

Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com síndrome pós-zika vírus: um estudo transversal

Analysis of neuropsychomotor development in children with congenital zika syndrome: cross-sectional study

Monique Ornellas de Almeida Avelino¹, Priscila Correia da Silva Ferraz²

¹Autora para correspondência. Faculdade Social da Bahia. Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-2334-9075. monique.ornellas@hotmail.com

²Faculdade de Tecnologias e Ciências e Faculdade Social da Bahia. Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0001-8695-6289. pris_correia@hotmail.com

RESUMO | INTRODUÇÃO: No Brasil, a epidemia ocasionada pelo Zika Vírus gerou aumento de casos de microcefalia, caracterizando que mulheres infectadas durante o período gestacional transmitiram o vírus ao feto. As consequências da infecção pelo vírus são caracterizadas como síndrome pós Zika, evidenciadas através da microcefalia associada, ou não, às alterações visuais, auditivas e osteomioarticulares, podendo ser reversíveis ou permanentes. **OBJETIVO:** Detectar atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças acometidas no período pré-natal pelo Zika Vírus através da infecção materna. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo observacional, de corte transversal e análise descritiva, com crianças que foram infectadas pelo Zika Vírus através da genitora durante período gestacional, pertencentes à Associação de Pais de Anjos da Bahia, sendo os participantes submetidos à avaliação com o teste de Denver II e seus responsáveis entrevistados por meio de um questionário semiestruturado. Estudo aprovado sob CAAE: 64655616.2.0000.5032. **RESULTADOS:** Foram avaliadas 8 crianças, 5(62,5%) do sexo feminino, com uma média de idade de 1,8±0,11 anos e perímetro cefálico de 29,5±1,5 centímetros. Houve predomínio de diagnóstico de Zika das gestantes no primeiro trimestre (37,5%). Das comorbidades associadas 7 (87,5%) alteração osteomioarticular, 5(62,5%) história prévia de convulsão. Disfunções: 5(62,5%) comprometimento visual e 1(12,5%) déficit auditivo. Dos aspectos avaliados pelo Denver II, o mais afetado foi o motor grosseiro. **CONCLUSÃO:** É possível constatar que crianças com síndrome pós-Zika apresentam atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor.

PALAVRAS-CHAVE: Zika vírus. Síndrome pós-zika. Desenvolvimento infantil.

ABSTRACT | INTRODUCTION: In Brazil, an epidemic caused by Zika Virus generated an increase in cases of microcephaly in live births, characterizing that women infected during the period of gestation transmitted the virus to the fetus. The consequences of virus infection are characterized as congenital Zika syndrome and can be evidenced through microcephaly associated with or not, to visual, auditory and osteomioarticular, may be reversible or permanent. **OBJECTIVE:** To detect delays in neuropsychomotor development in children affected in the prenatal period by Zika Virus through maternal infection. **MATERIALS AND METHODS:** Observational study, cross-sectional with descriptive analysis in children diagnosed with Zika Virus belonging to the Associação de Pais de Anjos da Bahia, the participants were submitted to the Denver II test and their responsible interviews through a semi-structured questionnaire. Study approved, CAAE: 64655616.2.0000.5032. **RESULTS:** Eight children were evaluated, 5 (62.5%) female, with a mean age of 1.8 ± 0.11 years and cephalic perimeter of 29.5±1.5 centimeters. There was a predominance of Zika's diagnosis of pregnant women in the first trimester (37.5%). Of the associated comorbidities, all children had microcephaly, 7(87.5%) osteomioarticular alterations, 5(62.5%) had previous convulsion. Disorders: 5(62.5%) impairment visual and 1(12.5%) had a hearing loss. Of the aspects evaluated by the Denver II, the most affected was the gross motor. **CONCLUSION:** It is possible to verify that children with congenital Zika syndrome present delays in neuropsychomotor development.

KEYWORDS: Zika vírus. Congenital Zika syndrome. Child development.

O Zika Vírus (ZIKV), gênero *Flavivirus* pertencente a família *Flaviviridae*, foi descoberto em 1947 no sangue de macacos febris em Uganda e posteriormente detectado no mosquito *Aedes Aegypti*, na década de 60, na Malásia. No Brasil, o primeiro caso de Zika Vírus associado ao mosquito foi registrado em maio de 2015 na região Nordeste, início de um surto epidemiológico¹. Com a epidemia no país, foi constatado aumento de casos de microcefalia em nativos, sendo sua relação com o Zika Vírus confirmada em novembro de 2015 através de exames laboratoriais específicos, caracterizando que mulheres infectadas durante o período gestacional podem transmitir o vírus ao feto^{1,2}. Foram confirmados 2.653 casos de microcefalia por infecção congênita, até abril 2017³.

Contudo, as consequências advindas ao ZIKV vão além da microcefalia, sendo confirmada correlação com modificações morfológicas do sistema nervoso central, calcificações intracranianas, dismorfia craniofacial, alteração oftalmológica, auditiva e osteomioarticulares, dificuldades na fala e deglutição e distúrbios comportamentais, caracterizando a síndrome congênita do Zika Vírus⁴⁻⁷. Essas disfunções interferem no curso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) definido como progresso no alcance de habilidades que engloba o desenvolvimento físico e cognitivo, maturação neurológica, interação social, aspecto comportamental e de linguagem, sendo acentuadas quando atreladas aos fatores de risco presentes no período pré, peri e pós-natal acarretando alterações reversíveis ou permanentes⁸.

Um dos recursos que permite rastrear o atraso do DNPM é o teste de Denver II. Em 2007, o teste foi adaptado para a população brasileira através de um estudo feito por Drachler, devido às características populacionais serem distintas ao país de origem⁹.

Deste modo, o objetivo do estudo foi detectar atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças acometidas pelo Zika Vírus no período pré-natal através da infecção materna.

Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal com análise descritiva, participaram da pesquisa crianças da Associação de Pais de Anjos da Bahia (APAB), que foram infectadas pelo ZIKV através da genitora durante período gestacional, com diagnóstico confirmado através de exames laboratoriais, clínicos ou físicos. Foram excluídas crianças cujos responsáveis não tinham convivência diária. A amostra foi não probabilística, do tipo de conveniência.

Os dados foram coletados após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por meio de entrevista semiestruturada, elaborada pelas autoras, com os responsáveis pelas crianças, composto por informações pessoais, gestacionais, sobre o parto e história atual da criança, além da aplicação do Teste de Triagem de Desenvolvimento de Denver II nas crianças.

O teste de Denver II permitiu avaliar o aspecto pessoal-social, motricidade fina, motricidade grosseira ou ampla e linguagem através da observação da criança durante as atividades e, por vezes, com informações obtidas pelos relatos dos responsáveis. Os dados foram classificados de acordo com a idade da criança e interpretados como: normal, quando a criança realiza a tarefa prevista por sua idade; suspeita, no momento em que ocorre falha ou recusa na execução em atividades realizadas por 75-90% das crianças com idade semelhante; atraso, quando considerado recusa ou não cumprimento da tarefa que já é desempenhada por coetâneos¹⁰.

Foi realizado um estudo piloto para calibração dos instrumentos da pesquisa em maio de 2017 e posteriormente, de Junho a Outubro de 2017, efetuado a captação de dados com os participantes elegíveis da pesquisa, mantendo-se inalterado os instrumentos de coleta após estudo preliminar. Ambos executados em uma instituição privada, em Salvador-Ba, em local reservado com o responsável, criança a ser avaliada e a pesquisadora.

A variável dependente numérica foi o resultado do Denver II. As variáveis independentes numéricas são idade, peso ao nascimento, idade gestacional e circunferência craniana e as variáveis independentes categóricas são pré-natal, consumo de drogas no período gestacional, complicações gestacionais, intercorrências durante/após parto, tratamentos atuais e comorbidades associadas das crianças. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência absoluta e relativa, e as numéricas, em média e desvio padrão. Os dados foram armazenados no software Microsoft Excel 2007 e analisados através do software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows (versão 22).

Foram respeitados os aspectos éticos, seguindo a Resolução n° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), tendo submetido o projeto ao Comitê de Ética da Faculdade de Tecnologia e Ciências da cidade de Salvador, Bahia, com parecer de núme-

ro 2.064.548 sob CAAE 64655616.2.0000.5032, aprovado em 15 de maio de 2017.

Resultados

Foram avaliadas 8 crianças, em sua maioria do sexo feminino (62,5%), com uma média de idade de $1,8 \pm 0,11$ anos apresentando perímetro cefálico médio de $29,5 \pm 1,5$ centímetros e nascidos com peso médio de $2,876 \pm 0,58$ gramas. O tratamento medicamentoso e o fisioterapêutico demonstraram ser os mais utilizados, correspondendo ambos a 5 crianças da amostra (62,5%). Das comorbidades associadas à patologia de base, 5 com história de convulsão (62,5%), 7 (87,5%) alteração osteomioarticular; disfunções: 5 (62,5%) comprometimento visual e 1 (12,5%) déficit auditivo, Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas das crianças com síndrome pós Zika Vírus pertencentes à Associação de Pais de Anjos da Bahia.

	<i>f</i>	<i>f_i</i> (%)	MD ± DP
Sexo			
Feminino	5	(62,5)	
Masculino	3	(37,5)	
Idade_(anos)			1,8 ± 0,11
Circunferência craniana_(cm)			29,5 ± 1,5
Peso ao nascimento_(g)			2,876 ± 0,58
Tratamentos atuais			
Medicamentoso	5	(62,5)	
Fisioterapia	5	(62,5)	
Natação	4	(50)	
Fonoaudiologia	3	(37,5)	
Terapia Ocupacional	2	(25)	
Hidroterapia	1	(12,5)	
Comorbidades associadas			
Microcefalia	8	(100)	
Osteomioarticular	7	(87,5)	
Visual	5	(62,5)	
História de convulsão	5	(62,5)	
Auditiva	1	(12,5)	

Legenda: *f* - frequência absoluta; *f_i* - frequência relativa; MD- média; DP- desvio padrão; cm- centímetros; g-gramas.

Sobre os aspectos gestacionais, exibidos na Tabela 2, a idade gestacional média foi de $39,6 \pm 1,9$ semanas, todas as genitoras realizaram pré-natal completo, apenas uma relatou consumo de drogas durante gestação representando 12,5% da amostra e houve predomínio de diagnóstico de Zika Vírus das gestantes no primeiro trimestre caracterizando 37,5% da população. Em relação às complicações, nenhuma das genitoras relataram intercorrências durante o período gestacional e/ou no parto.

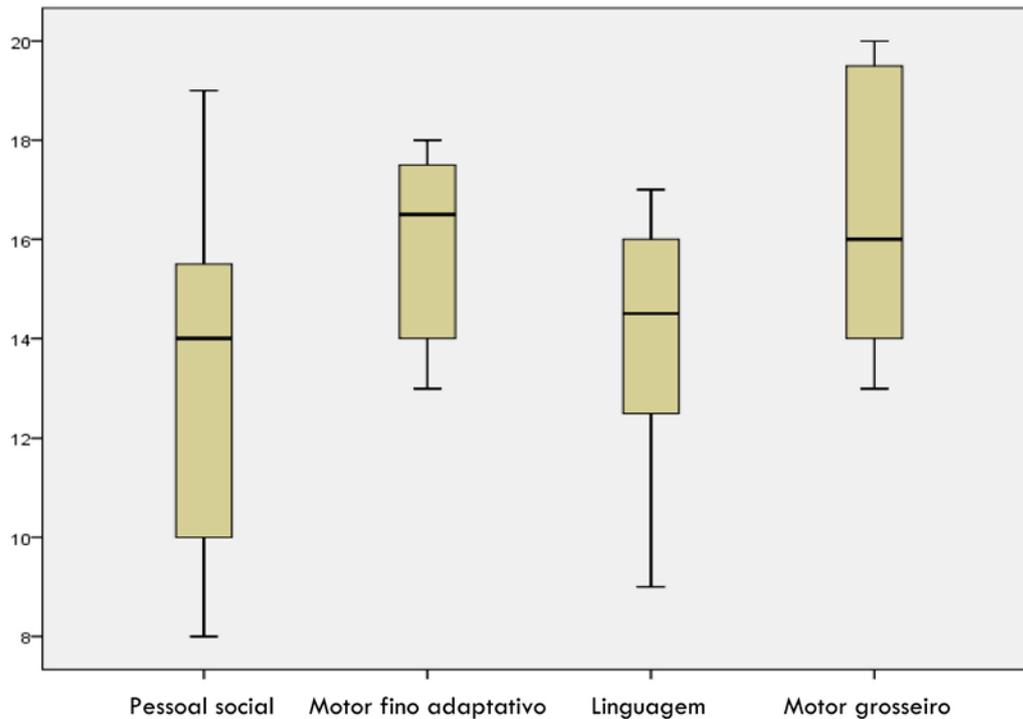
Tabela 2. Caracterização dos aspectos gestacionais das 8 responsáveis pelas crianças com microcefalia decorrente do Zika Vírus da Associação de Pais de Anjos da Bahia (APAB), Salvador-Ba.

	<i>f</i>	<i>f_i</i> (%)	MD ± DP
Idade gestacional no parto (semanas)			39,6 ± 1,9
Pré-natal			
Completo	8	(100)	
Consumo de drogas durante gestação			
Sim	1	(12,5)	
Não	7	(87,5)	
Período gestacional de contágio pelo Zika Vírus			
1º trimestre	3	(37,5)	
2º trimestre	2	(25)	
3º trimestre	1	(12,5)	
Não relatado /assintomático	2	(25)	
Complicações gestacionais			
Não	8	(100)	
Intercorrências durante/após parto			
Não	8	(100)	

Legenda: *f* - frequência absoluta; *f_i* - frequência relativa; MD- média; DP- desvio padrão.

A Figura 1, apresenta as repercussões no desenvolvimento neuropsicomotor, as crianças foram classificadas com atraso nos aspectos abordados através da avaliação pelo teste de Denver II. No quesito pessoal-social apresentou mediana de 14 meses, com variação entre 8 a 19 meses com intervalo interquartil (ITQ) de 4,25 meses. Em relação ao domínio linguagem, houve mediana de 14,5 meses com amplitude de 9 a 17 e intervalo interquartil de 2,75, refletidos em meses. Os elementos do teste, motor adaptativo fino e grosseiro obteve mediana de 16,5 meses variando de 14 a 18 com ITQ de 3,25 e 16,5 meses com amplitude de 13 a 19,25 meses apresentando ITQ de 4,75 meses, respectivamente. Após análise nota-se que o âmbito que exibiu preponderância no atraso do desenvolvimento, foi o aspecto motor grosseiro, seguido do motor fino adaptativo, tendo impacto menos expressivo no critério linguagem e pessoal-social.

Figura 1. Repercussões no desenvolvimento neuropsicomotor de 8 crianças expostas ao Zika Vírus durante período gestacional através da escala de Denver II.



Discussão

Com base nos dados apresentados, verificou-se que crianças com síndrome pós-Zika apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), bem como comprometimentos que caracterizam a síndrome congênita do ZIKV, estes possivelmente impactam na qualidade de vida e na dependência funcional.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria, condições específicas estão relacionadas ao alto risco para comprometimento no desenvolvimento infantil, entre elas a prematuridade, asfixia perinatal, distúrbios neurológicos, pequeno para à idade gestacional e/ou baixo peso ao nascer (BPN), redução de perímetro cefálico e infecções congênicas¹¹.

Ventura et al.¹² descrevem a prevalência do sexo feminino (60%), conforme estudo atual com 62% da amostra. Em contrapartida, Petribu et al.¹³ apresentam maioria da amostra do sexo masculino (59%) e Vargas e colaboradores¹⁴ expõem dados homogêneos da população. Sendo assim, não foi possível observar um padrão do sexo em crianças infectadas pelo Zika vírus, apesar dos embriões masculinos denotarem-se mais propensos às malformações congênicas por diferença genética cromossômica causada pelo gene recessivo¹⁵.

Flor et al.¹⁶ descrevem a média de idade em $8,9 \pm 2,13$ meses, diferindo dos dados da pesquisa apresentada com $1,8 \pm 0,11$ anos. Contudo, as idades tendem a ser semelhantes nas crianças com síndrome pós-zika vírus, devido ao período da epidemia no Brasil, com início no ano de 2015² e o anúncio de fim da emergência nacional pelo Ministério da Saúde³, com declínio de 95% de casos registrados, aconteceu em 2017, caracterizando a média de idade das crianças avaliadas no presente estudo. Atrela-se esta queda as campanhas para erradicação do mosquito *Aedes Aegypti* realizadas pelo Governo Federal com ajuda da população através de medidas preventivas³.

O resultado sobre peso ao nascer foi descrito por Alvino et al.¹⁷ exprimido em 2.371 ± 508 gramas (g), caracterizando como baixo peso ao nascer por meio dos padrões adotados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) classificando o neonato com peso < 2.500 g diferindo do estudo atual, enquadrando a amostra em peso insuficiente ao nascer (PIN) que corresponde aos valores de 2.500 a 2.999g¹⁸. Contudo, informação do estudo de Linden et al.¹⁹ difere do proposto, em que as crianças participantes apresentaram peso adequado ao nascer.

O BPN representa um quesito importante sobre a morbidade e mortalidade infantil com influencia direta no processo de desenvolvimento¹¹.

O perímetro cefálico é um preditor da gravidade da microcefalia, tendo por recomendação da OMS, a padronização realizada pelo Ministério da Saúde para casos de microcefalia, os meninos terão medidas iguais ou inferiores a 31,9 centímetros e as meninas iguais ou inferiores a 31,5 centímetros, sendo ideal a mensuração após as primeiras 24 horas ou até a primeira semana de nascimento²⁰. Foi também estabelecido pontos de corte, classificando microcefalia grave com resposta inferior a -3 desvios-padrão²⁰. Com isso Abreu et al.¹¹ e Vargas et al.¹⁴ demonstraram resultados que corroboram com o presente estudo, obtendo perímetro cefálico médio (cm) de $27,8 \pm 2,2$ e $29 (23-33)$, respectivamente.

Considerando que a microcefalia é apenas um dos acometimentos da síndrome pós Zika Vírus, outros comprometimentos associadas à má formação cefálica são evidenciados. Entre eles, as alterações osteomioarticulares em neonatos, sendo a mais frequente a artrogripose¹⁷, tendo como características a hipertonia muscular e rigidez articular em membros, presenciada nas crianças deste estudo. As alterações oftalmológicas foram descritas por Freitas et al.⁵, tendo 10 de 29 crianças (34,5%) anormalidades oculares e Leal et al.⁶ (2016) relatou déficits auditivos sendo confirmada em 7 de 70 crianças (10%) havendo semelhança com os resultados do presente estudo.

Um dos quesitos avaliados como fator de risco está o período de infecção pelo ZIKV, os três primeiros meses gestacionais são mais suscetível à infecção, por corresponder ao estágio germinativo e embrionário que representam a fase de concepção e posteriormente implantação e início do desenvolvimento do feto com a formação de estruturas internas, respectivamente¹⁵. Conforme exposto neste estudo, demais autores descrevem prevalência durante o primeiro trimestre gestacional com 88,89%¹¹ e 86,36%¹⁶ da amostra.

Autores relatam que as mulheres participantes da pesquisa realizaram pré-natal, sendo que 9 (50%) tiveram 6 ou mais consultas, diferindo do estudo

atual¹¹. A assistência pré-natal apresenta-se como um fator primordial para identificação de fatores de risco gestacionais e patologias fetais, como a microcefalia. Apesar da condição clínica do feto não ser modificada, o acompanhamento gestacional propicia conhecimento para a gestante e seus familiares dos possíveis acometimentos e limitações futuras à criança permitindo a busca de tratamentos adequados²¹.

Com o uso da escala de Denver II, Flor et al.¹⁶ mostraram resultados equivalentes, 22 (100%) lactentes apresentaram ADNPM nos critérios avaliados. Foi representada repercussão de impacto superior nos domínios de motor grosseiro ($7,50 \pm 15,35$) e pessoal-social ($7,12 \pm 12,68$), na atual pesquisa foi encontrado maior acometimento no domínio motor grosseiro, seguido do motor fino adaptativo. Com isso, pode haver repercussão negativa na execução das transferências e maior dependência funcional e, futuramente, no período escolar, quando é requerida, principalmente, destreza motora para desempenho de atividades^{16,22}.

Supõe-se que a diferença dos dados encontrados esteja relacionada à média de idade, tendo em vista que o presente estudo possui crianças com idade próximas aos 2 anos, sendo mais suscetíveis à influência do ambiente externo com maiores possibilidades de interação pessoal²³.

Brunoni et al.²⁴ ressalta importância do acompanhamento por uma equipe multiprofissional no conhecimento das consequências da infecção pelo Zika Vírus, além de sugerir intervenções principalmente nos três primeiros anos de vida devido ao sazonalidade do desenvolvimento do sistema nervoso central que podem ser potencializados nesse período com abordagens que fomentem a maturação neurológica para o desenvolvimento de marcos infantis²¹.

O estudo permite caracterização da população contribuindo para elaboração de planos terapêuticos mais direcionados, com condutas que propiciem a prevenção e redução de limitações físicas e funcionais. Entretanto, faz-se necessária avaliação do desenvolvimento com uma amostra mais abrangente para ampliação do conhecimento acerca das consequências dessa síndrome e seus impactos nas crianças acometidas.

Conclusão

As crianças expostas ao Zika Vírus no período pré-natal apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, com menor desempenho no aspecto motor grosseiro, seguido do motor fino adaptativo. Contudo, os elementos linguagem e pessoal-social apresentaram resultados menos expressivos.

As alterações no desenvolvimento infantil devido à síndrome congênita do Zika Vírus estiveram atreladas às comorbidades características da patologia base, entre elas à microcefalia, histórico convulsivos e comprometimentos visuais, auditivos e osteomioarticulares.

Contribuições dos autores

Avelino MOA e Ferraz PCS participaram da concepção e desenho da pesquisa, obtenção e análise dos dados, interpretação dos resultados, e redação do artigo científico.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc).

Referências bibliográficas

- Oliveira CS, Vasconcelos PFC. Microcephaly and Zika vírus. *J Pediatr*. 2016;92(2):103-105. doi: [10.1016/j.jped.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.02.003)
- Carvalho NS, Carvalho BF, Fugaça CA, Dóris B, Biscaia ESB. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and brazilian data. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(3):282-289. doi: [10.1016/j.bjid.2016.02.006](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.02.006)
- Ministério da Saúde. Ministério da Saúde declara fim da Emergência Nacional para Zika e microcefalia [Internet]. 2017 [acesso em 2017 nov. 08]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/722-svs-noticias/28348-ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika-e-microcefalia>
- Erickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MAW, van der Linden V, Silva PFS. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cad Saúde Pública*. 2016;32(7):1-3. doi: [10.1590/0102-311X00047716](https://doi.org/10.1590/0102-311X00047716)
- Freitas BP, Dias JRO, Prazeres J, Sacramento GA, Icksang A, Maia M et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(5):529-535. doi: [10.1001/jamaophthalmol.2016.0267](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0267)
- Leal MC, Muniz LF, Ferreira TSA, Santos CM, Almeida LC, van der Linden V et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection – Brazil, November 2015 – May 2016. *MMRV*. 2016;65(34):917-919. doi: [10.15585/mmwr.mm6534e3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6534e3)
- Organização Pan-Americana da Saúde. OPAS/OMS atualiza caracterização da síndrome congênita do zika [Internet]. 2016 [acesso em 2017 nov. 8]. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5181:opas-oms-atualiza-caracterizacao-da-sindrome-congenita-do-zika&Itemid=820
- Ministério da Saúde. Diretrizes de Estimulação Precoce: Crianças de zero a 3 anos com Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor Decorrente de Microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- Brito CML, Vieira GO, Costa MCO, Oliveira NF. Desenvolvimento neuropsicomotor: o teste de Denver na triagem dos atrasos cognitivos e neuromotores de pré-escolares. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(7):1403-1414. doi: [10.1590/S0102-311X2011000700015](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000700015)
- Rezende MA, Costa PS, Pontes PB. Triagem de Desenvolvimento Neuropsicomotor em Instituições de Educação Infantil Segundo o Teste de Denver II. *Esc Anna Nery R Enferm*. 2005;9(3):348-55. doi: [10.1590/S1414-81452005000300003](https://doi.org/10.1590/S1414-81452005000300003)
- Abreu TT, Novais MCM, Guimarães ICB. Crianças com microcefalia associada a infecção pelo vírus Zika: Características clínicas e epidemiológicas num hospital terciário. *Rev Ciênc Méd Biol*. 2016;15(3):426-433. doi: [10.9771/cmbio.v15i3.18347](https://doi.org/10.9771/cmbio.v15i3.18347)
- Ventura CV, Maia M, Ventura BV, van der Linden V, Araújo EB, Ramos RC et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(1):1-3. doi: [10.5935/0004-2749.20160002](https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160002)
- Petribu NCL, Aragao MFV, van der Linden V, Parizek P, Jungmann P, Araújo L et al. Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. *BMJ* 2017;359:j4188. doi: [10.1136/bmj.j4188](https://doi.org/10.1136/bmj.j4188)

14. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(4):691-700. doi: [10.5123/S1679-49742016000400003](https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000400003)
15. Bee H, Boyd D. O princípio da vida e A criança Física. In: *A criança em desenvolvimento*. Porto Alegre: Artmed; 2011. p 54-77.
16. Flor CJDRV, Gurreiro CF, Anjos JLM. Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia associado ao Zika Vírus. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*. 2017;7(3):313-318. doi: [10.17267/2238-2704rpf.v7i3.1386](https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v7i3.1386)
17. Alvino ACMI, Mello LRM, Oliveira JAMM. Association of arthrogyrosis in neonates with microcephaly due to Zika virus-a case serie. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2016;16(supl 1):S89-S94. doi: [10.1590/1806-9304201600s100007](https://doi.org/10.1590/1806-9304201600s100007)
18. Rossi CE, Vasconcelos FAG. Peso ao nascer e obesidade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(2):246-58. doi: [10.1590/S1415-790X2010000200007](https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000200007)
19. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HVDL, Filho ELR et al. Description of 13 Infants Born During October 2015 - January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(47):1343-1348. doi: [10.15585/mmwr.mm6547e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6547e2)
20. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
21. Ministério da Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
22. Souza SC, Leone C, Takano AO, Moratelli HB. Desenvolvimento de pré-escolares na educação infantil em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(8):1917-1926. doi: [10.1590/S0102-311X2008000800020](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008000800020)
23. Rezende MA, Beteli VC, Santos JLF. Avaliação das habilidades de linguagem e pessoal-sociais pelo Teste de Denver II em instituições de educação infantil. *Acta Paul Enferm*. 2005;18(1):56-63. doi: [10.1590/S0103-21002005000100008](https://doi.org/10.1590/S0103-21002005000100008)
24. Brunoni D, Blascovi-Assis SM, Osório AAC, Seabra AG, Amato CAH, Teixeira MCTV et al. Microcefalia e outras manifestações relacionadas ao vírus Zika: impacto nas crianças, nas famílias e nas equipes de saúde. *Cien Saude Colet*. 2016;21(10):3297-3302. doi: [10.1590/1413-812320152110.16832016](https://doi.org/10.1590/1413-812320152110.16832016)