

Desenvolvimento motor de crianças expostas ao zika vírus: revisão sistemática

Maysa Ferreira Martins Ribeiro ¹

 <https://orcid.org/0000-0002-7871-6987>

Cejane Oliveira Martins Prudente ³

 <https://orcid.org/0000-0001-6499-3011>

Karla Beatriz Presto de Queiróz ²

 <https://orcid.org/0000-0002-1709-3632>

^{1,3} Programa de Pós-graduação em Atenção à Saúde. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Av. Universitária 1.440. Setor Universitário. Goiânia, GO, Brasil. CEP: 74.605-010. E-mail: maysafmr@yahoo.com.br

² Escola de Ciências Sociais e da Saúde. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, GO, Brasil.

Resumo

Objetivos: analisar o desenvolvimento motor, nos dois primeiros anos de vida, de crianças com evidências da síndrome congênita pelo Zika vírus (SCZ) ao nascimento e de crianças expostas ao Zika vírus (ZIKV) durante a gestação, mas sem evidências da SCZ.

Métodos: revisão sistemática, segundo as recomendações da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA). A busca ocorreu nas bases BVS/interface LILACS e BIREME/interface PubMed até março de 2020. Duas pesquisadoras analisaram a qualidade dos estudos pela metodologia do Johanna Briggs Institute.

Resultados: entre 184 publicações, selecionou-se 21 artigos. Crianças com a SCZ apresentam grave comprometimento das funções motoras e alta prevalência de paralisia cerebral espástica. Aos dois anos de vida, a maior parte atingiu apenas níveis iniciais do desenvolvimento motor; com comprometimento da visão, audição, linguagem, cognição, comportamento e interação social. Já as crianças expostas ao ZIKV, mas sem evidências da SCZ, estão em menor risco, cerca de 20% apresentam manifestações tardias de atraso e/ou anormalidade do neurodesenvolvimento. Variáveis associadas a maior comprometimento motor são: infecção materna precoce, nascimento pré-termo, menor perímetro cefálico, exame de imagem anormal, uso de anticonvulsivante, aumento da idade, artrogrípse, epilepsia, déficits da visão, linguagem, cognição, e menor renda.

Conclusão: a maioria das crianças com SCZ apresenta grave comprometimento motor; pequena parte das expostas ao ZIKV, sem evidências da síndrome ao nascimento, tem alteração no neurodesenvolvimento. Estas crianças devem ser acompanhadas por longo prazo, pois algumas manifestações podem ser tardias.

Palavras-chave Síndrome congênita de Zika, Microcefalia, Desenvolvimento motor



Introdução

No Brasil, a circulação do Zika vírus (ZIKV) por meio do mosquito *Aedes aegypti* foi detectada inicialmente na região Nordeste e coincidiu com um aumento súbito de nascimentos de crianças com microcefalia.^{1,2} A relação do aumento do número de casos de microcefalia e infecção materna pelo ZIKV foi comprovada por exames laboratoriais.^{3,4} Inicialmente, a microcefalia era definida como a malformação cerebral mais frequentemente relacionada à infecção congênita pelo ZIKV, contudo, já se sabe que ela não ocorre em todos os casos.⁵

A infecção congênita pelo ZIKV resulta em um quadro complexo denominado síndrome congênita pelo Zika vírus (SCZ). A SCZ é caracterizada por um conjunto de manifestações clínicas, dentre as malformações cerebrais mais prevalentes estão as anomalias de corpo caloso, perda de volume cerebral, calcificações, ventriculomegalia, malformações corticais, microcefalia (presente em 55,6 a 77,8% dos casos, ao nascimento) e deformidades osteomusculares.⁶ Como a microcefalia pode ou não estar presente, ela não é elemento determinante para o diagnóstico.⁵ Quanto às manifestações clínicas destacam-se o comprometimento das funções motoras, de linguagem, cognição, epilepsia, *déficits* visuais e auditivos, irritabilidade, hipertonia, discinesias e hiperreflexia.^{5,7-9}

Entre os anos de 2015 a 2020, foram confirmados no Brasil 3.563 casos da SCZ, a maioria na região Nordeste (61,9%). Dentre os casos confirmados, 60,6% receberam atendimento especializado,¹⁰ como o quadro clínico da síndrome é grave, complexo e traz repercussões duradouras, preocupa a proporção (39,4%) de crianças sem atendimento especializado.

Maiores prejuízos no desenvolvimento motor são frequentes em crianças com evidências da SCZ ao nascimento e entre aquelas com menor perímetro cefálico e com graves malformações corticais.¹¹ Contudo, 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.⁸

O desenvolvimento motor é o processo contínuo de mudança no movimento ao longo da vida, surge da interação complexa entre o sistema neural e musculoesquelético, incluindo processos perceptivos e cognitivos. É afetado por muitas variáveis incluindo aspectos individuais tais como idade, sexo, doenças e nutrição, condição socioeconômica, cultura, fatores ambientais e tarefas desenvolvidas. Os instrumentos psicométricos de triagem e avaliação do desenvolvimento motor identificam crianças em risco por meio da análise dos comportamentos motores, do controle postural e das habilidades funcionais.^{12,13} A quantificação dos dados é um importante recurso para rastrear atrasos, encaminhar para intervenção precoce e auxiliar no planejamento das intervenções.

Muito deve ser feito no sentido de fortalecer ações de atenção à saúde para que a população receba orientações sobre a prevenção da infecção pelo ZIKV, prevenção da transmissão vertical, além da atenção pré-natal e pós-natal.

Medidas preventivas, diagnóstico precoce de atraso ou de desenvolvimento motor atípico, realizado por meio de instrumentos específicos de rastreio e o encaminhamento para os serviços de reabilitação minimiza o impacto da deficiência na saúde da criança.

Frente o exposto, o objetivo desta revisão é analisar o desenvolvimento motor, nos dois primeiros anos de vida, de crianças com evidências da SCZ ao nascimento e de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, mas sem evidências da SCZ ao nascimento.

Métodos

Revisão sistemática cadastrada na base de registro de protocolos de revisão sistemática (PROSPERO, com o número CRD42020208262), desenvolvida segundo as recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁴ Buscas nas bases de dados: BVS/interface LILACS, BIREME/interface PubMed e busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados. Utilizou-se o filtro de data para selecionar artigos publicados após 2015, quando se deu a epidemia pelo ZIKV no Brasil, até março de 2020. Utilizou-se as combinações de descritores controlados no DeCS/BVS: desenvolvimento infantil AND Zika vírus; deficiências do desenvolvimento AND Zika vírus. As combinações dos descritores do MeSH/PubMed foram: *psychomotor performance* AND *Zika virus*; *motor development* AND *Zika virus*; *developmental disabilities* AND *Zika virus*. Os descritores foram combinados por meio do operador *booleano* AND.

Buscou-se estudos originais, divulgados nas bases de dados descritas acima e que permitissem responder a seguinte questão de pesquisa: Como está o desenvolvimento motor nos dois primeiros anos de vida, de crianças com evidências da SCZ ao nascimento e de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, mas sem evidências da SCZ ao nascimento? Assim, o desfecho estudado foi o desenvolvimento motor destas crianças nos dois primeiros anos de vida.

Após a busca, excluía-se os títulos duplicados e aplicava-se os critérios de inclusão e exclusão aos demais. Os critérios de inclusão foram: 1) estudos observacionais que tiveram como foco descrever o desenvolvimento motor de crianças com a SCZ e/ou de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação; 2) artigos que incluíam na amostra, crianças com manifestações da SCZ (como por exemplo: evidências laboratoriais da infecção congênita pelo ZIKV acompanhada de microcefalia e/ou outras malformações cerebrais características e manifestações clínicas da infecção pelo ZIKV); 3) artigos que incluíam na amostra, crianças com evidências laboratoriais de infecção congênita pelo ZIKV, mas sem evidências da SCZ ao nascimento); 4) estudos que utilizaram instrumentos validados e padronizados para a triagem ou avaliação do desenvolvimento motor das crianças; 5) publicações citadas como referências nos artigos selecionados, quando atendiam os critérios de inclusão.

Os critérios de exclusão foram: 1) descrição dos aspectos sociais, preventivos, epidemiológico e clínicos da infecção pelo ZIKV e da SCZ; 2) foco na vigilância à saúde, protocolos de intervenção e tratamento de crianças com a SCZ; 3) estudos de revisão de literatura, editorial e protocolos de estudos; 4) estudos sobre parentalidade, saúde e bem-estar dos cuidadores; 5) descrição manifestações clínicas; malformações, desenvolvimento auditivo, de linguagem, visual, cognitivo e estudos que não usaram instrumentos padronizados para avaliar o desenvolvimento; 6) associações entre síndrome de *Guillain-Barré* e ZIKV; 7) estudos com qualidade metodológica baixa (porcentagem inferior a 50% no *checklist* de avaliação).

Todo processo de busca e seleção foi conduzido por duas pesquisadoras independentes. A avaliação crítica da qualidade dos estudos seguiu a metodologia do *Johanna Briggs Institute* (JBI).¹⁵ Utilizou-se quatro instrumentos (*checklists*) de acordo com o desenho do estudo: *checklist* para estudo de casos (oito itens), *checklist* para série de casos (dez itens), *checklist* para estudos transversais analíticos (oito itens), *checklist* para estudos de *coorte* (11 itens). Para cada item há quatro opções: sim, não, não claro, não aplicável. Calculou-se a porcentagem de respostas “sim” para cada estudo, a resposta “não se aplica” não entrou no cálculo. Estudos com porcentagem inferior a 50%, com risco de viés classificado como alto¹⁶ foram eliminados.

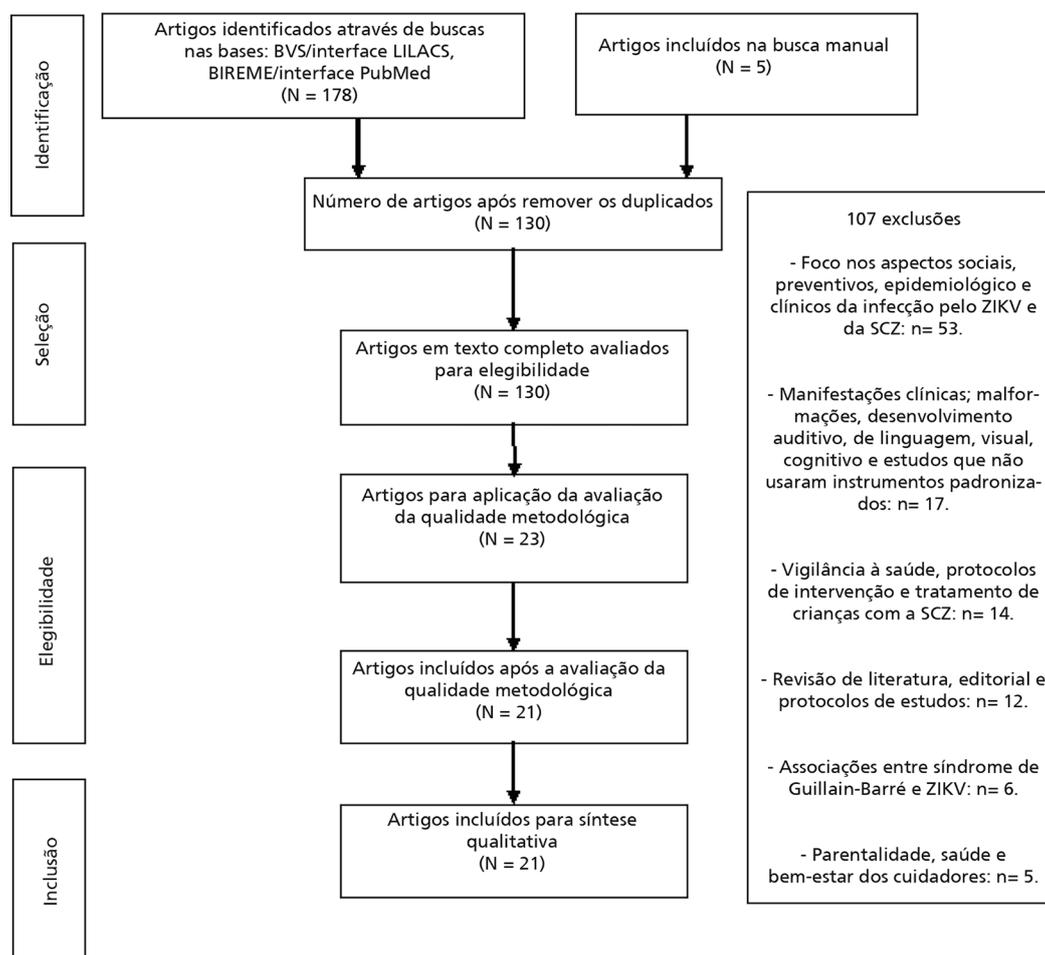
Para a síntese qualitativa as autoras extraíram os dados dos artigos utilizando um formulário em que preencheram as informações: autores, ano de publicação, país/estado de origem das crianças, tipo de estudo, características da amostra (tamanho da amostra, idade, diagnóstico de SCZ ou exposição ao ZIKV na gestação), instrumentos de avaliação do desenvolvimento motor e principais resultados relacionados ao desenvolvimento motor das crianças.

Resultados

Localizou-se 178 títulos por meio da busca nas bases de dados e cinco títulos por busca manual. Após remover os duplicados restaram 130 títulos sujeitos a triagem. Destes, 107 foram descartados, por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Restaram, 23 artigos para serem submetidos à avaliação da qualidade metodológica. Dois artigos foram excluídos por apresentarem pontuação inferior a 50% no instrumento do *Johanna Briggs Institute*. Ao final da seleção 21 artigos foram incluídos por atenderem aos critérios de inclusão e por apresentarem qualidade metodológica adequada, conforme detalhado no fluxograma (Figura 1).

Figura 1

Fluxograma no modelo PRISMA representando o processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos artigos.



Quanto a avaliação da qualidade metodológica, a pontuação variou entre 50% a 100%, com média de 82,8%, revelando boa qualidade geral. O problema metodológico mais frequente encontrado nos artigos incluídos foi a falta de descrição ou pouca clareza na apresentação das características sociodemográficas dos participantes.^{8,9,17-27}

Os estudos selecionados foram publicados entre 2016 e março de 2020, vinte conduzidos com população brasileira e um com população colombiana.²⁶ As pesquisas realizadas no Brasil incluíram predominantemente crianças que viviam na região Nordeste, seis estudos com amostra de crianças provenientes do Estado da Bahia,^{17,19,24,28-30} quatro do Estado de Pernambuco,^{18,21,23,31} três do Estado da Paraíba^{11,20,22} e dois do Estado do Rio Grande do Norte^{20,32}; cinco foram conduzidos na região Sudeste, quatro no Estado do Rio de Janeiro^{8,9,25,27} e um em Minas Gerais⁹; dois na região Centro-Oeste, um no Mato Grosso³⁴ e um no Mato Grosso do Sul.³³

Quinze estudos avaliaram crianças com a SCZ^{11,17-25,28,29,31-33} (Tabela 1), três artigos^{26,30,34} avaliaram crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, mas sem confirmação ou evidências da SCZ ao nascimento (Tabela 2) e três artigos^{8,9,27} avaliaram tanto crianças com a SCZ quanto crianças expostas

ao ZIKV, mas sem diagnóstico de SCZ ao nascimento (Tabela 3). Os estudos como um todo, incluíram crianças de ambos os sexos, com idade até 32 meses.

Os instrumentos usados para avaliação e/ou classificação do desenvolvimento motor foram: Escala *Bayley* III, o *Gross Motor Function Measure* (GMFM) e o *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS), *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS), *Denver Developmental Screening Test II* (Denver II), *Hammersmit Infant Neurological Examination* (HINE), *General Movements Assessment* (GMA), *Ages and Stages Social* (ASQ-3), *Warner Initial Developmental Evaluation of Adaptive and Functional Skills* (WIDEA), *Pediatric Evaluation of Disability Inventory* (PEDI); *Test of Infant Motor Performance* (TIMP). Além da avaliação motora e/ou funcional, faz parte do construto mensurado aspectos relacionados ao desenvolvimento social-emocional, cognitivo, da linguagem, do comportamento adaptativo, do pessoal-social e autocuidado, conforme detalhado na tabela 4. O GMFM, GMFCS, AIMS, GMA, HINE e TIMP mensuram e/ou classificam exclusivamente aspectos do desenvolvimento motor. Sendo que o HINE e GMA tem ótima capacidade de prever risco de paralisia cerebral.³⁵

Tabela 1

Síntese dos artigos que incluem crianças com evidências da SCZ.

Autor Ano País/Estado	Tipo de estudo Características da mostra Instrumento de avaliação do desenvolvimento motor	Principais resultados relacionados ao desenvolvimento motor das crianças
Ventura et al. ²⁴ 2020 Brasil/Bahia	Longitudinal - série de casos Amostra: 77 crianças. Avaliadas aos 11, 18 e 24 meses pelo GMFM-66. Instrumento: - GMFM-66 - GMFCS	Aos 2 anos de idade, todas as crianças tiveram diagnóstico de paralisia cerebral e grave comprometimento motor; 94,8% quadriplegia; 96,1% nível V (GMFCS), escore médio de 20,5% no GMFM. Duas eram nível I do GMFCS e atingiram escores 58,1 e 54,6 (GMFM) e alcançaram a capacidade de andar sem dispositivo de mobilidade. Uma criança, nível IV, com escore 36,8 (GMFM) foi capaz de sentar. Pequeno progresso motor até os 18 meses, mas o progresso inicial não aconteceu na última avaliação (2 anos), 96,1% com desenvolvimento motor compatível com 4 meses ou menos.
Marques et al. ²⁵ 2019 Brasil/Rio de Janeiro	Longitudinal - série de casos Amostra: 39 crianças com SCZ, examinadas aos 6, 12 e 18 meses. Instrumento: - AIMS - Bayley-III	AIMS: aos 6 meses, média de 9,74 (equivalente a 2 a 3 meses de idade motora); bebês com 12 meses, 14,13 (equivalente a 3 a 4 meses); bebês com 18 meses, 15,77 (equivalente a 4 a 5 meses). Pontuação média da Bayley foi 10,76 (extremamente baixo). Os resultados das duas escalas correlacionaram-se em 92% (aos 12 meses de idade). Evolução no desenvolvimento motor de 6 para 18 meses, mas as crianças permaneceram com grave comprometimento, aos 12 meses atingiram somente o controle de cabeça, 64% com desenvolvimento comparável aos 3 meses e 89,7% apresentavam paralisia cerebral.
Melo et al. ¹¹ 2019 Brasil/Paraíba	Transversal - série de casos Amostra: 59 crianças (27 com SCZ confirmada). Idade: média 14,7 meses Instrumento: - GMFM-88 - GMFCS	Grave comprometimento motor na maioria das crianças, mas a função motora estava normal em 7%. 93% classificadas nos níveis IV/V do GMFCS. Escore geral do GMFM variou de 5 a 210 (mediana 18; intervalo interquartil 11), apenas quatro crianças recebendo escores na dimensão D (em pé) e E (andar, correr e pular). Correlação negativa entre a função motora e agravas malformações corticais e número de anticonvulsivantes; correlação positiva entre o perímetro cefálico ao nascimento, com função motora e com a renda per capita.
Carvalho et al. ¹⁷ 2019 Brasil/Bahia	Longitudinal - série de casos Amostra: 82 crianças. Idade: 4,8 e 13,2 meses (follow-up) Instrumento: - Bayley-III - GMFCS	86,5% nos níveis IV e V do GMFCS. Escores da Bayley extremamente baixos para função cognitiva (95,1%), linguagem (97,6%) e motor (97,6%). Correlação entre o escore cognitivo e a circunferência da cabeça (ao nascer e acompanhamento) e da circunferência da cabeça (ao acompanhamento) com o escore motores.
Carvalho et al. ²⁸ 2020 Brasil/Bahia	Longitudinal - série de casos Amostra: 69 crianças com paralisia cerebral associada a SCZ. Avaliação aos 2 anos de idade. Média de idade de 24 meses (23 a 32 meses). Instrumento: - Bayley-III - HINE - GMFCS	A maioria com paralisia cerebral bilateral (94,2%), espástica (100,0%), GMFCS IV/V (92,8%), epilepsia (73,1%). Bayley-III: desempenho extremamente baixo em cognição (94,2%), linguagem (95,7%) e motor (95,7%). Pontuação média na HINE foi 21,0 (inferior a 40,0 - preditor de paralisia cerebral). Houve correlação entre a circunferência da cabeça do nascimento com as escalas cognitiva, linguagem e motora da Bayley, bem como com a HINE. Observou-se associação entre baixos escores da HINE com microcefalia congênita, artrogrupos e epilepsia no primeiro ano, exame de vídeo-eletroencefalograma anormal.

Lima <i>et al.</i> ¹⁸ 2018 Brasil/Pernambuco	Longitudinal- série de casos <u>Amostra:</u> 16 crianças. Média de idade de 10,8 (início) e 20,9 meses (<i>follow-up</i>) <u>Instrumento:</u> - PEDI: duas avaliações (A1 e A2)	Em A1 - domínio autocuidado: 37,5% com atraso; mobilidade: 100% com atraso; função social: 18,8% com atraso. Em A2: autocuidado: 93,7% com atraso; mobilidade e função social: 100%. Houve redução dos escores normativos nos três domínios do PEDI, entre as duas avaliações. Na assistência do cuidador, 100% com atraso nos três domínios, recebendo assistência máxima ou total.
Wheeler <i>et al.</i> ²¹ 2018 Brasil/Pernambuco	Transversal - série de casos <u>Amostra:</u> 47 crianças com SCZ. Média de idade de 16 meses (13 a 22 meses). <u>Instrumento:</u> - ASQ-3	Nenhuma criança apresentou desenvolvimento apropriado à idade. Grave prejuízo nas habilidades motoras grossas e finas (mais prejudicada – menos da metade conseguiu segurar um objeto pequeno com as mãos), a maior parte com desempenho inferior ao esperado para seis meses. Apenas uma criança sentou-se de forma controlada e andou com apoio. Os meninos pontuaram mais alto nas habilidades motoras grossas. Correlação entre deficiência visual e habilidades motoras finas. Menor peso ao nascer associou-se à baixos escores de comunicação.
Alves <i>et al.</i> ²¹ 2018 Brasil/Pernambuco	Transversal - série de casos <u>Amostra:</u> 24 crianças com SCZ. Média de idade de 19,9 meses. <u>Instrumento:</u> - Denver II	<i>Denver II:</i> todas as crianças com grave comprometimento no desenvolvimento. O desenvolvimento da linguagem foi o mais comprometido equivalente a 2,1 meses, motor grosso a 2,7 meses, motor fino/adaptativo a 3,1 meses, pessoal/social a 3,4 meses.
Ferreira <i>et al.</i> ²⁰ 2018 Brasil/Paraíba e Rio Grande do Norte	Transversal - série de casos <u>Amostra:</u> 34 crianças. Média de idade 21,2 meses <u>Instrumento:</u> - PEDI - GMFM-88 - Resultados convertidos em qualificadores da CIF.	Estrutura cerebral com incapacidade moderada em 55,9% e grave em 44,1%. Funções do corpo, deficiência grave ou completa em: funções mentais da linguagem (100%), funções intelectuais (88,3%), tônus (88,3%), controle voluntário dos movimentos (82,3%), mobilidade articular (76,5%). Nível de atividade e participação, deficiência grave ou completa nos movimentos manuais finos (100%), marcha (70,6%); dificuldade grave na categoria interações pessoais básicas (55,9%). Nenhuma dificuldade para relacionamentos familiares em 88,2%.
França <i>et al.</i> ³² 2018 Brasil/Rio Grande do Norte	Transversal - série de casos <u>Amostra:</u> 8 crianças com SCZ (grupo A) e 16 crianças típicas (grupo B). Média de idade de 21,2 meses (grupo A) e 20,4 (grupo B). <u>Instrumento:</u> - Bayley-III	Crianças do grupo A apresentaram resultados extremamente baixo nos domínios cognitivo (média 55 ± 0) e domínio motor (47 ± 2). As crianças do grupo B apresentaram desenvolvimento normal no domínio cognitivo (100 ± 14) e no domínio motor (100 ± 12). Diferença significativa (cognitivo e motor) entre os grupos.
Avelino <i>et al.</i> ¹⁹ 2018 Brasil/Bahia	Transversal - série de casos <u>Amostra:</u> 8 crianças. Média de idade de 1,8 anos <u>Instrumento:</u> - Denver II	Comorbidades: 5 tiveram história de convulsão, 7 alterações osteomioarticulares; 5 com comprometimento visual e 1 déficit auditivo. As crianças foram classificadas com atraso no desenvolvimento (Denver II), com menor desempenho no aspecto motor grosso.
Soares-Marangoni <i>et al.</i> ²³ 2018 Brasil/Mato grosso do Sul	Relato de caso <u>Amostra:</u> 2 bebês (caso 1: alterações cerebrais e microcefalia; caso 2: sem sinais da SCZ). Idade: 4 e 12 meses de idade. <u>Instrumento:</u> - GMA/GMs - AIMS	Caso 1: movimentos inquietos ausentes com 16 semanas (GMA anormal) e desenvolvimento motor gravemente comprometido com 12 meses de idade. O grave comprometimento motor não possibilitou pontuação na AIMS (incapaz de realizar movimentos antigravitacionais). Caso 2: desenvolvimento motor típico aos 12 meses (AIMS).
Carvalho <i>et al.</i> ²⁹ 2018 Brasil/Bahia	Estudo de caso - <u>Amostra:</u> 1 caso. Idade: 20 meses <u>Instrumento:</u> - Bayley-III	- Criança do sexo feminino, apresenta escores normais do desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor, mesmo com microcefalia e anormalidades nos exames de neuroimagem.
Satterfield-Nash <i>et al.</i> ²² 2017 Brasil/Paraíba	Transversal - série de casos <u>Amostra:</u> 19 crianças. Média de idade de 22 meses <u>Instrumento:</u> - HINE - ASQ-3	A maioria com alterações motoras graves. No HINE: 78,94% crianças apresentaram escore global abaixo de 40 (comprometimento motor grave) e 14 (73,67) com sinais de paralisia cerebral. No ASQ: 78,94% com avaliação das habilidades abaixo do projetado para crianças de 6 meses. Quatro crianças tiveram desenvolvimento típico.
Botelho <i>et al.</i> ²³ 2016 Brasil /Pernambuco	Relato de caso <u>Amostra:</u> 4 crianças. Idade: de três com 4 meses e uma com 3 meses <u>Instrumento:</u> - TIMP	As quatro crianças apresentaram desempenho motor atípico, hiperreflexia e hipertonia e <i>déficit</i> de função manual. Três crianças com disfagia, duas com déficit visual, duas com irritabilidade. Pobre motricidade espontânea e pequena amplitude de movimentos, ausência de aquisição e manutenção corporal na linha média, redução da motricidade e do desempenho motor.

ZIKV= Zika vírus; SCZ= síndrome congênita de Zika; AIMS= Alberta Infant Motor Scale; ASQ-3= Ages and Stages Social; Bayley-III= Bayley Scales of Infant and Development - 3rd edition; CIF= International Classification of Functioning Disability and Health; Denver II= Denver Developmental Screening Test II; GMA/GMs= General Movements Assessment; GMFM-66= Gross Motor Function Measure; GMFM-88= Gross Motor Function Measure; HINE= Hammersmith Infant Neurological Examination; PEDI= Pediatric Evaluation of Disability Inventory; TIMP= Test of Infant Motor Performance.

Tabela 2

Síntese dos artigos que incluem crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, mas sem diagnóstico da SCZ ao nascimento.

Autor Ano País/Estado	Tipo de estudo Características da mostra Instrumento de avaliação do desenvolvimento motor	Principais resultados relacionados ao desenvolvimento motor das crianças
Mulkey et al. ²⁶ 2020 Colômbia	Coorte Amostra: dentre 82 bebês expostos ao ZIKV intraútero, 70 crianças sem sinais da SCZ foram avaliadas. 40 avaliadas entre 4 e 8 meses (média - 5,9 meses) e 60 entre 9 e 18 meses (média 13 meses). Instrumento: - WIDEA - AIMS	Atrasos leves no desenvolvimento cognitivo, motor e comunicação (WIDEA) apresentaram declínios com o aumento da idade. Dentre os 57 bebês que fizeram ultrassonografia craniana pós-natal, 33% apresentaram alterações discretas, estas crianças estavam mais propensas a sofrer declínio no neurodesenvolvimento. 91% estavam caminhando independentemente (> 15 meses de idade). Os escores da AIMS foram menores em bebês com achados inespecíficos na ultrassonografia craniana.
Gerzson et al. ³⁴ 2020 Brasil/Mato Grosso	Transversal – série de casos Amostra: 37 crianças, 17 (grupo exposto - ZIKV) e 20 (controle). Idade: de 18 a 29 meses (média de 26 meses) Instrumento - Bayley-III	Não houve diferença estatística entre o grupo exposto ao ZIKV e sem microcefalia comparado com o grupo controle – em todos os três domínios da Bayley. Nos dois grupos as crianças não apresentaram grave prejuízo. No grupo exposto, uma criança apresentou escore abaixo da média no domínio cognitivo, duas em linguagem e quatro no motor.
Faiçal et al. ³⁰ 2019 Brasil /Bahia	Transversal - série de casos Amostra: 29 crianças sem lesão encefálica. Média de idade: 18,2 meses. Instrumento: Bayley-III	35% apresentaram atraso no neurodesenvolvimento. Atrasos de linguagem (31%), cognitivos (13,8%) e motor (3,4%). Comprometimento linguagem: 3,4% severo (escore -3 DP), 3,4% moderado (-2 DP), 24,1% leve (-1 DP a -2 DP); cognitivo: 13,8 leve; motor: 3,4 leve. A linguagem foi o domínio mais comprometido.

Tabela 3

Síntese dos artigos que incluem tanto crianças com evidências da SCZ ao nascimento, quanto crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, mas sem diagnóstico da SCZ ao nascimento.

Nielsen-Saines et al. ⁸ 2019 Brasil / Rio de Janeiro	Coorte Amostra: 216 crianças (seguimento de 7 a 32 meses, média 18 meses), somente 8 crianças com microcefalia. Instrumento: - HINE e Bayley-III (216 crianças) - Bayley-III (146 crianças avaliadas)	Dentre as 216 crianças avaliadas pelas escalas HINE e Bayley 71,3% tinham desenvolvimento normal e 28,7% tinham atraso. Dentre as 146 crianças avaliadas pela Bayley, 31,5% apresentaram desempenho abaixo e/ou sinais de anormalidade no desenvolvimento, 28,1% apresentaram desempenho abaixo da média (escore entre 1 e -2 DP) e 12,3% tiveram desempenho bem abaixo da média (abaixo -2 DP). O desenvolvimento da linguagem foi o mais afetado, com 34,9% pontuando abaixo de -1 DP. 9,6% com atrasos cognitivo (abaixo de -1 DP) e 16,4% atraso motor (abaixo de -1 DP). Três crianças desenvolveram transtorno do espectro do autismo. Os aspectos associados aos piores resultados foram a infecção materna precoce, nascimento pré-termo, sexo masculino e exame oftalmológico anormal.
Einspieler et al. ⁹ 2019 Brasil /Rio de Janeiro e Minas Gerais	Coorte Amostra: 444 crianças (111 expostas ao ZIKV, 333 controles). Dentre as 111 expostas, 76 não tinham microcefalia e 35 com microcefalia. Avaliação com movimentos (<i>fidgety</i>) anormais ou ausentes, entre as com microcefalia 100% (35) movimentos (<i>fidgety</i>) ausentes. 17,9% (10/56) crianças sem microcefalia e positivas para o ZIKV apresentaram atraso no desenvolvimento (Bayley) aos 12 meses (sete das 10 crianças foram identificadas pelo GMA, valor preditivo positivo de GMA foi de 78%). O comprometimento motor foi maior entre as 35 crianças com microcefalia pelo ZIKV, elas não conseguiram manter posturas antigravidade de cabeça e de tronco; 79,4% tinham epilepsia; quanto menor o perímetro cefálico mais anormais os padrões de movimento.	As 333 crianças do grupo controle apresentaram desenvolvimento motor normal. GMA/GMs: crianças expostas ao ZIKV e sem microcefalia 84,2% (64/76) apresentaram os movimentos espontâneos normais e 15,8% (12/76) movimentos (<i>fidgety</i>) anormais ou ausentes, entre as com microcefalia 100% (35) movimentos (<i>fidgety</i>) ausentes. 17,9% (10/56) crianças sem microcefalia e positivas para o ZIKV apresentaram atraso no desenvolvimento (Bayley) aos 12 meses (sete das 10 crianças foram identificadas pelo GMA, valor preditivo positivo de GMA foi de 78%). O comprometimento motor foi maior entre as 35 crianças com microcefalia pelo ZIKV, elas não conseguiram manter posturas antigravidade de cabeça e de tronco; 79,4% tinham epilepsia; quanto menor o perímetro cefálico mais anormais os padrões de movimento.
Moreira et al. ²⁷ 2019 Brasil /Rio de Janeiro	Coorte Amostra: 182 crianças. Idade: entre 12 e 18 meses Instrumento: - 49 de 182 (26,9%): exames auditivos - 112 de 182 (26,9%): exames de oftalmológicos - 115 de 182 (63,2%): neuroimagem - 104 de 182 (57,1%): Escala Bayley-III - 94 de 182 (51,6%): neuroimagem e Bayley-III	Nenhuma microcefalia foi detectada e os achados nas imagens cerebrais foram normais em 44 crianças (47%). Dentre as 94 crianças avaliadas pela Bayley-III e neuroimagem, 63% tinham escores normais, 26% com escores entre -1 e -2 DP; 12% com escores abaixo de -2 DP. Dentre as 58 crianças com exames de imagem normal, 47% não tinham atraso (Bayley - normal); 13,8% com escores entre -1 e -2 DP; 2,1% com escores abaixo de -2 DP. Dentre as 35 crianças com resultados de imagens anormais do cérebro, 16% tiveram escores normais da Bayley, 12% com escores entre -1 e -2 DP e 10% com escores abaixo de -2 DP. Há associação entre os resultados normais na imagem cerebral e os escores mais altos de Bayley. Entretanto, a neuroimagem normal não previu atraso no desenvolvimento.

ZIKV= Zika vírus; SCZ= síndrome congênita de Zika; DP= desvio-padrão; AIMS= *Alberta Infant Motor Scale*; Bayley-III= *Bayley Scales of Infant and Development – 3rd edition*; GMFCS= *Gross Motor Function Classification System*; GMA/GMs= *General Movements Assessment*; HINE= *Hammersmith Infant Neurological Examination*; WIDEA= *Warner Initial Developmental Evaluation of Adaptive and Functional Skills*.

Tabela 4

Descrição dos instrumentos usados para avaliação e/ou classificação do desenvolvimento motor.			
Instrumento	Aspectos avaliados/classificados	Autor	Título
Bayley Scales of Infant and Development – 3 rd edition (Bayley-III)	Avalia o desenvolvimento infantil em cinco domínios: cognitivo, linguagem, motor, social-emocional e comportamento adaptativo.	Nielsen-Saines <i>et al.</i> ⁸	Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV - exposed children
		Einspieler <i>et al.</i> ⁹	Association of infants exposed to prenatal Zika virus infection with their clinical, neurologic, and developmental status evaluated via the general movement assessment tool
		Carvalho <i>et al.</i> ²⁸	Cerebral palsy in children with congenital Zika syndrome: a 2-year neurodevelopmental follow-up
		Carvalho <i>et al.</i> ¹⁷	Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika
		Carvalho <i>et al.</i> ²⁹	Congenital Zika virus infection with normal neurodevelopmental outcome, Brazil
		Marques <i>et al.</i> ²⁵	Children born with congenital Zika syndrome display atypical gross motor development and a higher risk for cerebral palsy
		Gerzson <i>et al.</i> ³⁴	Neurodevelopment of nonmicrocephalic children, after 18 months of life, exposed prenatally to Zika virus
		Moreira <i>et al.</i> ²⁷	Neurodevelopment in infants exposed to Zika virus in utero
		França <i>et al.</i> ³²	Growth and development of children with microcephaly associated with congenital Zika virus syndrome in Brazil
Faiçal <i>et al.</i> ³⁰	Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus		
Gross Motor Function Measure (GMFM-66)	Medida de função motora grossa na paralisia (desempenho motor em cinco dimensões: deitar e rolar; sentar; engatinhar e ajoelhar; em pé; andar, correr e pular.	Ventura <i>et al.</i> ²⁴	Early gross motor development among Brazilian children with microcephaly born right after Zika virus infection outbreak
Gross Motor Function Measure (GMFM-88)	Medida de função motora grossa na paralisia (desempenho motor em cinco dimensões: deitar e rolar; sentar; engatinhar e ajoelhar; em pé; andar, correr e pular.	Melo <i>et al.</i> ¹¹ Ferreira <i>et al.</i> ²⁰	Motor function in children with congenital Zika syndrome Functioning and disability profile of children with microcephaly associated with congenital Zika virus infection
Gross Motor Function Classification System (GMFCS)	Classifica a função motora grossa de crianças com paralisia cerebral em cinco níveis. nível I são levemente afetadas (prognóstico de marcha), no nível V o comprometimento é grave (uso de cadeira de rodas para locomoção)	Melo <i>et al.</i> ¹¹	Motor function in children with congenital Zika syndrome
		Ventura <i>et al.</i> ²⁴	Early gross motor development among Brazilian children with microcephaly born right after Zika virus infection outbreak
		Carvalho <i>et al.</i> ²⁸	Cerebral palsy in children with congenital Zika syndrome: a 2-year neurodevelopmental follow-up
		Carvalho <i>et al.</i> ¹⁷	Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika
Denver Developmental Screening Test II (Denver II)	Instrumento de detecção precoce das condições de desenvolvimento, avaliando quatro áreas/categorias: motor-grosso, motor fino adaptativo, linguagem e pessoal-social.	Avelino <i>et al.</i> ¹⁹	Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com síndrome pós-Zika vírus: um estudo transversal
		Alves <i>et al.</i> ²¹	Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study
Alberta Infant Motor Scale (AIMS)	Avalia a sequência do desenvolvimento motor e o controle da musculatura antigravitacional, considera quatro subescalas: prono, supino, sentado e de pé.	Marques <i>et al.</i> ²⁵	Children born with congenital Zika syndrome display atypical gross motor development and a higher risk for cerebral palsy
		Soares-Marangoni <i>et al.</i> ³³	General movements and motor outcomes in two infants exposed to Zika virus: brief report
		Mulkey <i>et al.</i> ²⁶	Neurodevelopmental abnormalities in children within utero Zika virus exposure without congenital Zika syndrome
General Movements Assessment (GMA)	Avaliação dos movimentos gerais (General Movements Assessment – GMs). Avaliação preditiva para detecção de paralisia cerebral.	Einspieler <i>et al.</i> ⁹	Association of infants exposed to prenatal Zika virus infection with their clinical, neurologic, and developmental status evaluated via the general movement assessment tool
		Soares-Marangoni <i>et al.</i> ³³	General movements and motor outcomes in two infants exposed to Zika virus: brief report

<i>Social and Ages and Stages Social (ASQ-3)</i>	Avalia o desenvolvimento em cinco dimensões: comunicação, motora ampla, motora fina, resolução de problemas e pessoal e social	Wheeler et al. ³¹ Satterfield-Nash et al. ²²	Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil Health and development at age 19–24 months of 19 children who were born with microcephaly and laboratory evidence of congenital zika virus infection during the 2015 Zika virus outbreak - Brazil, 2017
Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)	Avaliação preditiva para detecção de paralisia cerebral. Avalia os domínios: postura e tônus, reflexos, movimentos, padrões e sinais anormais, orientação e comportamento.	Carvalho et al. ²⁸ Satterfield-Nash et al. ²² Nielsen-Saines et al. ⁸	Cerebral palsy in children with congenital Zika syndrome: a 2-year neurodevelopmental follow-up Health and development at age 19–24 months of 19 children who were born with microcephaly and laboratory evidence of congenital zika virus infection during the 2015 Zika virus outbreak - Brazil, 2017 Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV - exposed children
<i>Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)</i>	Mensura habilidades funcionais em três dimensões: autocuidado, mobilidade e função social; considera a ajuda fornecida pelo cuidador.	Lima et al. ¹⁸	Análise do desempenho funcional de lactentes com síndrome congênita do Zika: estudo longitudinal
<i>Test of Infant Motor Performance (TIMP)</i>	O comportamento motor e o controle postural nas categorias: sustentação da postura; recuperação da postura; transições entre as posturas; integração de posturas dinâmicas	Botelho et al. ²³	Infecção congênita presumível por Zika vírus: achados do desenvolvimento neuropsicomotor – relato de casos
<i>Warner Initial Developmental Evaluation of Adaptive and Functional Skills (WIDEA)</i>	Avalia as habilidades nos domínios: autocuidado, mobilidade, comunicação e cognição social.	Mulkey et al. ²⁶	Neurodevelopmental abnormalities in children within utero Zika virus exposure without congenital Zika syndrome

Estudos que incluíram crianças com evidências da SCZ

Nos 15 estudos que avaliaram crianças com evidências da SCZ, os autores destacaram que os critérios para inclusão na amostra foram principalmente os exames laboratoriais que comprovavam a infecção congênita pelo ZIKV, microcefalia e/ou outras malformações cerebrais congênicas e manifestações clínicas características da infecção pelo ZIKV. As crianças tinham idade até 32 meses, o estudo²⁹ com menor amostra descreveu um único caso e o de maior amostra incluiu 82 crianças.¹⁷ O total de crianças avaliadas foi 487, mas a similaridade metodológica e de autoria indica que, pelo menos dois estudos usaram parte de um mesmo grupo amostral.^{17,28} Cinco estudos tiveram seguimento longitudinal prospectivo.^{17,18,24,25,28} Cinco pesquisas usaram a escala *Bayley-III*,^{17,25,28,29,32} os autores destacam a alta proporção de crianças com escores médios extremamente baixo nos domínios cognitivo, linguagem e motor. Estudos que incluíram mais de um instrumento de avaliação do desenvolvimento - AIMS e *Bayley-III*,²⁵ *Bayley-III* e HINE,²⁸ HINE e ASQ-3,²² AIMS e GMA/GMs³³ - concluíram que os resultados foram semelhantes e/ou correlacionaram-se, o uso associado das escalas confirmou o baixo desempenho e a pequena evolução motora das crianças.

Dentre os principais resultados destacam-se a alta frequência de paralisia cerebral, grave comprometimento

motor global, espasticidade bilateral (quadriplegia), a maior parte das crianças foi classificada nos níveis IV ou V do GMFCS,^{11,17,21,22,24,25,28} mesmo aos dois anos de idade, atingiram apenas níveis iniciais do controle motor, que são o controle de cabeça em prono e sentar-se com apoio. Cerca de 73,67% a 100% da amostra apresentava sinais de paralisia cerebral e espasticidade,^{22,24,25,28} 86,5% a 92,8% foram classificadas nos níveis IV e V do GMFCS.^{11,17,28} Em contrapartida, de 7% a 21% das crianças tiveram desenvolvimento típico,^{11,22} duas crianças foram classificadas no nível I e atingiram a capacidade de andar sem dispositivo auxiliar e uma criança, nível IV, foi capaz de sentar-se.²⁴ Há também o relato de uma criança de vinte meses de idade com microcefalia congênita e anormalidades nos exames de neuroimagem, mas com escores normais nos domínios cognitivo, de linguagem e motor, mensurados pela escala *Bayley-III*.²⁹

Uma avaliação com 34 crianças foi convertida em qualificadores da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) e apontou alta proporção de crianças com deficiência grave ou completa nas funções da linguagem, intelectuais, tônus muscular, mobilidade articular, no controle voluntário dos movimentos, movimentos manuais finos e na marcha.²⁰ Estudo com o inventário PEDI destacou grave comprometimento funcional acarretando necessidade de assistência máxima ou total por parte dos cuidadores, nos domínios autocuidado, mobilidade e função social.¹⁸

Estudos que incluíram crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, mas sem evidências da SCZ ao nascimento

Três artigos incluíram crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, mas sem diagnóstico da SCZ ao nascimento.^{26,30,34} No total foram avaliadas 128 crianças, com idade entre quatro a 29 meses. Um estudo teve seguimento longitudinal e usou a AIMS e WIDEA para avaliar o desenvolvimento,²⁶ dois estudos transversais usaram a escala *Bayley-III*.^{30,34}

A maior parte das crianças expostas ao ZIKV no útero e que nasceram sem microcefalia e sem alterações nos exames de imagem cerebral, não apresentou atraso, 91% estavam caminhando independente aos 15 meses de idade. Entretanto, 33% das crianças no acompanhamento apresentaram ultrassonografia com alterações discretas e estavam mais sujeitas a atrasos nos primeiros 18 meses de vida.²⁶ Estudo³⁴ que comparou 17 crianças expostas ao ZIKV e sem microcefalia com 20 crianças não expostas, não apontou diferença entre os grupos. No grupo exposto, uma criança apresentou escore abaixo da média no domínio cognitivo, duas em linguagem e quatro na função motora.³⁴ Dentre 29 crianças expostas e sem lesão encefálica, identificou-se 31% de atraso na linguagem, 14% na cognição e 3% na função motora.³⁰

Estudos que incluíram tanto crianças com evidências da SCZ ao nascimento quanto crianças expostas, mas sem evidências da SCZ

Três estudos acompanharam o desenvolvimento tanto de crianças expostas ao ZIKV na gestação e com evidências da SCZ (microcefalia e/ou alteração característica nos exames de imagem), quanto de crianças expostas, mas sem evidências da SCZ.^{8,9,27} A similaridade metodológica e de autoria indica que estes estudos usaram parte de um mesmo grupo amostral. A escala *Bayley-III* foi usada nas três *coortes*, uma pesquisa incluiu a escala HINE⁸ e outra o GMA/GMs e GMFCS.⁹

Um seguimento incluiu 216 crianças expostas ao ZIKV, sendo oito com microcefalia, aos dois anos 71,3% tinham desenvolvimento normal e 28,7% atraso. O desenvolvimento da linguagem foi o mais afetado, seguido do motor e cognitivo.⁸ Seguimento até 12 meses de idade, de 444 crianças (111 expostas, 56 sem microcefalia e positivas para o ZIKV, 35 com microcefalia; 333 controles) indicou que 84,2% das crianças sem microcefalia apresentaram movimentos espontâneos normais e 15,8% movimentos anormais ou ausentes. Todas as crianças com microcefalia apresentaram movimentos anormais ou ausentes, espasticidade bilateral, dificuldade em manter posturas contra a gravidade. Dez crianças sem microcefalia apresentaram atraso no desenvolvimento (*Bayley-III*) aos 12 meses, sete destas foram identificadas pelo GMA/GMs aos três meses reafirmando a importância deste instrumento para o rastreamento e detecção precoce de distúrbios neurológicos que cursam com prejuízo motor.⁹

Para além do atraso motor, crianças expostas ao ZIKV estão sujeitas ao atraso nas funções de linguagem e cognição, déficits visuais, auditivos.²⁷ Dentre as alterações posturais apresentadas pelas crianças expostas ao ZIKV, e mais frequentes nas crianças com microcefalia, destacam-se: cabeça fora da linha média, assimetria postural, hiperextensão do pescoço e/ou tronco, membros em extensão, dedos em extensão e abdução, falta de variedade de movimentos e de posturas.⁹

Discussão

A revisão sistemática mostrou que crianças com infecção congênita pelo ZIKV, em especial aquelas com evidência da SCZ ao nascimento, apresentam grave comprometimento motor e pequena evolução ao longo dos anos. Mesmo aos dois anos de vida, a maior parte conseguiu atingir apenas os níveis iniciais do desenvolvimento motor grosso. A dificuldade é maior para assumir posturas altas e que exigem controle contra a ação da gravidade, pois coordenação motora e o controle de cabeça e de tronco são pouco desenvolvidos ou ausentes. As funções motoras mais prejudicadas incluem atividade nas posturas sentado, de pé e na marcha^{9,21,24,25,31} e o repertório motor é pobre.^{9,18,21,23,28} Há alta prevalência de paralisia cerebral com espasticidade bilateral, epilepsia, persistência de reflexos primitivos, pobreza nas reações de equilíbrio, espasmos em extensão e deformidades neuromusculares e padrões posturais anormais.^{8,11,22,24,25,28}

Dentre as distúrbios neuromusculares frequentes nas crianças com a SCZ estão: presença de espasticidade, hiperreflexia, espasmos, clônus^{17,21,24,28,31} persistência de reflexos primitivos, discinesias, reações posturais ausentes ou deficitárias,^{9,18,21,23,25,28} deformidades osteomusculares,^{9,17,19,28,31} artrogrípese,^{17,24,25,31} luxação de quadril,¹⁸ epilepsia/crises convulsivas^{9,11,17-19,21,22,24,25,28,31} e prejuízo no crescimento físico.³² O amplo comprometimento de diversas estruturas corporais repercute em postura e movimentos atípicos e pouco variados, assimetrias e grave comprometimento motor. As alterações motoras e a epilepsia estão entre as distúrbios mais comuns em crianças com SCZ e precisam ser identificadas precocemente para que possam compor os critérios de avaliação clínica, seguido de encaminhamento precoce para estratégias de intervenção.⁷

Os déficits são extensos e complexos e envolvem diversas funções, tais como: cognitiva, fala e linguagem,^{8,21,22,26,28,31} auditiva,^{8,17-19,21,22,25,28,32} visual,^{8,18,19,21-23,31,33} social^{18,21,22,26,31} cognição/aprendizagem,^{8,17,20,26,28,31,32} emocional,²² comportamental (irritabilidade)²³, deglutição/alimentação,^{18,24} respiração^{18,22,23} e sono.^{22,31} Destaca-se que tanto o desenvolvimento motor grosso quanto o fino estão fortemente relacionados a déficits de cognição e linguagem.³⁶

As deficiências motoras trazem consequências graves como: disfagias, deformidades osteomusculares estruturadas, pobre exploração sensorial, emocional e ambiental, com consequente prejuízo nas demais áreas do neurodesenvolvimento. Limitações para as funções básicas como a de alimentar-se e cuidar da própria higiene implicarão na necessidade de cuidado e assistência por toda a vida.³¹

Quanto ao seguimento ao longo do tempo, o desenvolvimento motor das crianças com a SCZ apresentou declínio com aumento da idade,^{18,26} ou mesmo com pequeno progresso o comprometimento permaneceu grave.^{24,25} As análises apontaram associação do desempenho motor com malformações corticais ou administração de anticonvulsivantes,^{9,11,27} microcefalia congênita, artrogripose, epilepsia e exame de imagem anormal.^{26,28} O menor perímetro cefálico está associado com maior prejuízo na função motora,^{9,11,17,28} cognitiva,^{9,17,27,28} linguagem^{9,27,28} e a baixa renda *per capita*.¹¹ Maior prejuízo no desenvolvimento está associado à infecção materna precoce, nascimento pré-termo e exame oftalmológico anormal.⁸ Associação entre deficiência visual e maior comprometimento das habilidades motoras finas; menor peso ao nascer associou-se à baixos escores de comunicação³¹. No que diz respeito à relação entre o sexo das crianças e a gravidade do comprometimento neuropsicomotor, dois estudos^{8,31} trazem resultados divergentes. Nielsen-Saines *et al.*⁸ destacam que o desenvolvimento estava mais prejudicado em crianças do sexo masculino, já Wheeler *et al.*³¹ descreveram que os meninos apresentaram melhores habilidades na função motora grossa. Estes resultados reforçam a importância de aprofundar análises que investiguem riscos relacionados ao sexo.

Crianças que nasceram sem microcefalia e com neuroimagem normal (ou com alterações sutis) podem evoluir com atraso no desenvolvimento e devem ser acompanhadas a longo prazo, pois as manifestações de comprometimento podem ser tardias. Embora uma grande proporção de bebês expostos ao ZIKV sem microcefalia se desenvolva normalmente, 15,8%⁹ a 33%²⁶ terão desenvolvimento atípico.

Aspecto positivo destacado, por um estudo,⁸ é o fato de que crianças com menor comprometimento neurológico, que sofreram efeitos negativos da exposição ao vírus nos primeiros meses de vida podem ter desempenho normal em avaliações tardias. Duas crianças que tinham microcefalia ao nascimento atingiram o perímetro cefálico normal e desenvolvimento normal no segundo ano de vida. Por outro lado, três crianças, sem microcefalia, desenvolveram transtorno do espectro do autismo.⁸ Uma criança, com perímetro cefálico normal ao nascimento, desenvolveu microcefalia secundária e apresentou padrões anormais dos movimentos.⁹

Estudos apontam a associação entre o nascimento de bebês com microcefalia pelo ZIKV e más condições de vida, evidenciando que fatores socioeconômicos também atuaram na epidemia do ZIKV no Brasil e podem ter contribuído para maior distribuição de casos em áreas economicamente vulneráveis do Nordeste do país.^{37,38} Famílias de baixa renda e com maior aglomeração familiar têm maior chance de ter filho com a infecção congênita pelo ZIKV, por outro lado, a maior escolaridade materna parece ter um efeito protetor. Há também consistente relação entre o atraso no desenvolvimento da linguagem, motor e cognitivo, e indicadores socioeconômicos desfavoráveis.³⁹

O grave comprometimento motor das crianças com a SCZ certamente é um problema de saúde pública e maior atenção deve ser dada às famílias em situação de vulnerabilidade socioeconômica. Considerando que as desordens do neurodesenvolvimento são permanentes e tendem a se agravar à medida que o tempo passa, exigindo cuidado permanente, altos custos financeiros e sobrecarregando ainda mais as famílias.

Mesmo diante deste cenário desafiador destacam-se aspectos positivos. Os desafios estão impulsionando a pesquisa científica no Brasil, valorizando a competência e esforço dos pesquisadores brasileiros, estreitando relacionamentos e parcerias científicas internacionais, permitindo conquistas de direitos sociais e ampliando o conhecimento relacionado à avaliação e a atenção à saúde de pessoas com deficiências. Deve-se considerar também, a possibilidade de maior visibilidade e oportunidade para se ampliar estratégias de prevenção e reabilitação para pessoas que apresentam outras desordens do neurodesenvolvimento.

Como limitações relacionadas aos resultados desta revisão cita-se a heterogeneidade ao definir os critérios para composição das amostras, principalmente no que diz respeito às evidências da infecção congênita pelo ZIKV e definição de evidências da SCZ. Há poucas informações quanto aos resultados dos exames clínicos, laboratoriais e/ou de imagem; e risco de problemas nos registros de prontuários. O principal parâmetro para definição da SCZ em crianças com a infecção congênita pelo ZIKV foi a presença de microcefalia e/ou outras malformações cerebrais (dentre elas as calcificações intracranianas, ventriculomegalia e volume cerebral diminuído). Entretanto, sabe-se que a microcefalia pode não ser o melhor parâmetro para detectar crianças afetadas pela SCZ, isto porque ela pode não estar presente ao nascimento, pode não acompanhar outros achados cerebrais que evidenciam a SCZ, ou pode se instalar mais tarde.⁶ Portanto, falta padronização da terminologia e dos protocolos para o estabelecimento do diagnóstico da SCZ. Deve-se considerar também que os parâmetros para identificação de bebês com suspeita de microcefalia e protocolos para avaliação da SCZ foram sendo modificados pela Organização Mundial da Saúde.⁵

Há de se considerar também que mesmo que os instrumentos de triagem, classificação e avaliação do desenvolvimento tenham sido traduzidos, adaptados e validados para uso na população pesquisada, eles foram desenvolvidos e padronizados principalmente nos Estados Unidos e no Canadá, países em que a amostra normativa foi estabelecida. Uma revisão sistemática apontou validade limitada destes testes em culturas diferentes daquela em que a amostra normativa foi estabelecida.¹³ E ainda, há pouca ou nenhuma descrição sobre a *expertise* dos avaliadores para a aplicação dos instrumentos e sobre a padronização na avaliação e interpretação dos resultados.

Considerando o impacto da epidemia pelo ZIKV e repercussões dela no desenvolvimento das crianças acometidas pela SCZ e na vida das famílias, chama atenção o fato de não termos encontrado mais estudos com foco na avaliação do desenvolvimento motor da população acometida. Questiona-se se isto se deu pelo fato ter sido um evento epidemiológico com repercussões em uma área demográfica mais específica (América do Sul, Brasil).

Como considerações finais, crianças com a SCZ apresentam grave comprometimento das funções motoras, mesmo aos dois anos de vida, a maior parte das crianças conseguiu atingir apenas os níveis iniciais do desenvolvimento motor grosso. Houve alta prevalência de paralisia cerebral espástica bilateral, com maior proporção das crianças classificadas nos níveis IV e V do GMFCS, comprometimento de demais áreas funcionais como a visão, audição, linguagem, cognição, comportamento e interação social. Já as crianças expostas ao ZIKV, mas sem evidências da SCZ ao nascimento, estão em menor risco, 15,5% a 33% desenvolvem-se com atraso e/ou anormalidade do neurodesenvolvimento, com prejuízo principalmente nas funções da linguagem. Por fim, os resultados desta revisão evidenciaram que as crianças expostas ao ZIKV, com ou sem a SCZ, devem ter o seu desenvolvimento global monitorado com acompanhamento a longo prazo, pois algumas manifestações podem ser tardias.

As crianças devem ter o desenvolvimento neuropsicomotor avaliado ao longo dos anos, preferencialmente por testes padronizados, e aquelas com suspeita de atraso ou anormalidade no neurodesenvolvimento devem ser encaminhadas para intervenção precoce com equipe especializada. A abordagem deve ser multiprofissional e precoce englobando aspectos biopsicossociais, com estratégias de prevenção de novos casos e minimização de prejuízos. Destaca-se a importância de implementação dos critérios para a terminologia e diagnóstico precoce tanto da infecção congênita, quanto da SCZ, além de mais estudos com seguimento longitudinal e implementação das estratégias de intervenção com vistas à maior funcionalidade e participação social da população acometida. Necessidade também de inclusão da família nos programas de atenção social e de saúde, isto porque as demandas requeridas pelos seus filhos, acometidos pela SCZ, são amplas e duradouras.

Contribuição dos autores

Ribeiro MFM e Queiróz KBP participaram da concepção e delineamento do estudo, realizaram a busca, seleção e síntese dos artigos. Ribeiro MFM e Prudente COM contribuíram com a síntese dos dados e revisões finais do manuscrito. Os autores aprovaram a versão final do artigo e declaram não haver conflito de interesse.

Referências

- 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.
- 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.
- Araújo TVB, Rodrigues LC, Alencar Ximenes RA, Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, Melo APL, *et al*. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Diseases*. 2016; 16 (12): 1356-63.
- Brady OJ, Osgood-Zimmerman A, Kassebaum NJ, Ray SE, Araujo VEM, Nobrega AA, *et al*. The association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil 2015-2017: An observational analysis of over 4 million births. *PLoS Med*. 2019; 16 (3): e1002755.
- 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.
- Sanz Cortes M, Rivera AM, Yopez 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.
- Pessoa A, Linden VV, Yeargin-Allsopp M, Carvalho MD, Ribeiro E, Braun KV, *et al*. Motor abnormalities and epilepsy in infants and children with evidence of congenital Zika virus infection. *Pediatrics*. 2018; 141 (2): 167-79.
- Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Vasconcelos Z, Gabaglia CR, Damasceno L, *et al*. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nat Med*. 2019; 25 (8): 1213-7.
- Einspieler C, Utsch F, Brasil P, Panvequio Aizawa CY, Peyton C, Hyde Hasue R, *et al*. Association of Infants Exposed to Prenatal Zika Virus Infection With Their Clinical, Neurologic, and Developmental Status Evaluated via the General Movement Assessment Tool. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (1): e187235.
- Ministério da Saúde (BR). Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em 2020 até a SE 45. Brasília (DF): Ministério da Saúde 2020 Nov; 51 (47): 1-18. [acesso em 2020 dez 1]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_47.pdf

11. Melo A, Gama GL, Silva Júnior RA, Assunção PL, Tavares JS, Silva MB, *et al.* Motor function in children with congenital Zika syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020; 62 (2): 221-6.
12. Haywood KM, Getchell N. Desenvolvimento motor ao longo da vida. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
13. 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.
14. Galvão TF, Pansani, TSA, Harrad, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015; 24 (2): 335-42.
15. Apóstolo JLA. Síntese da evidência no contexto da translação da ciência. Coimbra, Portugal: Escola Superior de Enfermagem de Coimbra; 2017.
16. Almeida GM, Oliveira KHD, Monteiro JS, Medeiros MAT, Recine EGIG. Educational training of nutritionists in Public Health Nutrition: A systematic review. *Rev Nutr.* 2018; 31 (1): 97-117.
17. Carvalho A, Brites C, Mochida G, Ventura P, Fernandes A, Lage ML, *et al.* Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital zika. *Brain Dev.* 2019; 41 (7): 587-94.
18. Lima DLP, Correia MLGCD, Monteiro MG, Ferraz KM, Wiesiolek CC. Análise do desempenho funcional de lactentes com síndrome congênita do zika: estudo longitudinal. *Fisioter Pesq.* 2019; 26 (2): 145-50.
19. Avelino MOA, Ferraz PCS. Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com síndrome pós zika vírus: um estudo transversal. *Rev Pesq Fisioter.* 2018; 8 (2): 147-54.
20. Ferreira HNC, Schiariti V, Regalado ICR, Sousa KG, Pereira SA, Fechine C, *et al.* Functioning and Disability Profile of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Infection. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 May; 15 (6): 1107.
21. Alves LA, Paredes EC, Silva GC, Mello JG, GJ Alves. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: A case series study. *BMJ Open.* 2018; 8 (7): e021304.
22. Satterfield-Nash A, Kotzky K, Allen J, Bertolli J, Moore CA, Pereira IO, *et al.* Health and Development at Age 19-24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak - Brazil, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66 (49): 1347-51.
23. Botelho ACG, Neri LV, Silva MQF, Lima TT, Santos KG, Cunha RMA, *et al.* Presumed congenital infection by Zika virus: findings on psychomotor development - a case report. *Rev bras saúde matern infant.* 2016;16 (Supl. 1): 39-44.
24. Ventura PA, Lage M-LC, Carvalho AL, Fernandes AS, Taguchi TB, Nascimento-Carvalho CM. Early Gross Motor Development Among Brazilian Children with Microcephaly Born Right After Zika Virus Infection Outbreak. *J Dev Behav Pediatr.* 2020; 41 (2): 134-40.
25. Marques FJP, Teixeira MCS, Barra RR, Lima FM, Dias BLS, Pupe C, *et al.* Children Born With Congenital Zika Syndrome Display Atypical Gross Motor Development and a Higher Risk for Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* 2019; 34 (2): 81-5.
26. Mulkey SB, Arroyave-Wessel M, Peyton C, Bulas DI, Fourzali Y, Jiang J, *et al.* Neurodevelopmental Abnormalities in Children With In Utero Zika Virus Exposure Without Congenital Zika Syndrome. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (3): 269-76.
27. Lopes Moreira ME, Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Damasceno L, Pone M, *et al.* Neurodevelopment in Infants Exposed to Zika Virus In Utero. *N Engl J Med.* 2018; 379 (24): 2377-9.
28. Carvalho AL, Ventura P, Taguchi T, Brandi I, Brites C, Lucena R. Cerebral Palsy in Children With Congenital Zika Syndrome: A 2-Year Neurodevelopmental Follow-up. *J Child Neurol.* 2020; 35 (3): 202-7.
29. Carvalho AL, Brites C, Taguchi TB, Pinho SF, Campos G, Lucena R. Congenital Zika virus infection with normal neurodevelopmental outcome, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24 (11): 2128-30.
30. Faiçal AV, Oliveira JC, Oliveira JVV, Almeida BL, Agra IA, Alcantara LCJ, *et al.* Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. *BMJ paediatrics open.* 2019; 3 (1): e000486.
31. Wheeler AC, Ventura CV, Ridenour T, Toth D, Nobrega LL, Dantas LCSS, *et al.* Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil. *PLoS One.* 2018 Jul; 13 (7): e0201495.
32. França TLB, Medeiros WR, Souza NL, Longo E, Pereira SA, França TBO, *et al.* Growth and Development of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Syndrome in Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep; 15 (9): 1990.
33. Soares-Marangoni DA, Tedesco NM, Nascimento AL, Almeida PR, Santos Pereira CND. General movements and motor outcomes in two infants exposed to Zika virus: brief report. *Dev Neurorehabil.* 2019 Jan; 22 (1): 71-4.
34. Gerzson LR, Almeida CS, Silva JHD, Feitosa MMA, Oliveira LN, Schuler-Faccini L. Neurodevelopment of Nonmicrocephalic Children, After 18 Months of Life, Exposed Prenatally to Zika Virus. *J Child Neurol.* 2020; 35 (4): 278-82.

35. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, *et al.* Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017; 171 (9): 897-907.
36. Houwen S, Visser L, Van der Putten A, Vlaskamp C. The interrelationships between motor, cognitive, and language development in children with and without intellectual and developmental disabilities. *Res Dev Disabil.* 2016; 53-54: 19-31.
37. Souza WV, Albuquerque M, Vazquez E, Bezerra LCA, Mendes A, Lyra TM, *et al.* Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. *BMC Public Health.* 2018 Jan; 18 (1): 130.
38. Campos MC, Dombrowski JG, Phelan J, Marinho CRF, Hibberd M, Clark TG, *et al.* Zika might not be acting alone: Using an ecological study approach to investigate potential co-acting risk factors for an unusual pattern of microcephaly in Brazil. *PLoS One.* 2018 Aug; 13 (8): e0201452.
39. Power GM, Francis SC, Sanchez Clemente N, Vasconcelos Z, Brasil P, Nielsen-Saines K, *et al.* Examining the Association of Socioeconomic Position with Microcephaly and Delayed Childhood Neurodevelopment among Children with Prenatal Zika Virus Exposure. *Viruses.* 2020 Nov; 12 (11): 1342.

Recebido em 3 de Maio de 2021

Versão final apresentada em 10 de Maio de 2022

Aprovado em 2 de Setembro de 2022