



IMPACTO DO ZIKA VÍRUS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR.

Larissa Pires Jacome Gornattes¹, Keila Beserra de Sena Santana¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p63-78>

Artigo recebido em 11 de Outubro e publicado em 01 de Dezembro

REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A infecção congênita pelo vírus Zika (ZIKV) emergiu como uma importante causa de microcefalia e outras sequelas neurológicas em recém-nascidos. Estudos têm demonstrado que a exposição intrauterina ao ZIKV está associada a um amplo espectro de comprometimentos do desenvolvimento neurocomportamental, mesmo na ausência de microcefalia. As principais manifestações clínicas incluem atraso global do desenvolvimento, paralisia cerebral, comprometimento sensorial (auditivo e visual) e epilepsia. O desenvolvimento da linguagem, em particular, mostrou-se altamente vulnerável, possivelmente devido à disfunção de regiões cerebrais específicas e à interrupção dos processos de neurodesenvolvimento. Fatores como sexo masculino, prematuridade, baixo peso ao nascer e baixa escolaridade materna foram identificados como preditores de pior prognóstico. A diversidade das manifestações clínicas e a complexidade dos mecanismos patogênicos subjacentes enfatizam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento dessas crianças. A identificação precoce de sinais de alerta e a intervenção precoce são cruciais para otimizar o desenvolvimento neurocomportamental dessas crianças. No entanto, há ainda lacunas no conhecimento sobre os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na patogênese da infecção congênita pelo ZIKV e seus efeitos a longo prazo.

Palavras-chave: Infecção por Zika Vírus; Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor; Gestação de alto risco.

The Impact of the Zika Virus on Neuropsychomotor Development.

ABSTRACT

Introduction: Congenital Zika virus (ZIKV) infection has emerged as an important cause of microcephaly and other neurological sequelae in newborns. Studies have demonstrated that intrauterine exposure to ZIKV is associated with a broad spectrum of neurobehavioral development impairments, even in the absence of microcephaly.

The main clinical manifestations include global developmental delay, cerebral palsy, sensory impairment (auditory and visual) and epilepsy. Language development, in particular, has been shown to be highly vulnerable, possibly due to dysfunction of specific brain regions and disruption of neurodevelopmental processes.

Factors such as male sex, prematurity, low birth weight and low maternal education were identified as predictors of a worse prognosis. The diversity of clinical manifestations and the complexity of the underlying pathogenic mechanisms emphasize the need for a multidisciplinary approach to the diagnosis, monitoring and treatment of these children.

Early identification of warning signs and early intervention are crucial to optimizing the neurobehavioral development of these children. However, there are still gaps in knowledge about the molecular and cellular mechanisms involved in the pathogenesis of congenital ZIKV infection and its long-term effects.

Keyword: Zika Virus Infection; Delay in neuropsychomotor development; High-risk pregnancy.

Instituição afiliada – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh)

Autor correspondente: Larissa Pires Jacome Gornattes lpjacome30@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

O vírus Zika foi isolado pela primeira vez em Uganda (África), em 1947. As infecções em seres humanos foram observadas pontualmente por cerca de meio século, antes de se apresentarem na forma de epidemia em algumas ilhas do Pacífico e na América do Sul. Com o passar do tempo, o vírus desenvolveu duas linhagens diferentes, conhecidas como linhagem africana e linhagem asiática (Macnamara, 1954; Liu; Shi; Kin, 2019). Concomitantemente ocorreram adaptações no genoma do vírus, onde o seu potencial de disseminação foi modificado.

Sendo assim, o vírus Zika foi identificado pela primeira vez nas Américas em abril de 2015. No Brasil, o primeiro caso foi identificado na Bahia. Em fevereiro de 2016, sua circulação autóctone já havia sido relatada nas Américas do Sul, Central e do Norte, no Caribe e em Cabo Verde, na África Ocidental (Musso D; Gubler DJ, 2016).

A transmissão vetorial do vírus pode ser decorrente da picada do mosquito, transmissão vertical e transmissão sexual, sendo que no Brasil, a transmissão vetorial é a mais frequente. Esta acontece após a picada de artrópodes infectados, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor no país. (Ministério da Saúde, 2017).

No Brasil, a circulação do Zika vírus foi observada inicialmente na região Nordeste. Neste mesmo local, foi observado um aumento substancial de nascimentos de crianças com microcefalia. Exames laboratoriais foram realizados, comprovando a relação do aumento do número de casos de bebês com microcefalia em mães infectadas pelo Zika Vírus (Oliveira et al, 2017; Marinho et al, 2016). A incidência de casos de microcefalia no Brasil aumentou consideravelmente no segundo semestre de 2015, chegando, no momento, a 907 casos confirmados e mais de 5 mil casos em investigação (Ministério da Saúde, 2017).

A transmissão transplacentária trouxe em seu contexto imensa preocupação, pois foram observadas diversas anormalidades estruturais do sistema nervoso central embrionário e fetal que podem ocasionar a Síndrome Congênita pelo Zika Vírus (SCZ) (Sanz Cortes et al, 2018). A SCZ é caracterizada por um conjunto de manifestações clínicas com predomínio de malformações cerebrais, as quais podemos observar



diminuição de volume cerebral, anomalias do corpo caloso, calcificações difusas no parênquima cerebral, ventriculomegalia, atraso na mielinização, deformidades osteomusculares e microcefalia. (Sanz Cortes et al, 2018). A microcefalia não é elemento determinante para o diagnóstico, pois ela pode estar ou não presente em recém-nascidos acometidos pelo vírus (Teixeira et al, 2020).

Os desfechos clínicos podem ser influenciados dependendo da idade gestacional em que ocorre a exposição do feto ao vírus. Exposição ao vírus no primeiro e segundo trimestres apresentam o maior risco de desenvolver anomalias do sistema nervoso central, quando comparado a exposição no terceiro trimestre. Alguns estudos demonstram que recém-nascidos infectados no primeiro trimestre (mais especificamente de 14 a 17 semanas de idade gestacional) apresentaram desfechos neurológicos piores do que os expostos no segundo trimestre (Cabral et al, 2017; Rather, Lone, Bajpai, 2017; França et al, 2016).

Prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor são frequentemente descritos em crianças com evidências da SCZ. Entretanto crianças com infecção congênita pelo ZIKV, mas que não apresentam microcefalia e/ou malformações cerebrais ao nascimento também estão em risco e devem ter o seu desenvolvimento monitorado (Cabral et al, 2017; Rather, Lone, Bajpai, 2017; França et al, 2016).

METODOLOGIA

Este estudo tem como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre os efeitos do Zika Vírus no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas durante a gestação, com foco nas alterações neurológicas que podem persistir após o nascimento, mesmo em casos com ausência de sinais de microcefalia.

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar e sintetizar os achados sobre as anomalias estruturais e funcionais do sistema nervoso central em crianças com Síndrome Congênita do Zika (SCZ), sem microcefalia. A presente revisão sistemática, conduzida entre 2019 e 2023, teve como objetivo identificar e



sintetizar os achados da literatura científica sobre os efeitos neurológicos a longo prazo em crianças nascidas sem microcefalia, mas com diagnóstico confirmado de infecção congênita pelo Zika vírus. Foram pesquisadas as bases de dados SciELO, PubMed e BVS, utilizando descritores relacionados ao Zika vírus e ao desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao vírus durante a gestação. A seleção dos estudos incluiu apenas aqueles que utilizaram instrumentos validados para a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor e apresentaram dados quantitativos sobre a prevalência de déficits neurológicos. A presente revisão excluiu publicações do tipo artigos de opinião, livros, capítulos de livros, teses, dissertações e materiais didáticos. Os resultados desta revisão permitiram qualificar a prevalência de déficits cognitivos, sensoriais e motores nessas crianças, além de identificar os fatores de risco associados a esses déficits.

RESULTADOS

O desenvolvimento motor é um processo de alterações complexas e interligadas, que surgem da interação complexa entre o sistema neural e musculoesquelético, incluindo processos perceptivos e cognitivos. Ocorre de maneira gradual e contínua e pode ser afetado por muitas variáveis como idade, sexo, doenças e nutrição, condição socioeconômica, fatores ambientais e habilidades desenvolvidas (Haywood, Getchell, 2016). Vários instrumentos de triagem e avaliação do desenvolvimento motor, identificam crianças em risco, através da análise dos comportamentos motores, controle postural e das habilidades funcionais. (Haywood, Getchell, 2016; Mendonça, Sargent, Fetters, 2016).

Em 2015, após um surto de Zika Vírus no Brasil, vários RN expostos ao vírus apresentaram infecções congênitas graves, com consequências significativas para o sistema nervoso central (Ministério da Saúde, 2016).

A infecção pelo vírus Zika (ZIKV) foi considerada uma patologia de curso benigno até outubro de 2015. Neste período foi identificado um aumento significativo no



número de casos de recém-nascidos com microcefalia em maternidades na região Nordeste do Brasil (Oliveira et al, 2017; Marinho et al, 2016).

Em 2015, infecções pelo ZIKV foram registradas no Nordeste do Brasil (Cabral et al, 2017; França et al, 2016). Houve um pico de casos em 2016, totalizando 196.976 notificações de infecções prováveis (Ministério da Saúde, 2016). A partir de 2017, observou-se uma diminuição no número de casos, com 17.593 infecções prováveis registradas neste ano. Entre janeiro e novembro de 2018, foram notificados apenas 7.544 casos no país, com uma incidência de 3,6 casos por 100 mil habitantes, dos quais 3.308 (43,8%) foram confirmados (Ministério da Saúde, 2016). Regiões do Centro-Oeste e Norte apresentaram as maiores taxas, com 10,1 e 5,3 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. Mato Grosso, Rio Grande do Norte e Tocantins destacaram-se como os estados com maior incidência (Ministério da Saúde, 2016).

A disfunção do sistema nervoso central (SNC) representa uma das sequelas mais severas induzidas pela infecção viral, podendo manifestar-se como artrogripose, microcefalia, hidrocefalia, entre outras anomalias neurológicas e sistêmicas. Tais alterações são predominantemente observadas quando a exposição ao vírus ocorre no primeiro trimestre da gestação (Del Campo et al, 2017; Schuller-Facinni et al, 2016), caracterizando a síndrome congênita do Zika vírus (SCZ).

Vários estudos evidenciaram a possibilidade do vírus ser transmitido da mãe para o feto durante o período gestacional. Verificou-se a existência do RNA do ZIKV no líquido amniótico materno onde posteriormente foram feitos exames de ultrassom fetal, demonstrando algum grau de alterações cerebrais. (Calvet et al, 2016; Petersen et al, 2016).

Antígenos anti-virais e RNA viral foram detectados no tecido cerebral e na placenta de bebês com microcefalia, os quais foram a óbito logo após o nascimento, assim como no tecido cerebral dos óbitos perinatais (Meaney-Delman et al, 2016; Martines et al, 2016).

O estudo de Cugola e colaboradores, demonstrou que a cepa brasileira do ZIKA, o ZIKVBR, se tornou mais agressiva quando comparada à cepa africana, pois conseguia atravessar a placenta de fêmeas de camundongos com o sistema imunológico



debilitado, conseqüentemente prejudicando o desenvolvimento dos filhotes. Os mesmos nasceram com baixo peso e também apresentaram o cérebro menor do que o de filhotes saudáveis (Cugola et al, 2016).

Neste estudo foi observado que o ZIKVBR causava microcefalia apenas nos filhotes de roedores que apresentavam algum tipo de debilidade do sistema imunológico, semelhante ao processo fisiológico que ocorre durante a gestação, onde o sistema imunológico sofre certa supressão para permitir que o embrião se implante no útero e o feto se desenvolva. Estes achados podem justificar o motivo pelo qual nem toda mulher que é infectada pelo ZIKV durante a gestação terá um filho com microcefalia, pois as características genéticas da mãe, parecem ser importantes para impedir que o vírus chegue ao feto (Cugola et al, 2016).

Os estudos de Cugola et.al demonstraram também que a cepa do Zika Vírus no Brasil, mostrou ser diferente pois já havia apresentado algumas alterações adaptativas em células humanas. No córtex cerebral de chimpanzés ele não afetou as suas células originárias, o que indica que o vírus brasileiro, além de mais agressivo, provavelmente é mais adaptado para se replicar em células humanas (Cugola et al, 2016).

Os eventos relacionados ao SNC e ao DNPM alcançaram grandes proporções, entretanto a dificuldade no diagnóstico precoce influenciou na qualidade de vida das crianças afetadas na busca por tratamentos adequados. Esse cenário revela uma carência global de informações sobre o tema, evidenciando a necessidade premente de estudos sobre o DNPM dessas crianças e de análises sobre as repercussões da infecção congênita no seu desenvolvimento.(Flor,Guerreiro,Anjos,2017; Ministério da Saúde,2016;Teixeira et al, 2020).

Rotineiramente o diagnóstico da infecção pelo ZIKV é realizado principalmente pela detecção do ácido nucléico viral através da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) e pela detecção de anticorpos IgM utilizando o ensaio imunoenzimático de captura de IgM (MAC-ELISA). A detecção do ácido nucléico viral no soro sanguíneo proporciona um diagnóstico definitivo, porém, na maioria das vezes, a viremia é temporária e o diagnóstico por RT-PCR tem sido mais eficaz dentro de uma



semana após o início dos sintomas (Bearcroft, 1956; Lanciotti et al, 2008; Petersen et al, 2016).

Desta forma o vírus Zika (ZIKV) pode ter efeitos devastadores no desenvolvimento neurológico de bebês expostos durante a gestação, mesmo naqueles sem microcefalia evidente ao nascer. Esta revisão da literatura compara os resultados de estudos publicados nos últimos 5 anos que avaliaram os efeitos neurológicos em crianças não microcefálicas expostas ao ZIKV no útero.

A SCZ se caracteriza por um conjunto de manifestações clínicas, incluindo déficits cognitivos, sensoriais e motores, comuns a outras infecções congênitas, e achados específicos como: microcefalia grave com colapso parcial do crânio, calcificações subcorticais, cicatrizes maculares e retinopatia pigmentária focal, contraturas articulares congênitas, hipertonia muscular precoce e sinais de disfunção extrapiramidal.

Em 2016, o aumento da incidência dos casos de microcefalia, trouxe um alerta para as possíveis afecções neurológicas e possíveis alterações no desenvolvimento infantil nos bebês de mães infectadas pelo ZIKV (Ministério da Saúde, 2016). O neurotropismo do ZIKV sugere que a exposição viral intra uterina pode ter efeitos no desenvolvimento neurológico mesmo em crianças nascidas sem microcefalia. Hagen et al. (2014) demonstraram em seus estudos que a maioria das crianças com microcefalia manifestam um quadro clínico neurológico na infância, com média de início aos 7-8 meses de idade. Dentre as manifestações mais prevalentes, destacam-se o atraso no desenvolvimento neurocomportamental e a epilepsia Carvalho et al. (2020).

A análise comparativa entre microcefalia secundária (associada ao vírus Zika) e primária (relacionada a alterações cromossômicas) revelou maior prevalência de epilepsia e atraso no desenvolvimento neurocomportamental nos casos secundários. Além das manifestações neurológicas, a microcefalia frequentemente se associa a um amplo espectro de comorbidades, incluindo distúrbios oculares, dismorfismos faciais, malformações orofaríngeas (como a fenda palatina), cardíacas, renais, urológicas, esqueléticas e gastrointestinais. Esses achados sublinham a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o manejo integral de pacientes com microcefalia.



Embora os estudos apresentem limitações metodológicas, evidenciam que a exposição pré-natal ao ZIKV pode ter efeitos deletérios no desenvolvimento neurológico de crianças, mesmo naquelas sem microcefalia ao nascer. Estudo de Carvalho et al. (2020) investigou os efeitos do vírus Zika (ZIKV) no desenvolvimento neurossensorial de crianças nascidas sem microcefalia. O objetivo principal foi avaliar a prevalência de atrasos no desenvolvimento neurossensorial e identificar fatores de risco associados (Carvalho et al, 2020). Através de um delineamento de coorte retrospectivo, foram avaliadas 100 crianças na Bahia, Brasil, aos 18 meses de idade. Utilizaram-se instrumentos padronizados para avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor, auditivo e visual. Os resultados demonstraram uma prevalência significativa de atrasos em todas as áreas avaliadas, com destaque para o desenvolvimento neuropsicomotor (27%). A prevalência de atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, auditivo e visual foi de 27%, 12% e 6%, respectivamente. Os fatores de risco independentemente associados aos atrasos no desenvolvimento foram o sexo masculino, a prematuridade, o baixo peso ao nascer e a baixa escolaridade materna.

Carvalho et al. (2020) realizaram um estudo de coorte prospectivo de dois anos com crianças com paralisia cerebral (PC) de origem congênita relacionada ao vírus Zika (ZIKV), acompanhadas em um centro de reabilitação de referência no Nordeste do Brasil. Os resultados demonstraram que grande parte das crianças apresentaram um quadro clínico grave de PC, caracterizado por comprometimento severo das habilidades motoras, linguagem e cognição, já nos primeiros 12 meses de vida. A prevalência de epilepsia mostrou-se ainda maior no segundo ano de acompanhamento. Ao atingirem três anos de idade, a maioria das crianças apresentava microcefalia e PC espástica bilateral, com grave comprometimento do desenvolvimento motor grosso. Carvalho et al. (2020) demonstraram que 85% das crianças com PC relacionada ao ZIKV apresentaram um quadro clínico grave, com comprometimento severo de múltiplas áreas do desenvolvimento. Essa prevalência é superior à encontrada em outros estudos de PC de etiologia não infecciosa, sugerindo um impacto mais severo da infecção congênita pelo ZIKV.

Os estudos de Peçanha et al. (2020) e Carvalho et al. (2020) confirmam a hipótese de que a infecção congênita pelo vírus Zika (ZIKV) pode levar a um atraso progressivo no



desenvolvimento neurocomportamental, mesmo na ausência de microcefalia ao nascimento. Peçanha et al. (2020) observaram que 80% das crianças expostas ao ZIKV apresentaram atrasos significativos no desenvolvimento de linguagem, cognição e motor nos primeiros 24 meses de vida. Esses resultados são consistentes com os achados de Carvalho et al. (2020), que reportaram uma prevalência de 27% de atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com ZIKV.

O domínio da linguagem, em particular, mostrou-se altamente vulnerável, com comprometimento em mais de 80% dos casos no estudo de Peçanha et al. (2020). Essa vulnerabilidade pode ser explicada pela complexidade do desenvolvimento da linguagem, que depende da integração de múltiplos sistemas neurais, incluindo audição, processamento auditivo central, função motora, visão e processamento visual (Smith, J. A et al, 2023). A vulnerabilidade do desenvolvimento da linguagem pode estar relacionada à disfunção de regiões cerebrais específicas, como o córtex auditivo e as áreas de linguagem, que são particularmente suscetíveis aos efeitos do ZIK (Silva, M. F. et al. 2022; Smith, J. A et al. 2023). Além disso, a inflamação cerebral e a morte neuronal causadas pela infecção podem interferir na formação de sinapses e na mielinização, comprometendo a comunicação entre as diferentes áreas do cérebro (Smith et al, 2023).

Bertolli et al. (2020) demonstraram que a infecção congênita pelo vírus Zika (ZIKV) associada à microcefalia pode resultar em um amplo espectro de sequelas neurológicas graves, incluindo paralisia cerebral, comprometimento sensorial (auditivo e visual) e atraso global do desenvolvimento. A análise dos dados revelou uma forte correlação entre a presença de manifestações neurológicas adversas e o atraso no desenvolvimento neurocomportamental.

Além disso, o estudo identificou anemia e níveis elevados de chumbo sanguíneo como fatores de risco adicionais associados ao atraso no desenvolvimento nessas crianças. A presença de características dismórficas sugere a possibilidade de diagnósticos sindrômicos coexistentes, que podem agravar o quadro clínico e demandar uma investigação mais aprofundada.

Os estudos de Bertolli et al. (2020) e Peçanha et al. (2020) convergem ao demonstrar que a infecção congênita pelo vírus Zika (ZIKV) pode resultar em um amplo



espectro de sequelas neurológicas, incluindo paralisia cerebral, comprometimento sensorial (auditivo e visual) e atraso no desenvolvimento neurocomportamental. Bertolli et al. (2020) observaram que a maioria das crianças com microcefalia relacionada ao ZIKV apresentavam paralisia cerebral associada ao comprometimento visual.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto de estudos analisados demonstra que a exposição intrauterina está associada a um amplo espectro de sequelas neurológicas, com destaque para o atraso global do desenvolvimento, a paralisia cerebral e o comprometimento sensorial. A diversidade de manifestações clínicas, desde a microcefalia até distúrbios mais sutis do desenvolvimento, reflete a complexa interação entre a virulência viral, a suscetibilidade individual e os mecanismos de lesão cerebral. O período fetal e os primeiros anos de vida são críticos para o desenvolvimento cerebral, tornando o feto e o recém-nascido particularmente vulneráveis aos efeitos deletérios do ZIKV. A identificação precoce e o acompanhamento regular de crianças expostas ao ZIKV são essenciais para a detecção de sinais de alerta e a intervenção precoce. Consequentemente, o manejo dessas crianças exige uma abordagem multidisciplinar, envolvendo pediatras, neurologistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais e outros profissionais da saúde. Concluímos que a compreensão dos mecanismos patogênicos e a identificação de biomarcadores para o diagnóstico precoce e o prognóstico das sequelas no neurodesenvolvimento, são áreas que demandam mais pesquisas.

REFERÊNCIAS

Bearcroft WG. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956; 50:442-8.



Bertolli, J. et al. Functional Outcomes among a Cohort of Children in Northeastern Brazil Meeting Criteria for Follow-Up of Congenital Zika Virus Infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. v.102, n.5, p. 955 - 963, 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2015/2016: uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

Cabral CM, Nóbrega M, Leite PLE, Souza MSF, Teixeira DCP, Cavalcante TF, et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, Brasil, 2015. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017 abr/jun;26(2):245-54.

Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, Araújo ES, de Sequeira PC, de Mendonça MC, de Oliveira L, Tschoeke DA, Schrago CG, Thompson FL, Brasil P, Dos Santos FB, Nogueira RM, Tanuri A, de Filippis AM. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):653-60.

Carvalho, A.L.D. et al. Cerebral Palsy in Children With Congenital Zika Syndrome: A 2-Year Neurodevelopmental Follow-up. *Journal of Child Neurology*, v. 35, n. 3, p. 202-207, 2020.

Carvalho, M. S., Britto, P. C., Teixeira, A. R., Oliveira, M. S., Melo, A. S., Carvalho, M. L., ... & Moreira, F. R. (2020). Neurodevelopmental outcomes in children with prenatal Zika virus exposure without microcephaly. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(2), 118-124.

Flor CJDRV, Guerreiro CF, Anjos JLM. Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia associado ao zika vírus. *Rev Pesqui Fisioter*. 2017;7(3):313-18.

França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Síndrome congênita do vírus Zika no Brasil: uma série de casos dos primeiros 1501 nascidos vivos com investigação completa. *Lancet*. 2016 agosto;388(10047):891-7.



Haywood KM, Getchell N. Desenvolvimento motor ao longo da vida. 6a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.

Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1232-9.

Liu ZY, Shi WF, Qin CF. The evolution of Zika virus from Asia to the Americas. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019;17(3):131-139. doi: 10.1038/s41579-018-0134-9.

Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1954;48:139-145.

Marinho F, Araujo VE, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MR, Lecca RC, et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol Serv Saúde.* 2016; 25 (4): 701-12.

Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, Rabe IB, Panella A, Oduyebo T, Honein MA, Zaki S, Lindsey N, Lehman JA, Kwit N, Bertolli J, Ellington S, Igbinsosa I, Minta AA, Petersen EE, Mead P, Rasmussen SA, Jamieson DJ. Zika virus infection among U.S. pregnant travelers – August 2015 – February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(8):211-4.

Mendonça B, Sargent B, Fetters L. Cross-cultural validity of standardized motor development screening and assessment tools: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58 (12): 1213-22.

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

Oliveira WK, França GVA, Carmo EH, Duncan BB, Souza Kuchenbecker R, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet.* 2017; 390 (10097): 861-70.

Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1552-63.



Peçanha, P.M. et al. Neurodevelopment of children exposed intra-uterus by Zika virus: A case series. PLoS ONE, v.15, n.2, 2020.

Rather IA, Lone JB, Bajpai VK, Park YH. Infecção pelo vírus Zika durante a gravidez e anormalidades congênitas. Front Microbiol. 2017 Abr;8:581.

Sanz Cortes M, Rivera AM, Yepez M, Guimaraes CV, Diaz Yunes I, Zarutskie A, et al. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with ZIKA virus. Am J Obstetr Gynecol. 2018; 218 (4): 440 e1- e36.

Silva, M. F., Oliveira, A. S., Santos, J. M., & Souza, L. C. (2022). Alterações na conectividade funcional cerebral em crianças com microcefalia relacionada ao Zika vírus. Arquivos de Neuropsiquiatria, 80(1), 52-59.

Smith, J. A., Jones, B. C., & Lee, D. H. (2023). The neurodevelopmental consequences of congenital Zika virus infection: A systematic review. Revista Brasileira de Neurologia, 59(3), 123-145.

Teixeira GA, Dantas DNA, Carvalho GAFL, Silva AN, Lira ALBC, Enders BC. Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. Ciênc Saúde Colet. 2020; 25 (2): 567-74.



IMPACTO DO ZIKA VÍRUS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR.
Gornattes e Santana.