelo Zika ocorre durante a gravidez, podendo o vírus passar para o bebê ainda dentro da barriga da mãe, com aparecimento de problemas no cérebro em formação do bebê.

O objetivo desse estudo é acompanhar as crianças que nasceram de mães que apresentaram manchas na pele durante a gestação, que tiveram ou não o vírus Zika, assim como as crianças que nasceram com microcefalia mas que a mãe não teve manchas na pele, seguindo essas crianças nos primeiros três anos de vida para ver o seu desenvolvimento, e se elas terão alguma alteração clínica que seja da infecção pelo vírus Zika ou de outras doenças infecciosas.

A Sra. foi convidada a participar deste estudo porque tem um filho com microcefalia e/ou porque apresentou manchas na pele durante a gravidez ou alguma suspeita de infecção pelo vírus Zika durante a gravidez. A sua participação no trabalho será importante, mesmo se você não teve manchas na pele durante a gravidez e ainda assim teve um bebê com microcefalia.

Independente de a Sra concordar ou não em participar do estudo e autorizar a coleta de dados do seu prontuário médico e de seu filho (a), ele (a) continuará sendo acompanhado pelo Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário Antônio Pedro. Ou seja, o

atendimento do seu filho(a) não será prejudicado caso você não autorize a participação dele (a) no estudo.

**Rubrica do pesquisador:** \_\_\_\_\_

**Rubrica da paciente (ou seu responsável legal):** \_\_\_\_\_

Ele (Ela) será acompanhado (a) por uma equipe de profissionais de saúde que inclui: pediatras, neurologista, oftalmologista, otorrinolaringologista e cardiologista. Ele (Ela) vai continuar o acompanhamento de rotina no posto de saúde sem nenhum problema.

Independentemente de você ter tido ou não a infecção pelo vírus Zika, o seu bebê será acompanhado pela equipe médica durante um período de três anos depois do nascimento. Nos primeiros seis meses de vida, o pediatra vai ver o seu filho uma vez por mês, e entre 6-12 meses as consultas serão a cada três meses. Do segundo ao terceiro ano de vida a criança será vista pelo pediatra a cada seis meses. O neurologista verá o seu filho três vezes no primeiro ano de vida e a cada seis meses dos dois aos três anos de idade.

Na primeira consulta, o seu bebê será submetido a exame clínico de rotina, feito pelos médicos pediatras, com medida do tamanho da cabecinha. Os médicos que acompanham a criança pediram alguns testes de laboratório para fazer o diagnóstico de infecções que podem causar problemas parecidos com aqueles causados pelo vírus Zika. Esses exames são pedidos de rotina pelo médico que acompanha a criança no serviço independentemente de ela participar ou não da pesquisa.

Esses exames serão recuperados do prontuário médico e incluem exames de sangue feitos no pré-natal e exame específico para a pesquisa do vírus Zika (PCR para ZIKV). Esses testes de laboratório já foram pedidos de rotina pelos médicos assistentes do serviço, portanto já estão no prontuário médico da criança. A consulta ao prontuário médico será feita na hora em que a criança começar a participar do estudo e depois, para ver os resultados de exames pedidos pelos especialistas e para recuperar algum exame que não estava pronto na época em que vocês chegaram no serviço. A equipe do estudo precisa coletar algumas informações sobre você, como por exemplo sua idade e o seu pré-natal. Para isso vamos precisar conversar para preencher um questionário por meio de uma entrevista com a senhora.

Durante todo o tempo da pesquisa vai ser mantido segredo sobre a sua identidade e de seu bebê, ou seja, vocês não serão reconhecidos pelos seus nomes na pesquisa. Isso é importante porque os seus direitos devem ser respeitados.

Você vai saber dos resultados de seus exames e de seu (sua) filho (a) feitos rotineiramente pelo médico do serviço e vai receber orientações sobre esses resultados. A pesquisadora responsável pelo estudo deve ficar sabendo caso você tenha algum problema com o acompanhamento clínico da sua criança. Se for o caso, o Comitê de Ética em pesquisa também será comunicado.

Esses procedimentos são parte da rotina de atendimento e serão feitos no seu bebê com suspeita de Zika, mesmo que você não esteja participando do estudo. Você pode se perguntar então qual é a razão de participar desse estudo, se não há diferença entre participar ou não? A diferença é que, ao concordar em participar, você nos autoriza a usaros resultados dos seus exames, do seu bebê e dados do seu prontuário médico e do seu bebê, para realização de estudos científicos, para a gente conhecer melhor essa doença e um jeito melhor de cuidarmos de outros pacientes com o mesmo problema.

Participar desse estudo não aumenta riscos ou benefícios para você ou para o seu bebê,

pois participar ou não, não muda a forma como você ou seu bebê serão acompanhados nesta instituição. Ainda, nós mantemos o compromisso de tornar público os resultados desta pesquisa científica.

A sua participação nesta pesquisa pode nos ajudar saber como será o desenvolvimento das crianças nascidas de mães que tiveram manchas na pele durante a gravidez e tiveram infecção pelo vírus Zika.

**Rubrica do pesquisador:** \_\_\_\_\_

**Rubrica da paciente (ou seu responsável legal):** \_\_\_\_\_

Portanto, a partir dos resultados deste trabalho, a gente vai conseguir acompanhar melhor as crianças nascidas de mães que tiveram o vírus Zika. Antes de você começar a participar do estudo e caso queira, terá a oportunidade de conversar com a assistente social do serviço para falar com ela sobre as suas dúvidas e os seus anseios em relação à saúde da sua criança. Você também terá liberdade para tratar desses assuntos com a Dra Claudete A. Araújo Cardoso, que estará no ambulatório durante as consultas e também poderá ser contactada pelo telefone (21) 99497-2575.

Você não precisará pagar para fazer parte do estudo, e também não receberá remuneração por participar.

As informações que esse estudo pode nos dar poderão ser utilizadas em estudos no futuro. Em caso de surgimento de outro estudo no futuro, nós vamos pedir uma nova permissão ao Comitê de Ética em Pesquisa e vamos chamar você novamente para convidá-la para participar do novo estudo. Caso você concorde, deverá assinar um novo termo de consentimento para a nova pesquisa.

Em caso de problemas causados pela sua participação no projeto de pesquisa, você terá direito de assistência total gratuita como participante da pesquisa, além do direito à indenização, garantidos pela pesquisadora responsável pelo estudo.

Se você tiver qualquer dúvida sobre esta pesquisa, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, a Profa. Claudete A. Araújo Cardoso, no Laboratório Multiusuário de Apoio à Pesquisa em Nefrologia e Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense (LAMAP-UFF), pelos telefones (21) 3674-7282 e (21) 99497-2575, a fim de esclarecer as suas questões.

Outra forma de contato para falar das suas dúvidas é através do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fluminense, situado à Rua Marquês de Paraná, 303, quarto andar, prédio anexo ao HUAP. O Comitê de Ética em Pesquisa é um comitê formado por um grupo de vários profissionais que se reúne para avaliar os projetos e garantir que os mesmos não trazem nenhum dano aos participantes das pesquisas. O seu horário de funcionamento é nas terças e quintas de 10 a 16 horas, e o contato pode ser pessoal ou pelo telefone (21) 2629-9189.

Você deverá rubricar todas as folhas do termo de consentimento livre e esclarecido, apondo a sua assinatura na última página do referido termo. A pesquisadora responsável pelo estudo deverá, da mesma forma, rubricar todas as folhas do termo de consentimento livre e esclarecido, apondo a sua assinatura na última página do documento.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_,

declaro ter sido informada e concordo em participar, como voluntária, do projeto de pesquisa acima descrito.

Niterói, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ .

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

---

Testemunha

---

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

---

**Termo de consentimento livre e esclarecido para o responsável pelas gestantes menores de 18 anos de idade**

**Pesquisadora responsável:** Profa. Claudete A. Araújo Cardoso

**Instituição a que pertence a pesquisadora responsável:** Faculdade de Medicina-UFF

**Telefones para contato:** (21) 3674-7282 e (21) 99497-2575.

**Identificação da participante da pesquisa (iniciais do nome):** \_\_\_\_\_

**Idade:** \_\_\_\_\_ anos                      **R.G.** \_\_\_\_\_

**Responsável legal (quando for o caso):** \_\_\_\_\_

**R.G. responsável legal:** \_\_\_\_\_

A menor de idade cujo (a) responsável legal é você está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa “**Estudo clínico e epidemiológico de crianças expostas ao vírus Zika durante o período gestacional: estudo prospectivo de coorte**”, de responsabilidade da pesquisadora Profa. Claudete A. Araújo Cardoso.

O objetivo deste documento é fornecer informações sobre essa pesquisa. Aqui está explicado em detalhes, como o estudo será feito. A participação da menor de idade neste trabalho é voluntária. Isto quer dizer que ela pode ou não querer participar, ou se concordar, ela poderá desistir de participar a qualquer hora. Se a adolescente quiser participar desta pesquisa, vamos pedir que você assine duas vias deste documento, uma delas ficará guardada com a gente e a outra com você. A sua filha também assinará o termo de assentimento concordando com a participação na pesquisa.

A infecção pelo vírus da Zika vem causando doenças em muitas pessoas em nosso país e na nossa comunidade. O vírus chega no corpo da gente pela picada do *mosquito Aedes aegypti*. A doença pode causar nas pessoas febre, dor nas articulações e manchas pelo corpo que podem coçar. A doença se cura sozinha, e geralmente não causa prejuízos para a gente. O problema

aparece quando a infecção pelo zika ocorre durante a gravidez, podendo o vírus passar para o bebê ainda dentro da barriga da mãe, com aparecimento de problemas no cérebro em formação do bebê.

O objetivo desse estudo é acompanhar as crianças que nasceram de mães que apresentaram manchas na pele durante a gestação, que tiveram ou não o vírus Zika, assim como as crianças que nasceram com microcefalia mas que a mãe não teve manchas na pele, seguindo essas crianças nos primeiros três anos de vida para ver o seu desenvolvimento, e se elas terão alguma alteração clínica que seja da infecção pelo vírus Zika ou de outras doenças infecciosas.

A menor de idade foi convidada a participar deste estudo porque tem um filho com microcefalia e/ou porque apresentou manchas na pele durante a gravidez ou alguma suspeita de infecção pelo vírus Zika durante a gravidez. A participação dela no trabalho será importante, mesmo se ela não teve manchas na pele durante a gravidez e ainda assim teve um bebê com microcefalia.

**Rubrica do pesquisador:** \_\_\_\_\_

**Rubrica da paciente (ou seu responsável legal):** \_\_\_\_\_

Independente de você, como responsável legal, concordar ou não que a mãe da criança participe do estudo e autorizar a coleta de dados do seu prontuário médico e da criança, ela continuará sendo acompanhada pelo Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário Antônio Pedro. Ou seja, o atendimento da criança não será prejudicado caso você não autorize a participação dele (a) no estudo. A criança será acompanhada por uma equipe de profissionais de saúde que inclui: pediatras, neurologista, oftalmologista, otorrinolaringologista e cardiologista.

Independentemente de sua filha ter tido ou não a infecção pelo vírus Zika, o bebê dela será acompanhado pela equipe médica durante um período de três anos depois do nascimento. Ele vai continuar o acompanhamento de rotina no posto de saúde sem nenhum problema.

Nos primeiros seis meses de vida, o pediatra vai ver o bebê de sua filha uma vez por mês, e entre 6-12 meses as consultas serão a cada três meses.

Do segundo ao terceiro ano de vida a criança será vista pelo pediatra a cada seis meses. O neurologista verá o bebê de sua filha três vezes no primeiro ano de vida e a cada seis meses dos dois aos três anos de idade.

Na primeira consulta, o bebê de sua filha será submetido a exame clínico de rotina, feito pelos médicos pediatras, com medida do tamanho da cabecinha. Os médicos que acompanham a criança pediram alguns testes de laboratório para fazer o diagnóstico de infecções que podem causar problemas parecidos com aqueles causados pelo vírus Zika. Esses exames são pedidos de rotina pelo médico que acompanha a criança no serviço independentemente de ela participar ou não da pesquisa.

Esses exames serão recuperados do prontuário médico e incluem exames de sangue feitos no pré-natal e exame específico para a pesquisa do vírus Zika (PCR para ZIKV). Esses testes de laboratório já foram pedidos de rotina pelos médicos assistentes do serviço, portanto já estão no prontuário médico da criança. A consulta ao prontuário médico será feita na hora em que a criança começar a participar do estudo e depois, para ver os resultados de exames pedidos pelos especialistas e para recuperar algum exame que não estava pronto na época em que a sua filha e o seu bebê chegaram no serviço. A equipe do estudo precisa coletar algumas informações sobre sua filha, como por exemplo a sua idade e o seu pré-natal. Para isso vamos precisar conversar para preencher um questionário por meio de uma entrevista com a mãe da criança.

Durante todo o tempo da pesquisa vai ser mantido segredo sobre a identidade da sua filha e do bebê, ou seja, não serão reconhecidos pelos seus nomes na pesquisa. Isso é importante porque os seus direitos devem ser respeitados.

A pesquisadora responsável pelo estudo deve ficar sabendo caso a sua filha tenha algum problema com o acompanhamento clínico da criança. Se for o caso, o Comitê de Ética em pesquisa também será comunicado.

Sua filha pode perguntar então qual é a razão de participar desse estudo, se não há diferença entre participar ou não? A diferença é que, ao concordar em participar, você nos autoriza a usar os resultados dos exames de sua filha e do bebê dela e dados do prontuário médico dela e do bebê, para realização de estudos científicos, para a gente conhecer melhor essa doença e um jeito melhor de cuidarmos de outros pacientes com o mesmo problema.

Caso sua filha não tenha tido o vírus, nem o bebê dela, ela também pode participar e desse jeito vai nos ajudar a comparar os resultados dela com os resultados de pacientes que tiveram a doença.

Participar deste estudo não aumenta riscos ou benefícios para sua filha ou para o bebê dela, pois participar ou não, não muda a forma como sua filha ou o bebê dela serão acompanhados nesta instituição.

**Rubrica do pesquisador:** \_\_\_\_\_

**Rubrica da paciente (ou seu responsável legal):** \_\_\_\_\_

Ainda, nós mantemos o compromisso de tornar público os resultados desta pesquisa científica. A participação de sua filha nesta pesquisa pode nos ajudar saber como será o desenvolvimento das crianças nascidas de mães que tiveram manchas na pele durante a gravidez e tiveram infecção pelo vírus Zika. Portanto, a partir dos resultados deste trabalho, a gente vai conseguir acompanhar melhor as crianças nascidas de mães que tiveram o vírus Zika.

Antes de sua filha começar a participar do estudo, caso queira terá a oportunidade de conversar com a assistente social do serviço para falar com ela sobre as suas dúvidas e os seus anseios. Você também terá liberdade para tratar desses assuntos com a Dra. Claudete A. Araújo Cardoso, que estará no ambulatório durante as consultas e também poderá ser contactada pelo telefone (21) 99497-2575.

Sua filha não precisará pagar para fazer parte do estudo, e também não receberá remuneração por participar.

As informações que esse estudo pode nos dar poderão ser utilizadas em estudos no futuro. Em caso de surgimento de outro estudo no futuro, nós vamos pedir uma nova permissão ao Comitê de Ética em Pesquisa e vamos chamar sua filha novamente para convidá-la para participar do novo estudo. Caso ela concorde, deverá assinar um novo termo de consentimento para a nova pesquisa.

Em caso de problemas causados pela participação de sua filha no projeto de pesquisa, ela terá direito de assistência total gratuita como participante da pesquisa, além do direito à indenização, garantidos pela pesquisadora responsável pelo estudo.

Se você tiver qualquer dúvida sobre esta pesquisa, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, a Profa. Claudete A. Araújo Cardoso, no Laboratório Multiusuário de Apoio à Pesquisa em Nefrologia e Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense (LAMAP-UFF), pelos telefones (21) 3674-7282 e (21) 99497-2575, a fim de esclarecer as suas questões.

Outra forma de contato para falar das suas dúvidas é através do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fluminense, situado à Rua Marquês de Paraná, 303, quarto andar, prédio anexo ao HUAP.

O Comitê de Ética em Pesquisa é um comitê formado por um grupo de vários profissionais que se reúne para avaliar os projetos e garantir que os mesmos não trazem nenhum dano aos participantes das pesquisas. O seu horário de funcionamento é nas terças e quintas de 10 a 16 horas, e o contato pode ser pessoal ou pelo telefone (21) 2629-9189.

Você deverá rubricar todas as folhas do termo de consentimento livre e esclarecido, apondo a sua assinatura na última página do referido termo. A pesquisadora responsável pelo estudo deverá, da mesma forma, rubricar todas as folhas do termo de consentimento livre e esclarecido, apondo a sua assinatura na última página do documento.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, declaro ter sido informada e concordo em participar, como voluntária, do projeto de pesquisa acima descrito.

Niterói, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ .

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

---

Testemunha

---

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

---

**Termo de Assentimento para menores de idade. Faixa etária: 14 a 18 anos incompletos**

Você está sendo convidada a participar da pesquisa sobre o acompanhamento clínico de filhos de gestantes que apresentaram manchas na pele durante a gravidez e/ou que tiveram bebês com microcefalia. Antes de decidir se quer participar, é importante que você entenda porque o estudo está sendo feito e o que ele vai avaliar. Se você decidir por participar da pesquisa, seus pais ou responsáveis também terão que concordar. Mas se você não desejar fazer parte na pesquisa, não é obrigada, até mesmo se seus pais concordarem. Você pode discutir qualquer coisa deste documento com seus pais, amigos ou qualquer um com quem você se sentir à vontade para conversar. Você pode decidir se quer participar ou não depois de ter conversado sobre a pesquisa e não é preciso decidir logo na hora. Pode haver algumas palavras que não entenda ou coisas que você quer que eu explique mais detalhadamente porque você ficou mais interessada ou preocupada. Por favor, peça que eu pare a qualquer momento e eu explicarei as suas dúvidas. Não tenha pressa de decidir se deseja ou não participar deste estudo. Obrigado por ler este material.

Agora nós vamos explicar algumas coisas dessa pesquisa para você. Aqui a gente vai explicar direitinho como vamos fazer o estudo. Sua participação neste trabalho é voluntária. Isto significa que você pode ou não querer participar, ou se aceitar no início, poderá desistir a qualquer hora. Isso não vai trazer nenhum problema para você. Se quiser participar desse trabalho, vamos pedir que você assine duas vias deste documento, uma delas ficará com a gente e a outra com você.

A infecção pelo vírus da Zika está dando algumas doenças em muitas pessoas no nosso meio. A gente pega o vírus pelo *mosquito Aedes aegypti*. Quando nós temos a doença a gente pode ter febre, dor nas juntas e manchas no corpo que podem fazer a gente coçar. A doença se cura sozinha, e geralmente não causa problemas para a gente. O problema ocorre quando a infecção pelo zika acontece na gravidez, podendo o vírus passar para o bebê ainda dentro da barriga da mãe, dando problemas no cérebro em formação do bebê. Na maioria dos casos, a pessoa pode ter a infecção por Zika e não sentir nada, daí é importante a gente ver também em algumas pessoas que não sentem nada se elas têm alguma alteração que mostre a infecção pelo vírus.

O motivo da gente fazer esse estudo é acompanhar as crianças que nasceram de mães que tiveram manchas na pele durante a gravidez, que pegaram ou não o vírus Zika, assim como as crianças que nasceram com microcefalia mas que a mãe não teve manchas na pele, seguindo esses bebês nos primeiros três anos de vida para ver o seu desenvolvimento, e se elas terão algum problema clínico que seja por causa da infecção pelo vírus Zika ou de outras doenças infecciosas.

Seu bebê foi encaminhado ao estudo porque você apresentou manchas no corpo durante a gravidez e/ ou porque seu bebê nasceu com microcefalia. Com essa pesquisa, vamos poder acompanhar o seu bebê de perto com visitas frequentes ao pediatra, neurologista e outras especialidades médicas, conforme as orientações do Ministério da Saúde. Ele vai continuar o acompanhamento de rotina no posto de saúde sem nenhum problema.

**Rubrica do pesquisador:** \_\_\_\_\_

**Rubrica da paciente (ou seu responsável legal):** \_\_\_\_\_

Seu bebê será submetido a exame clínico, feito pelo médico pediatra, com medida do tamanho da cabecinha.

Você pode se perguntar então qual é a razão de participar desse estudo, se não há diferença entre participar ou não? A diferença é que, ao aceitar participar, você deixa a gente usar os resultados dos seus exames, do seu bebê e dados do seu prontuário médico e do seu bebê, para fazer estudos científicos, para a gente conhecer melhor essa doença e um jeito melhor da gente cuidar de outras pessoas com o mesmo problema.

Se você não foi infectada pelo vírus, nem o seu bebê, você nos ajuda a comparar os seus resultados com os resultados de pacientes que tiveram a doença.

Fazer parte desse estudo não aumenta riscos ou benefícios para você ou para o seu bebê, visto que participar ou não, não muda o jeito como você ou seu bebê serão seguidos nessa instituição. Sua identificação e de seu bebê serão mantidos em segredo durante a pesquisa. Ainda, nós temos o compromisso de escrever em jornais científicos os resultados desta pesquisa.

Se você tiver algum problema ao fazer parte desse projeto de pesquisa, você vai receber assistência total de graça como participante da pesquisa, além do direito de ser compensado pelo problema, e isso vai ser feito pela pesquisadora responsável pelo estudo.

Você deverá colocar as primeiras letras do seu nome em todas as folhas desse documento, e assinar a última página. A pesquisadora responsável pelo estudo deverá fazer o mesmo.

Recebi uma via deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Niterói, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ .

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Ou

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, responsável legal por \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_ declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

**OBS: O Termo de assentimento será emitido em duas vias, uma para o paciente e outra para o pesquisador. Todas as páginas devem ser rubricadas e numeradas.**

**Termo de Assentimento para menores de idade. Faixa etária: 11 a 13 anos incompletos**

Você está sendo convidada a participar da pesquisa sobre o acompanhamento clínico de filhos de gestantes que tiveram manchas na pele e/ou que tiveram bebês com microcefalia.

A gente está fazendo esse estudo para seguir as crianças que nasceram de mães que tiveram manchas na pele durante a gravidez, que pegaram ou não o vírus Zika, assim como as crianças que nasceram com microcefalia mas que a mãe não teve manchas na pele, seguindo esses bebês nos primeiros três anos de vida para ver o seu desenvolvimento, e se elas vão ter algum problema clínico que seja por causa da infecção pelo vírus Zika ou de outras doenças infecciosas.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, isso é um direito seu. Você também não terá nenhum problema se desistir a qualquer momento, mesmo depois de aceitar participar do trabalho. Não se preocupe porque ninguém vai ficar bravo se você não quiser mais fazer parte do trabalho.

Caso aconteça alguma coisa errada, você pode procurar a pesquisadora Profa. Claudete A. Araújo Cardoso nos telefones (21) 3674-7282 e (21) 9497-2575 para falar sobre o que aconteceu.

Mas também há coisas boas que podem acontecer com a sua participação nesta pesquisa. Você vai nos ajudar saber como conhecer melhor o que acontece com o bebê quando se tem infecção pelo vírus Zika na gravidez. Com os resultados deste trabalho, a gente vai conseguir acompanhar melhor o bebê que tiver infecção por Zika.

Ninguém vai saber que você está participando da pesquisa. Nós não vamos falar para as outras pessoas, nem vamos dar a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser mandados para jornais científicos, mas sem ninguém saber as pessoas que participaram da pesquisa.

Se você tiver alguma dúvida, você pode perguntar a pesquisadora Profa. Claudete A. Araújo Cardoso nos telefones acima.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_  
 declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Ou

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_,  
 responsável legal por \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_  
 declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

**OBS: O Termo de assentimento será emitido em duas vias, uma para o paciente e outra para o pesquisador. Todas as páginas devem ser rubricadas e numeradas.**





( ) Crises convulsivas ( ) Outros

Descreva as anormalidades:

---



---

10- Exame neurológico à admissão no estudo:

- PC: \_\_\_\_\_ cm (escore z = \_\_\_\_\_)
- Anormalidades do exame neurológico? ( ) Sim ( ) Não. Se sim, especifique:
- Alteração mental? ( ) Sim ( ) Não
- Alteração motora? ( ) Sim ( ) Não
- Atraso no desenvolvimento? ( ) Sim ( ) Não

- Descreva as anormalidades encontradas:

---



---

11 – Perfil de desenvolvimento (escala de Denver II):

- |                            |         |         |
|----------------------------|---------|---------|
| Pessoal Social: adequado?  | ( ) Sim | ( ) Não |
| Motor grosseiro: adequado? | ( ) Sim | ( ) Não |
| Motor fino: adequado?      | ( ) Sim | ( ) Não |
| Linguagem: adequado?       | ( ) Sim | ( ) Não |

12- Avaliação do desenvolvimento motor grosseiro da WHO

- Sentou sem suporte: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
 Ficou em pé com assistência: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
 Engatinhou com mãos e joelhos: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
 Andou com apoio: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
 Ficou em pé sozinho: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
 Andou sozinho: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A

143– Impressão:

- ( ) afetado
- ( ) sem alterações neurológicas
- ( ) indeterminado – Especifique: \_\_\_\_\_

14 – Orientações:

- ( ) Fisioterapia ( ) Fonoaudiologia ( ) Terapia ocupacional

Prescrição: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



## QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS: AVALIAÇÃO DE SEGUIMENTO

**Projeto:** Estudo neurológico de crianças com a síndrome da Zika congênita atendidas no HUAP-UFF

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

1 - Avaliação # \_\_\_\_\_

2 - Data da avaliação: \_\_/\_\_/\_\_

3 - Idade: \_\_\_\_\_ m

4 - Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_

5 - Sintomas no período interconsultas:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Assintomático      | <input type="checkbox"/> Atraso no desenvolvimento |
| <input type="checkbox"/> Disfagia           | <input type="checkbox"/> Alteração motora          |
| <input type="checkbox"/> Crises convulsivas | <input type="checkbox"/> Outros                    |

Descreva as anormalidades:

---

6- Em uso de medicamentos? ( ) Sim / ( ) Não Qual?(caso sim): \_\_\_\_\_

---

7- Exame neurológico:

- PC: \_\_\_\_\_ cm (escore z = \_\_\_\_\_)

- Anormalidades do exame neurológico? ( ) Sim ( ) Não. Se sim, especifique:

- Alteração mental? ( ) Sim ( ) Não

- Alteração motora? ( ) Sim ( ) Não

- Atraso no desenvolvimento? ( ) Sim ( ) Não

- Descreva as anormalidades encontradas:

---

8- Perfil de desenvolvimento (escala de Denver II):

Pessoal Social: Adequado? ( ) Sim ( ) Não

Motor grosseiro: Adequado? ( ) Sim ( ) Não

Motor fino: Adequado? ( ) Sim ( ) Não

Linguagem: Adequado? ( ) Sim ( ) Não

9- Avaliação do desenvolvimento motor grosseiro da WHO

Sentou sem suporte: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
Ficou em pé com assistência: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
Engatinhou com mãos e joelhos: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
Andou com apoio: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
Ficou em pé sozinho: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A  
Andou sozinho: \_\_\_\_\_ meses / ( ) N/A

10– Impressão:

- ( ) afetado  
( ) sem alterações neurológicas  
( ) indeterminado – Especifique: \_\_\_\_\_

11 – Orientações:

- ( ) Fisioterapia      ( ) fonoaudiologia      ( ) terapia ocupacional  
( ) Prescrição:

---

---

---



## FOLHA DE EXAMES

**Projeto:** Estudo neurológico de crianças com a Síndrome da Zika Congênita atendidas no HUAP-UFF

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

### 1- Ultrassonografia transfontanela :

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Normal               | <input type="checkbox"/> Atrofia de parênquima        |
| <input type="checkbox"/> Malformação cortical | <input type="checkbox"/> Hidrocefalia                 |
| <input type="checkbox"/> Alteração cerebelar  | <input type="checkbox"/> Alteração em tronco cerebral |
| <input type="checkbox"/> Calcificações        | <input type="checkbox"/> outras anormalidades: _____  |

- Data em que foi realizada: \_\_/\_\_/\_\_

- Local do exame: \_\_\_\_\_

- Detalhamento das alterações detectadas:

---



---



---

### 2- Tomografia de crânio:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Normal               | <input type="checkbox"/> Atrofia de parênquima        |
| <input type="checkbox"/> Malformação cortical | <input type="checkbox"/> Hidrocefalia                 |
| <input type="checkbox"/> Alteração cerebelar  | <input type="checkbox"/> Alteração em tronco cerebral |
| <input type="checkbox"/> Calcificações        | <input type="checkbox"/> outras anormalidades         |

- Data que foi realizada: \_\_/\_\_/\_\_

- Local do exame: \_\_\_\_\_

- Detalhamento das alt. detectadas:

---



---



---

### 3- Ressonância magnética de crânio:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Normal               | <input type="checkbox"/> Atrofia de parênquima        |
| <input type="checkbox"/> Malformação cortical | <input type="checkbox"/> Hidrocefalia                 |
| <input type="checkbox"/> Alteração cerebelar  | <input type="checkbox"/> Alteração em tronco cerebral |
| <input type="checkbox"/> Calcificações        | <input type="checkbox"/> outras anormalidades         |

- Data em que foi realizada: \_\_/\_\_/\_\_

- Local do exame: \_\_\_\_\_
- Detalhamento das alterações detectadas:

---

---

---

4- Eletroencefalograma:

- Data que foi realizado: \_\_/\_\_/\_\_
- Local do exame: \_\_\_\_\_
- Detalhamento das alterações detectadas:

---

---

---



## APÊNDICE C – PRODUTO GERADO PELO ESTUDO – FOLDER

### A SZC não terminou

O pico da epidemia de Zika no Brasil foi em 2016, mas ainda hoje há o risco de novas infecções onde o mosquito *Aedes aegypti* estiver presente.

A ação agressiva da infecção em crianças infectadas durante a gestação pode levar a consequências graves como a SZC e/ou microcefalia. E podem evoluir com atraso global do desenvolvimento e danos cerebrais não progressivos, com possibilidades de diversas formas de deficiência cognitiva e motora.

É um desafio para crianças e famílias a evolução das crianças afetadas com SZC. Por isso a importância do diagnóstico, conscientização das famílias e o início do tratamento continuado com terapias multiprofissionais.



Elaborado por:  
Capitão-de-Corveta (Md)  
**Simone** Saraiva de Abreu Almeida  
Mestranda em Saúde Materno-Infantil/UFF

#### Referências:

Ministério da Saúde (BR). Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. [Online]; 2017. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes\\_integradas\\_vigilancia\\_atencao\\_emergencia\\_saude\\_publica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf)  
WHO. Zika Epidemiology. Update – Fevereiro 2022. [Online]; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/zika-epidemiology-update---february-2022>.  
GERZSON LR, ALMEIDA CSD, SILVA JHd, FEITOSA MMA, OLIVEIRA LNd, SCHULER-FACCINI L. Neurodevelopment of Nonmicrocephalic Children, After 18 Months of Life, Exposed Prenatally to Zika Virus.. Journal Of Child Neurology. 2019 Dez; p. 278-282.

#### Apoio:



**MARINHA DO BRASIL**  
Mestrado Profissional em  
Saúde Materno-Infantil  
Universidade Federal Fluminense - UFF



## Microcefalia e Zika: Orientações para os pais

Como lidar com o desenvolvimento infantil de crianças acometidas pela doença

### Como a Microcefalia afeta o desenvolvimento?

Uma das manifestações da doença é a dificuldade cognitiva e o atraso global do desenvolvimento, o que significa um tempo maior para realizar tarefas e aprender coisas novas. Com o estímulo adequado e o acompanhamento correto, é possível alcançar maior ganho na evolução do desenvolvimento.

Uma nova síndrome ficou conhecida a partir do estudo das manifestações graves de crianças expostas ao vírus Zika durante a gravidez: a Síndrome da Zika Congênita (SZC), caracterizada por um conjunto de alterações visuais, auditivas, neuropsicomotoras e até mesmo ortopédicas, que afetam seu desenvolvimento esperado.



#### Atenção desde o Pré-Natal

Prevenção é o cuidado mais efetivo contra a infecção do Zika Virus. Caso haja sintomas, a identificação é fundamental e a gestante deve procurar rapidamente o serviço de saúde.

Os casos mais graves de Síndrome da Zika Congênita (SZC) e Microcefalia ocorrem principalmente quando a infecção por Zika acontece nos primeiros meses de gestação.



#### O bebê teve Microcefalia e SZC, o que fazer?

A criança deve ser avaliada quanto ao diagnóstico e o tratamento mais adequado.

É essencial para o pleno desenvolvimento das crianças a atenção da família, a conscientização do cuidado necessário e o acompanhamento por equipe de reabilitação multidisciplinar a fim de alcançar maior ganho no desenvolvimento dos primeiros anos de vida.



#### Até quando a criança deve ser acompanhada?

O acompanhamento da primeira infância (até os 6 anos de idade) fundamental para avaliar o comportamento neurológico e as estimulações mais adequadas para o correto desenvolvimento da criança.



#### E como estimular o desenvolvimento?

O estímulo e a interação adequada com outras crianças é importante para o desenvolvimento. O tratamento não pode ser abandonado, pois a prática de exercícios de estimulação apropriados para a idade e o acompanhamento por equipe multidisciplinar de médicos e terapeutas é fundamental para garantir o maior ganho possível no desenvolvimento da criança a longo prazo.

## APÊNDICE D – PRODUTO GERADO PELO ESTUDO – MÍDIA ONLINE

Publicação no informativo online “Saúde Naval em Pauta”, Fevereiro/2023, Ano II.  
Disponível em <https://www.marinha.mil.br/saudenaval/sn-pauta-zika>



# Saúde Naval® em Paut@

FEVEREIRO, 2023 | Ano II - 1ª Edição Saúde Naval - [www.saudenavalmar.mil.br](http://www.saudenavalmar.mil.br)



Uma história de muita luta, mas também de muito amor.

Eliângela e sua filha Sofia. Arquivo pessoal.

## As lições da pequena e guerreira Sofia.

Saiba mais sobre a microcefalia e a Zika congênita.

### • O COMEÇO • • •

Eu tive Zika com 2 para 3 meses de gestação. Tratamos os sintomas e fomos acompanhando. Ao completar 7 meses, fiz um exame e foi constatada uma diferença entre o perímetro abdominal e o perímetro cefálico do bebê. Ai começou a investigação. Só poderíamos confirmar um diagnóstico quando o bebê nascesse. Conseguimos levar a gestação até 38 semanas. Foi nessa época que eu tive a confirmação da microcefalia dela. E aí resolvemos fazer o parto.

### • TRATAMENTOS • • •

Sofia nasceu, fez todos os exames e, em seguida, iniciamos os tratamentos, inclusive no GAAPE. Eu tive uma negação, uma rejeição com a Sofia, tive medo de amar uma pessoa que eu podia perder. A gente começou os tratamentos: fisioterapia, fonocardióloga, nutricionista e seguimos em frente.

### • A VIDA • • •

A verdade é que a Sofia veio revolucionando a nossa vida. É fácil? Não é fácil, é muita luta. A Sofia toma muitos medicamentos. Usa sonda. O HNMD me deu muito apoio com exames, tratamentos, cirurgias, consultas, internações, terapias desde quando nasceu. Agora minha necessidade com a Sofia é um guincho para suspendê-la, tirar da cama e colocar na cadeira, porque está muito pesada.

### • O ZIKA VÍRUS • • •

A Sofia não anda, não fala, não come via oral, tem baixa visão, tudo isso por conta do Zika virus. O que falar do Zika? É muito triste pensar que por causa desse vírus minha filha nasceu assim. Tudo o que está dentro das nossas possibilidades a gente faz. Ela tem muitos problemas respiratórios, asma, usa fralda, mas é linda, é minha filha e eu a amo.

### Microcefalia e vírus Zika: ainda devemos nos preocupar?

Posicione a câmera do seu celular para o QR code, e conheça as recomendações da especialista.



## Microcefalia e vírus Zika: ainda devemos nos preocupar?

Apesar da atenção aos cuidados da infecção do Coronavírus-19 (COVID-19) ainda estar em evidência no mundo, é necessário lembrar a epidemia que assolou o **Brasil em 2016 e 2017**: o vírus Zika.

**Os principais sintomas são febre leve a moderada, manchas na pele, conjuntivite e dor nas articulações, além de dor atrás dos olhos e no corpo, entre outras manifestações.** O quadro usualmente melhora entre três e sete dias, exceto pelas dores nas articulações que podem persistir por algumas semanas.

O principal vetor de transmissão é o **mosquito Aedes aegypti** através de sua picada. E onde esse mosquito é encontrado há o risco de novas infecções. Outros modos de transmissão também são conhecidos, como a **transmissão por via sexual** e, a mais preocupante, por via vertical; ou seja, a criança é infectada durante a gestação e pode sofrer, dependendo do período gestacional, uma ação agressiva do vírus no feto levando a consequências graves como a **síndrome da Zika congênita (SZC)** associada ou não à microcefalia.

Os **casos mais graves** ocorrem principalmente quando a infecção acontece nos primeiros meses de gestação. Então, a prevenção e a atenção desde o pré-natal é o cuidado mais efetivo contra a **infecção do vírus Zika**.

**A síndrome da Zika congênita acontece com um conjunto de alterações visuais, auditivas, neuropsicomotoras e até mesmo ortopédicas, que prejudicam o desenvolvimento esperado.** As crianças afetadas pelo Zika na gestação podem evoluir com danos cerebrais, atraso global do desenvolvimento e a possibilidade de diversas formas de deficiência cognitiva e motora. E, conseqüentemente, há a necessidade de um tempo maior para realizar tarefas e para aprender coisas novas.

É um **desafio para as famílias** a evolução das crianças expostas ao vírus Zika na gestação. Por isso, a importância do diagnóstico, a conscientização das famílias e o início do tratamento continuado com terapias multiprofissionais. É possível alcançar maior ganho na **evolução do desenvolvimento** a partir do estímulo nos primeiros anos de vida. Pois a prática de exercícios de estimulação apropriados para a idade, a interação adequada com outras crianças, o acompanhamento por equipe multidisciplinar de médicos e terapeutas é fundamental para garantir o maior ganho possível no desenvolvimento da criança a longo prazo.

Lembre-se, caso haja sintomas da infecção pelo vírus Zika é fundamental o diagnóstico e a gestante deve procurar rapidamente o serviço de saúde.

CC (Md) Simone Saraiva de Abreu Almeida  
Assistente da Clínica de Pediatria e Neuropediatria  
Hospital Naval Marcílio Dias

### Saiba mais:

<https://www.marinha.mil.br/saudenaval/sou-sua-f%C3%A3>

<https://www.marinha.mil.br/saudenaval/chikungunya>

<https://www.marinha.mil.br/saudenaval/saiba-mais-dengue>



Saúde Naval®

**ANEXO(S)****ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE**

UFF - HOSPITAL  
UNIIVERSITÁRIO ANTÔNIO  
PEDRO / FACULDADE DE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo clínico e epidemiológico de crianças expostas ao vírus Zika durante o período gestacional: estudo prospectivo de coorte

**Pesquisador:** CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 62992016.9.0000.5243

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.908.635

**Apresentação do Projeto:**

No início de 2015, foi identificado o primeiro caso de infecção pelo vírus Zika (ZIKV) no Brasil e, desde então, o vírus tem se espalhado por quase todo o país, com taxa de incidência de 96,3 casos/100 mil habitantes. No estado do Rio de Janeiro, a incidência é de 363,6 casos/ 100 mil habitantes. A doença é caracterizada por exantema, febre, conjuntivite não purulenta e artralgia, sendo normalmente, autolimitada. No entanto, após a constatação da associação entre a infecção pelo ZIKV nas gestantes e o aumento significativo de casos de microcefalia, houve uma urgente necessidade em se conhecer melhor o comportamento desse vírus e de seu impacto na evolução clínica das crianças infectadas durante a gestação materna. Ademais, faz-se necessário valorizar a infecção pelo ZIKV dentro do contexto das outras doenças congênitas existentes (toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovirose, parvovirose, herpes e aids).

A hipótese de estudo é que existem danos cerebrais e/ou de outros órgãos e sistemas causados pelo ZIKV que não são evidenciados ao nascimento da criança e que por isso merecem um protocolo de seguimento adequado por longo prazo.

**Critérios de inclusão**

**Endereço:** Rua Marquês de Paraná, 303 4º Andar  
**Bairro:** Centro **CEP:** 24.030-210  
**UF:** RJ **Município:** NITERÓI  
**Telefone:** (21)2629-9189 **Fax:** (21)2629-9189 **E-mail:** etica@vm.uff.br

UFF - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO  
PEDRO / FACULDADE DE



Continuação do Parecer: 1.908.635

- a) grupo de expostos ao ZIKV: crianças nascidas de mães com exantema durante a gestação, com diagnóstico positivo de infecção pelo ZIKV por RT-PCR (coleta realizada durante o período do exantema da gestante);
- b) grupo de não expostos ao ZIKV: crianças nascidas de mães com exantema durante a gestação, com diagnóstico negativo de infecção pelo ZIKV por RT-PCR (coleta realizada durante o período do exantema da gestante);
- c) grupo indeterminado: crianças nascidas de mães com exantema durante a gestação e o resultado do RTPCR é desconhecido ou não realizaram o teste;
- d) grupo microcefalia sem exantema materno: crianças com microcefalia, cujas mães não apresentaram exantema durante a gestação.

**Critérios de exclusão**

- a) Ocorrência de hipóxia no período perinatal.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

- Avaliar as manifestações clínicas de crianças nascidas de mães que apresentaram doença exantemática durante a gestação, expostas ou não ao vírus Zika.

**Objetivo Secundário:**

- Descrever as manifestações neurológicas, oftalmológicas, ortopédicas, auditivas e cardíacas apresentadas pela população de estudo;
- Correlacionar a sintomatologia das crianças com o período da infecção materna nos pacientes com documentação do status de infecção pelo vírus Zika na gestação;
- Acompanhar a população de estudo nos primeiros três anos de vida para observar a evolução das manifestações clínicas apresentadas ao nascimento e identificar outras alterações que podem ocorrer durante o período do estudo;

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Em se tratando de exposição ao ZIKV que potencialmente causa lesões a longo prazo na criança, presume-se que as MÃES tenham sentimentos de insegurança durante o seguimento dessas crianças no serviço. Com o objetivo de minimizar o estresse emocional das MÃES, a equipe contará

**Endereço:** Rua Marquês de Paraná, 303 4º Andar

**Bairro:** Centro

**CEP:** 24.030-210

**UF:** RJ

**Município:** NITERÓI

**Telefone:** (21)2629-9189

**Fax:** (21)2629-9189

**E-mail:** etica@vm.uff.br

UFF - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO  
PEDRO / FACULDADE DE



Continuação do Parecer: 1.908.635

com uma assistente social do Ambulatório de Infectologia (Izabel Cristina Soares de Mello), que será responsável pelo acolhimento das mesmas no serviço, antes de ser convidada a participar do estudo. Tal acolhimento terá como objetivo ouvir os anseios da MÃE visando auxiliar no entendimento dos motivos de apreensão da mesma. Nessa abordagem inicial pelo serviço social, os receios e os medos em relação ao desfecho clínico do bebê serão abordados. Nos casos em que a equipe julgar necessário, a MÃE será encaminhada para avaliação e acompanhamento psicológicos, visando à sua abordagem integral e do seu bebê. É importante ressaltar que o apoio com a assistente social será estendido também para as mães com suspeita de Zika e aquelas cujas crianças tem microcefalia, ou seja, todas as mães participantes do estudo terão oportunidade de acolhimento pelo serviço social.

**Benefícios:**

- Conhecimento da história natural da infecção pelo ZIKV na região
- Ampliação da abordagem do diagnóstico diferencial das doenças exantemáticas em gestantes- Estabelecimento da correlação entre as alterações causadas pelo ZIKV nas crianças e o momento da infecção materna
- Com a colaboração de diversos serviços do HUAP, desenvolver um protocolo de seguimento clínico para crianças expostas verticalmente ao ZIKV Estabelecimento de um estudo de cooperação envolvendo diversos serviços do Hospital Universitário Antônio Pedro/UFF, para o atendimento e acompanhamento multidisciplinar das crianças.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisadora atendeu a todas pendências elencadas por esse colegiado realizando os ajustes solicitados em relação aos termos de consentimento livre e esclarecido e de assentimento.

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

Apresenta folha de rosto devidamente assinada, carta de anuência do HUAP.

Apresenta também carta de esclarecimento que os dados serão recuperados do prontuário do paciente, não sendo necessário o regulamento de biorrepositório.

Apresenta TCLE para maiores de 18 anos, TCLE para responsáveis de menores de idade e Termo de assentimento para as diferentes faixas etárias.

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

**Endereço:** Rua Marquês de Paraná, 303 4º Andar  
**Bairro:** Centro **CEP:** 24.030-210  
**UF:** RJ **Município:** NITERÓI  
**Telefone:** (21)2629-9189 **Fax:** (21)2629-9189 **E-mail:** etica@vm.uff.br

**UFF - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO  
PEDRO / FACULDADE DE**



Continuação do Parecer: 1.908.635

Não há pendências.

**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_832518.pdf	30/01/2017 23:23:12		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Assentimento_Zika_Clinico_V4_fina_30012017.pdf	30/01/2017 23:14:13	CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO	Aceito
Outros	Resposta_Parecer_Projeto_Zika_Clinico_PB_25012017.pdf	30/01/2017 23:12:11	CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Zika_Clinico_CEP_v2_27122016.pdf	17/01/2017 00:14:34	CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	17/01/2017 00:13:34	CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO	Aceito
Outros	Questionario_Zika_Clinico_CEP_16012017.pdf	17/01/2017 00:12:35	CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Assentimento_Zika_Clinico_V3_fina_16012017.pdf	17/01/2017 00:10:48	CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO	Aceito
Outros	Resposta_Parecer_Projeto_Zika_Clinico_PB_12012017.pdf	17/01/2017 00:09:59	CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Marquês de Paraná, 303 4º Andar  
 Bairro: Centro CEP: 24.030-210  
 UF: RJ Município: NITERÓI  
 Telefone: (21)2629-9189 Fax: (21)2629-9189 E-mail: etica@vm.uff.br

UFF - HOSPITAL  
UNIIVERSITÁRIO ANTÔNIO  
PEDRO / FACULDADE DE



Continuação do Parecer: 1.908.635

NITERÓI, 31 de Janeiro de 2017

---

**Assinado por:**  
**ROSANGELA ARRABAL THOMAZ**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Marquês de Paraná, 303 4º Andar

**Bairro:** Centro

**CEP:** 24.030-210

**UF:** RJ

**Município:** NITERÓI

**Telefone:** (21)2629-9189

**Fax:** (21)2629-9189

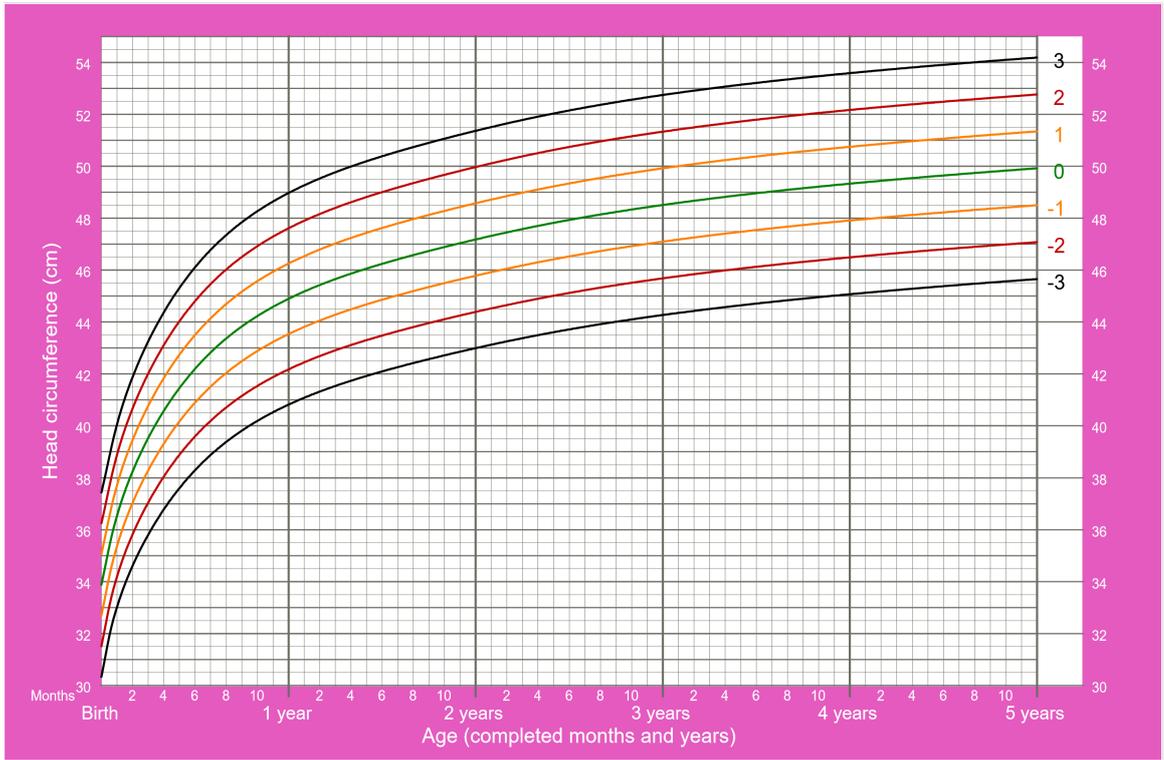
**E-mail:** [etica@vm.uff.br](mailto:etica@vm.uff.br)

# ANEXO B - GRÁFICOS DA OMS PARA O PERÍMETRO CEFÁLICO

## Head circumference-for-age **GIRLS**



Birth to 5 years (z-scores)

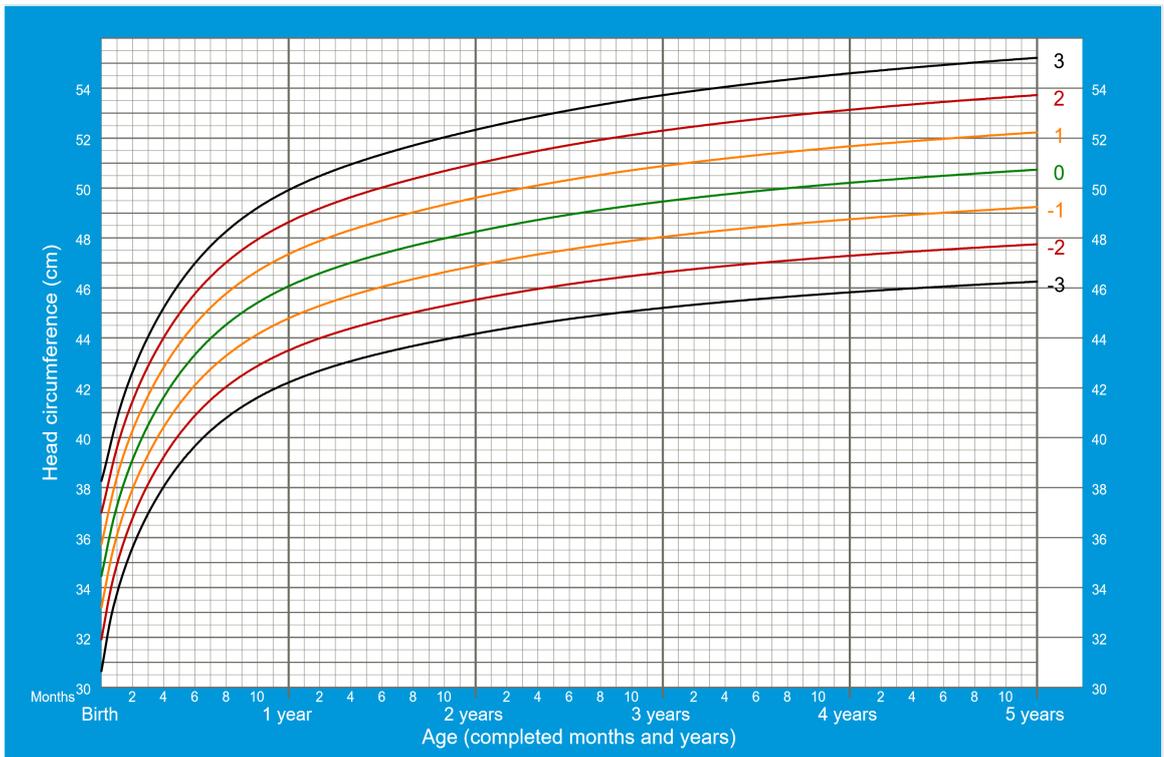


WHO Child Growth Standards

## Head circumference-for-age **BOYS**



Birth to 5 years (z-scores)



WHO Child Growth Standards

# ANEXO C - TESTE DE TRIAGEM DO DESENVOLVIMENTO DE DENVER II (ADAPTAÇÃO BRASILEIRA)

## Folha de respostas

# DENVER II

**Dados Pessoais:**

Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_  
Dia      Mês      Ano

Número de identificação: \_\_\_\_\_ Sexo:  M  F Data da avaliação: \_\_\_\_\_  
Dia      Mês      Ano

**MESES** 2 4 6 9 12 15 18 24 3 4 5 6 **ANOS**

**PESSOAL - SOCIAL**

- 1. Sobe a escada sem ajuda
- 2. Observa a própria mão
- 3. Sobe a escada com ajuda
- 4. Observa a própria mão
- 5. Segue a linha média
- 6. Segue a linha média
- 7. Procura o pompom
- 8. Transfere o cubo
- 9. Segue 180°
- 10. Segue a linha média
- 11. Segue a linha média
- 12. Segue a linha média
- 13. Segue a linha média
- 14. Segue a linha média
- 15. Segue a linha média
- 16. Segue a linha média
- 17. Segue a linha média
- 18. Segue a linha média
- 19. Segue a linha média
- 20. Segue a linha média
- 21. Segue a linha média
- 22. Segue a linha média
- 23. Segue a linha média
- 24. Segue a linha média
- 25. Segue a linha média
- 26. Segue a linha média
- 27. Segue a linha média
- 28. Segue a linha média
- 29. Segue a linha média
- 30. Segue a linha média
- 31. Segue a linha média
- 32. Segue a linha média
- 33. Segue a linha média
- 34. Segue a linha média
- 35. Segue a linha média
- 36. Segue a linha média
- 37. Segue a linha média
- 38. Segue a linha média
- 39. Segue a linha média
- 40. Segue a linha média
- 41. Segue a linha média
- 42. Segue a linha média
- 43. Segue a linha média
- 44. Segue a linha média
- 45. Segue a linha média
- 46. Segue a linha média
- 47. Segue a linha média
- 48. Segue a linha média
- 49. Segue a linha média
- 50. Segue a linha média
- 51. Segue a linha média
- 52. Segue a linha média
- 53. Segue a linha média
- 54. Segue a linha média
- 55. Segue a linha média
- 56. Segue a linha média
- 57. Segue a linha média
- 58. Segue a linha média
- 59. Segue a linha média
- 60. Segue a linha média
- 61. Segue a linha média
- 62. Segue a linha média
- 63. Segue a linha média
- 64. Segue a linha média
- 65. Segue a linha média
- 66. Segue a linha média
- 67. Segue a linha média
- 68. Segue a linha média
- 69. Segue a linha média
- 70. Segue a linha média
- 71. Segue a linha média
- 72. Segue a linha média
- 73. Segue a linha média
- 74. Segue a linha média
- 75. Segue a linha média
- 76. Segue a linha média
- 77. Segue a linha média
- 78. Segue a linha média
- 79. Segue a linha média
- 80. Segue a linha média
- 81. Segue a linha média
- 82. Segue a linha média
- 83. Segue a linha média
- 84. Segue a linha média
- 85. Segue a linha média
- 86. Segue a linha média
- 87. Segue a linha média
- 88. Segue a linha média
- 89. Segue a linha média
- 90. Segue a linha média

**MOTOR-FINO-ADAPTATIVO**

- 1. Sobe a escada sem ajuda
- 2. Observa a própria mão
- 3. Sobe a escada com ajuda
- 4. Observa a própria mão
- 5. Segue 180°
- 6. Segue a linha média
- 7. Procura o pompom
- 8. Transfere o cubo
- 9. Segue 180°
- 10. Segue a linha média
- 11. Segue a linha média
- 12. Segue a linha média
- 13. Segue a linha média
- 14. Segue a linha média
- 15. Segue a linha média
- 16. Segue a linha média
- 17. Segue a linha média
- 18. Segue a linha média
- 19. Segue a linha média
- 20. Segue a linha média
- 21. Segue a linha média
- 22. Segue a linha média
- 23. Segue a linha média
- 24. Segue a linha média
- 25. Segue a linha média
- 26. Segue a linha média
- 27. Segue a linha média
- 28. Segue a linha média
- 29. Segue a linha média
- 30. Segue a linha média
- 31. Segue a linha média
- 32. Segue a linha média
- 33. Segue a linha média
- 34. Segue a linha média
- 35. Segue a linha média
- 36. Segue a linha média
- 37. Segue a linha média
- 38. Segue a linha média
- 39. Segue a linha média
- 40. Segue a linha média
- 41. Segue a linha média
- 42. Segue a linha média
- 43. Segue a linha média
- 44. Segue a linha média
- 45. Segue a linha média
- 46. Segue a linha média
- 47. Segue a linha média
- 48. Segue a linha média
- 49. Segue a linha média
- 50. Segue a linha média
- 51. Segue a linha média
- 52. Segue a linha média
- 53. Segue a linha média
- 54. Segue a linha média
- 55. Segue a linha média
- 56. Segue a linha média
- 57. Segue a linha média
- 58. Segue a linha média
- 59. Segue a linha média
- 60. Segue a linha média
- 61. Segue a linha média
- 62. Segue a linha média
- 63. Segue a linha média
- 64. Segue a linha média
- 65. Segue a linha média
- 66. Segue a linha média
- 67. Segue a linha média
- 68. Segue a linha média
- 69. Segue a linha média
- 70. Segue a linha média
- 71. Segue a linha média
- 72. Segue a linha média
- 73. Segue a linha média
- 74. Segue a linha média
- 75. Segue a linha média
- 76. Segue a linha média
- 77. Segue a linha média
- 78. Segue a linha média
- 79. Segue a linha média
- 80. Segue a linha média
- 81. Segue a linha média
- 82. Segue a linha média
- 83. Segue a linha média
- 84. Segue a linha média
- 85. Segue a linha média
- 86. Segue a linha média
- 87. Segue a linha média
- 88. Segue a linha média
- 89. Segue a linha média
- 90. Segue a linha média

**LINGUAGEM**

- 1. Sobe a escada sem ajuda
- 2. Observa a própria mão
- 3. Sobe a escada com ajuda
- 4. Observa a própria mão
- 5. Segue 180°
- 6. Segue a linha média
- 7. Procura o pompom
- 8. Transfere o cubo
- 9. Segue 180°
- 10. Segue a linha média
- 11. Segue a linha média
- 12. Segue a linha média
- 13. Segue a linha média
- 14. Segue a linha média
- 15. Segue a linha média
- 16. Segue a linha média
- 17. Segue a linha média
- 18. Segue a linha média
- 19. Segue a linha média
- 20. Segue a linha média
- 21. Segue a linha média
- 22. Segue a linha média
- 23. Segue a linha média
- 24. Segue a linha média
- 25. Segue a linha média
- 26. Segue a linha média
- 27. Segue a linha média
- 28. Segue a linha média
- 29. Segue a linha média
- 30. Segue a linha média
- 31. Segue a linha média
- 32. Segue a linha média
- 33. Segue a linha média
- 34. Segue a linha média
- 35. Segue a linha média
- 36. Segue a linha média
- 37. Segue a linha média
- 38. Segue a linha média
- 39. Segue a linha média
- 40. Segue a linha média
- 41. Segue a linha média
- 42. Segue a linha média
- 43. Segue a linha média
- 44. Segue a linha média
- 45. Segue a linha média
- 46. Segue a linha média
- 47. Segue a linha média
- 48. Segue a linha média
- 49. Segue a linha média
- 50. Segue a linha média
- 51. Segue a linha média
- 52. Segue a linha média
- 53. Segue a linha média
- 54. Segue a linha média
- 55. Segue a linha média
- 56. Segue a linha média
- 57. Segue a linha média
- 58. Segue a linha média
- 59. Segue a linha média
- 60. Segue a linha média
- 61. Segue a linha média
- 62. Segue a linha média
- 63. Segue a linha média
- 64. Segue a linha média
- 65. Segue a linha média
- 66. Segue a linha média
- 67. Segue a linha média
- 68. Segue a linha média
- 69. Segue a linha média
- 70. Segue a linha média
- 71. Segue a linha média
- 72. Segue a linha média
- 73. Segue a linha média
- 74. Segue a linha média
- 75. Segue a linha média
- 76. Segue a linha média
- 77. Segue a linha média
- 78. Segue a linha média
- 79. Segue a linha média
- 80. Segue a linha média
- 81. Segue a linha média
- 82. Segue a linha média
- 83. Segue a linha média
- 84. Segue a linha média
- 85. Segue a linha média
- 86. Segue a linha média
- 87. Segue a linha média
- 88. Segue a linha média
- 89. Segue a linha média
- 90. Segue a linha média

**MOTOR GROSSO**

- 1. Sobe a escada sem ajuda
- 2. Observa a própria mão
- 3. Sobe a escada com ajuda
- 4. Observa a própria mão
- 5. Segue 180°
- 6. Segue a linha média
- 7. Procura o pompom
- 8. Transfere o cubo
- 9. Segue 180°
- 10. Segue a linha média
- 11. Segue a linha média
- 12. Segue a linha média
- 13. Segue a linha média
- 14. Segue a linha média
- 15. Segue a linha média
- 16. Segue a linha média
- 17. Segue a linha média
- 18. Segue a linha média
- 19. Segue a linha média
- 20. Segue a linha média
- 21. Segue a linha média
- 22. Segue a linha média
- 23. Segue a linha média
- 24. Segue a linha média
- 25. Segue a linha média
- 26. Segue a linha média
- 27. Segue a linha média
- 28. Segue a linha média
- 29. Segue a linha média
- 30. Segue a linha média
- 31. Segue a linha média
- 32. Segue a linha média
- 33. Segue a linha média
- 34. Segue a linha média
- 35. Segue a linha média
- 36. Segue a linha média
- 37. Segue a linha média
- 38. Segue a linha média
- 39. Segue a linha média
- 40. Segue a linha média
- 41. Segue a linha média
- 42. Segue a linha média
- 43. Segue a linha média
- 44. Segue a linha média
- 45. Segue a linha média
- 46. Segue a linha média
- 47. Segue a linha média
- 48. Segue a linha média
- 49. Segue a linha média
- 50. Segue a linha média
- 51. Segue a linha média
- 52. Segue a linha média
- 53. Segue a linha média
- 54. Segue a linha média
- 55. Segue a linha média
- 56. Segue a linha média
- 57. Segue a linha média
- 58. Segue a linha média
- 59. Segue a linha média
- 60. Segue a linha média
- 61. Segue a linha média
- 62. Segue a linha média
- 63. Segue a linha média
- 64. Segue a linha média
- 65. Segue a linha média
- 66. Segue a linha média
- 67. Segue a linha média
- 68. Segue a linha média
- 69. Segue a linha média
- 70. Segue a linha média
- 71. Segue a linha média
- 72. Segue a linha média
- 73. Segue a linha média
- 74. Segue a linha média
- 75. Segue a linha média
- 76. Segue a linha média
- 77. Segue a linha média
- 78. Segue a linha média
- 79. Segue a linha média
- 80. Segue a linha média
- 81. Segue a linha média
- 82. Segue a linha média
- 83. Segue a linha média
- 84. Segue a linha média
- 85. Segue a linha média
- 86. Segue a linha média
- 87. Segue a linha média
- 88. Segue a linha média
- 89. Segue a linha média
- 90. Segue a linha média

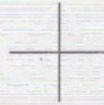
**COMPORTAMENTO DURANTE O EXAME**  
(Verificar para a 1ª, 2ª ou 3ª aplicações)

<b>Típico</b>	1	2	3
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cooperação</b> (veja instrução nº 31)	1	2	3
Sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geralmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raramente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Interesse no ambiente</b>	1	2	3
Alerta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pouco interessado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desinteressado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Timidez/ Recelo</b>	1	2	3
Ausente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pouco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Extremo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Duração da atenção</b>	1	2	3
Apropriada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pouco apropriada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inapropriada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Versão original: Denver II Developmental Screening Test by William K. Frankenburg et al © 1969, 1969, 1990 W.K. Frankenburg and J.B. Dodds © 1976  
 W.K. Frankenburg © 2006 W.K. Frankenburg  
 Versão brasileira: ©2017 Editora Hogrefe CETEP  
 Autora da versão original: W. K. Frankenburg e J. B. Dodds  
 Adaptadora da versão brasileira: Ana Lúcia Cabral. Colaboradoras: Clotilde Aparecida Culin Landrú, Grayce Kelly Jacy Perlasimoto,  
 José Roberto da Silva Brites, Maria das Graças Barreto da Silva, Magda Andrade Rezende, Rosas Resague Ferreira da Silva, Selma Mio Lortiani,  
 Rua Comandante Norberto Jorge, 30 - Brasilkin 04602020 São Paulo - SP  
 Fone: 11 5543-4502 www.hogrefe.com.br

## Instruções para Administração do Denver II

1. Tente fazer a criança sorrir, sorrindo para ela, conversando ou acenando. Não a toque.
2. A criança deve olhar fixamente para a mão por vários segundos.
3. Um dos pais pode ajudar a direcionar a escova de dentes e colocar pasta dental na escova.
4. A criança não precisa ser capaz de amarrar os sapatos, nem de abotoar a roupa ou fechar o zíper na parte de trás.
5. Mová o pompom lentamente, de um lado para o outro, em um arco, a 20 cm acima do rosto da criança.
6. Aprove se a criança pegar o chocalho quando este tocar o dorso dos dedos da mão.
7. Aprove se a criança tentar ver para onde foi o pompom. O pompom deve ser tirado rapidamente de seu campo de visão. O avaliador deverá soltá-lo sem movimentar o braço.
8. A criança precisa transferir o cubo de uma mão para a outra sem a ajuda do corpo, da boca ou da mesa.
9. Aprove se a criança pegar uma uva com qualquer parte do polegar e o dedo indicador, ou qualquer outro dedo.
10. A linha pode variar no máximo 30 graus a partir da linha de quem realiza o teste.
11. Faça um sinal de positivo com o polegar e movimente apenas o polegar. Aprove se a criança imitar e não mover outros dedos além do polegar.



12. Aprove qualquer forma fechada. Falhou movimentos redondos contínuos.
13. Qual linha é mais comprida? (Não maior.) Vire o papel de cabeça para baixo e repita. (Aprove se a criança acertar 3 de 3 ou 5 de 6)
14. Aprove qualquer movimento de linhas cruzadas perto do centro.
15. Deixe a criança copiar primeiro. Se não conseguir, demonstre.

Ao dar os itens 12, 14 e 15, não dê nome às formas. Não demonstre 12 e 14.

16. Pontue cada par (2 braços, 2 pernas, etc.) como uma parte.
17. Coloque um cubo na caneca e agite suavemente perto da orelha da criança, mas fora do seu campo de visão. Repita na outra orelha.
18. Aponte para uma figura e peça para nomeá-la. (Não dê créditos para sons emitidos, exemplo: au au, miau e outros.) Se ao menos 4 figuras forem nomeadas corretamente, peça para a criança apontar a figura enquanto o examinador diz o nome.



19. Usando uma boneca, diga à criança: mostre para mim o nariz, os olhos, as orelhas, a boca, as mãos, os pés, a barriga, o cabelo. Aprove se a criança acertar 6 de 8.
20. Usando figuras, pergunte à criança: qual deles voa?...faz miau?...fala?...late?...galopa? (Aprove se a criança acertar 2 de 5, 4 de 5).
21. Pergunte à criança: o que você faz quando está com frio?...cansado(a)?...com fome? (Aprove se a criança acertar 2 de 3, 3 de 3).
22. Pergunte à criança: para que serve o copo?; para que serve a cadeira?; para que serve o lápis?  
As respostas devem incluir palavras de ação.
23. Aprove se a criança apontar e falar corretamente quantos cubos há no papel. (1, 5).
24. Diga à criança: coloque o cubo sobre a mesa; embaixo da mesa; na minha frente; atrás de mim. Aprove se a criança acertar 4 de 4. (Não ajude a criança apontando, movendo a cabeça ou os olhos).
25. Pergunte à criança: o que é uma bola?...rio?...mesa?...casa?...banana?...janela?...muro?...teto? Aprove se forem definidos em termos de uso, forma, do que é feito ou de categoria geral (como banana ser fruta, não apenas amarela). Aprove se a criança acertar 5 de 8, 7 de 8.
26. Pergunte à criança: Se o cavalo é grande, o rato é \_\_\_? Se o fogo é quente, o gelo é \_\_\_? Se o sol brilha durante o dia, a lua brilha durante a \_\_\_? Aprove se a criança acertar 2 de 3.
27. A criança só pode usar a parede ou o corrimão, não a pessoa. Não pode engatinhar.
28. A criança deve arremessar a bola com o braço levantado acima da cabeça, a uma distância de aproximadamente 90 cm do avaliador.
29. A criança deve pular em pé na largura da folha de teste (21 cm).
30. Peça à criança para andar para a frente,  encostando a ponta de um pé no calcanhar do outro. O avaliador do teste deve demonstrar. A criança deve caminhar quatro passos consecutivos, com o calcanhar a no máximo 2,5 cm da ponta do outro pé.
31. No segundo ano, metade das crianças normais não colabora.

### OBSERVAÇÕES:

É proibida a reprodução total ou parcial desta publicação para qualquer finalidade, sem autorização expressa dos editores.