



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

MAYARA PATRÍCIA BAPTISTA CORREIA

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS DA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA
VÍRUS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

BELÉM-PA

2024

MAYARA PATRÍCIA BAPTISTA CORREIA

**Complicações Neurológicas da Síndrome Congênita do Zika
Vírus: Uma revisão Sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará
como requisito básico para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador (a):

Isabel Cristina Neves de Souza

BELÉM-PA

2024

RESUMO

Uma nova doença exantemática febril, cujas manifestações não preenchem os critérios clínicos de outras doenças exantemáticas clássicas como o sarampo, a rubéola, escarlatina, varicela, exantema súbito, foi documentada em algumas cidades do Nordeste brasileiro. Inicialmente o zika vírus apresentou-se como uma infecção autolimitada, sendo assintomática em 80% dos casos. Simultaneamente foi observado, um aumento exponencial e inesperado de casos microcefalia no Nordeste, sendo Pernambuco o epicentro. Em Novembro de 2015, foi confirmada a relação causal entre a ocorrência de microcefalia e a Infecção pelo Zika Vírus, levando o Brasil a declarar uma emergência em saúde pública nacional. Sendo neurotóxico, o ZIKV tem como alvo células progenitoras neurais, inibindo o seu desenvolvimento, provocando danos no SNC.

Objetivo: identificar as alterações neurológicas e achados da neuroimagem que permitem conhecer o amplo espectro que é a SCZ e o seu impacto no desenvolvimento neuropsicomotor. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, utilizando-se das plataformas Google Scholar, SCIELO e BVS, sendo incluso títulos publicados no período de 2015 a 2023. Aplicados os critérios de elegibilidade e feita a análise, foram incluídos 19 artigos. **Resultado e Discussão:** Além da microcefalia congênita, uma série de outras manifestações neurológicas e deficiências funcionais secundárias às lesões no SNC foram descritas na denominada SCZV. Os principais achados neurológicos altamente sugestivos foram: calcificações corticais-subcorticais, malformações corticais, ventriculomegalia, lisencefalia, mielinização tardia, hipoplasia do tronco cerebral e cerebelo. Sendo as mais prevalentes, calcificações cerebrais e ventriculomegalia, respectivamente. As calcificações foram subcorticais com padrão puntiforme, distinguindo a infecção pelo Zika vírus das outras infecções congênicas. Essas alterações acabam comprometendo as principais funções cerebrais, traduzindo-se em atraso no desenvolvimento da linguagem e motora, processamento sensorial anormal e distúrbios oftalmológicos e ortopédicos. **Conclusão:** Cenários como este reforçam a necessidade de investir-se em políticas públicas que promovam a saúde, pois é de extrema importância a identificação das alterações, a intervenção precoce, o monitoramento e assistência contínua desses pacientes, promovendo um tratamento adequado individualizado, de modo a minimizar os impactos da repercussão da doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida para esses pacientes. **Descritores:** “Complicações neurológicas”, “Alterações neurológicas”, “Achados de imagem”, “Desenvolvimento neuropsicomotor” AND “Síndrome Congênita Zika Virus”.

ABSTRACT

A new febrile exanthematic disease, whose manifestations did not meet the clinical criteria of other classic exanthematic diseases such as measles, rubella, scarlet fever, chickenpox, and roseola, was documented in some cities in the Northeast of Brazil. Initially, the Zika Virus presented as a self-limiting infection, being asymptomatic in 80% of cases. Simultaneously, an exponential and unexpected increase in microcephaly cases was observed in the Northeast, with Pernambuco being the epicenter. In November 2015, the causal relationship between the occurrence of microcephaly and Zika Virus infection was confirmed, leading Brazil to declare a national public health emergency. Being neurotropic, ZIKV targets neural progenitor cells, inhibiting their development and causing damage to the CNS. **Objective:** To identify neurological alterations and neuroimaging findings that reveal the broad spectrum of CZS and its impact on neuropsychomotor development. A systematic literature review was conducted using Google Scholar, SCIELO, and BVS platforms, including titles published from 2015 to 2023. After applying eligibility criteria and performing the analysis, 19 articles were included. **Results and Discussion:** Besides congenital microcephaly, a series of other neurological manifestations and functional deficiencies secondary to CNS lesions have been described in the so-called Zika Virus Congenital Syndrome (ZVCS). The main highly suggestive neurological findings were: cortical-subcortical calcifications, cortical malformations, ventriculomegaly, lissencephaly, delayed myelination, hypoplasia of the brainstem and cerebellum. The most prevalent were cerebral calcifications and ventriculomegaly, respectively. The calcifications were subcortical with a punctate pattern, distinguishing Zika Virus infection from other congenital infections. These alterations compromise the main brain functions, resulting in delays in language and motor development, abnormal sensory processing, ophthalmological and orthopedic disorders. **Conclusion:** Scenarios like this reinforce the need to invest in public health policies, such as identifying changes, early intervention, continuous monitoring and assistance for these patients, promoting adequate individualized treatment, to minimize the impacts of the repercussions of the disease, providing a better quality of life for these patients.

Keywords: "Neurological Complications", "Neurological Alterations", "Imaging Findings", "Neuropsychomotor Development" AND "Zika Virus Congenital Syndrome".

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AC	Atrofia Corioretiniana
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
MP	Moteamento pigmentar
MR	Mapeamento de retina
NO	Nervo Óptico
PEATE	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
PEATE-FE	Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico Frequência Específica
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase da transcrição reversa
RM	Ressonância Magnética
SCZ	Síndrome Congênita do Zika Vírus
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
TORCHS	Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes e Sífilis
ZIKV	Zika Vírus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: A Propagação do Zika Vírus no mundo.....	10
Figura 2: Dispersão de casos Zika Vírus pelo Brasil	11
Figura 3: Distribuição dos nascidos vivos confirmados com síndrome congênita associada à infecção pelo Zika Vírus por município de residência	13
Figura 4: Ilustração comparando o tamanho normal da cabeça do bebê, com o tamanho presente na microcefalia e microcefalia grave	14
Figura 5: Fluxograma dos resultados encontrados na presente revisão sistemática	19
Figura 6: TC de Crânio Sem Contraste	26
Figura 7: Microcefalia, malformação cortical e calcificação cerebral	27
Figura 8: TC sem contraste mostrando hipoplasia cerebral	28
Figura 9: Reconstrução tridimensional de TC de crânio	29
Figura 10: Imagem em formato de “gaveta”	30
Figura 11: Padrão giral	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
2. REFERENCIAL TEÓRICO	10
3. OBJETIVOS	17
4. METODOLOGIA	18
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSSÃO	24
6.1. ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS E ACHADOS DE IMAGEM	24
6.2. ALTERAÇÕES VISUAIS	32
6.3. ALTERAÇÕES AUDITIVAS	34
6.4. DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR	36
6.5. OS DESAFIOS ENFRENTADOS PELO CUIDADOR	40
7. CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

No segundo semestre de 2014, em algumas cidades do Nordeste brasileiro foi registrado um surto de uma nova doença exantemática febril de etiologia desconhecida, cujo quadro clínico não contemplava os critérios clássicos de doenças exantemáticas como sarampo, rubéola, escarlatina ou exantema súbito. As manifestações clínicas mais encontradas foram: febre baixa ou ausência de febre, exantema maculopapular crânio-caudal pruriginoso, conjuntivite não purulenta, cefaleia, artralgia, astenia, mialgia, edema de membros, com duração de 4 a 7 dias, de intensidade variável, incluindo quadros neurológicos e malformações congênitas (COSTA, M.A., 2019).

O Zika Vírus (ZIKV) é um arbovírus composto de RNA da família Flaviviridae do gênero Flavivírus, cuja transmissão no Brasil é feita pela picada do mosquito *Aedes aegypti*. Entretanto, outras espécies de *Aedes* já foram confirmadas como transmissoras em diferentes regiões do mundo (BRASIL, 2016).

O primeiro caso confirmado da infecção pelo Zika Vírus no Brasil foi em Maio de 2015, por testes de RT-PCR em amostras provenientes da Bahia e Rio Grande do Norte. Em pouco tempo, casos similares foram descritos e a infecção confirmada em outros estados e regiões do país (COSTA, M.A., 2019).

O Brasil foi o país mais afetado da América Latina pela infecção do ZIKV, causando um grande impacto na saúde pública do país, apresentando concomitantemente casos da Síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalite, encefalomielite disseminada aguda e uma inesperada epidemia de recém-nascidos com microcefalia e outros danos neurológicos (ALBUQUERQUE, M. et al., 2018).

De todas as manifestações congênitas associadas a infecção pelo ZIKV, a de maior impacto foi a microcefalia, bem documentada tanto no Brasil como na Polinésia Francesa, derivados da linhagem asiática do vírus.

Em relação à patogênese da microcefalia pela infecção do ZIKV, presume-se que inicialmente ocorre uma inflamação da placenta, danificando a barreira placentária, induzindo à placentite crônica, facilitando a infecção fetal. Em seguida, acontece a disseminação para o cérebro fetal, onde infecta as células progenitoras neuronais, reduzindo o crescimento e a viabilidade, resultando numa inibição da proliferação e diferenciação celular e, posteriormente, a apoptose neuronal, e conseqüentemente lesão

do SNC. É ainda posto que o processo inflamatório placentário pode atuar concomitantemente com a infecção cerebral pelo ZIKV na gênese das malformações cerebrais (RIBEIRO, B.N.F. et al., 2017).

Este cenário ocasionou uma comoção social e mobilização da comunidade acadêmica, levando o Ministério da Saúde a decretar emergência de saúde pública nacional, seguida pela declaração de emergência de saúde pública de interesse internacional pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em Fevereiro de 2016, favorecendo as iniciativas de investigação e controle da doença (ALBUQUERQUE, M. et al., 2018).

Deste modo, é imprescindível uma revisão da literatura, incorporando evidências descritas desde o início da epidemia do Zika Vírus no Brasil em 2015, até os dias atuais. Proporcionando um melhor entendimento da Síndrome Congênita do Zika Vírus, avaliando os padrões de manifestações neurológicas associadas, que impactam gravemente o desenvolvimento neuropsicomotor do indivíduo, com o intuito de realizar as investigações necessárias, identificando precocemente as alterações, promovendo deste modo uma intervenção terapêutica precoce e adequada, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em macacos *Rhesus* em 1947 e assim denominado em alusão à floresta Zika localizada em Uganda. A primeira infecção humana documentada ocorreu em 1954, na Nigéria. Aos poucos, o vírus alastrou-se pela Ásia ocasionando pequenos surtos, limitados portanto, naquele momento, a poucos casos na África e Ásia. Em 2007, surtos de maiores dimensões foram identificado em YAP, na região da Micronésia, sendo pela primeira vez evidenciado casos fora da Ásia e da África. Nos anos de 2013 e 2014, foram observados surtos desta infecção nas ilhas do Pacífico (ilha de Cook, Ilha de Páscoa e Nova Caledônia). Neste período, ocorreu uma grande epidemia na Polinésia Francesa, onde foram relatados pela primeira vez, casos com manifestações neurológicas graves relacionados à infecção pelo ZIKV, como a Síndrome de Guillain Barré (SGB), ausente em surtos anteriores (CARVALHO, L.M.A., 2021; COSTA, M.A., 2019).

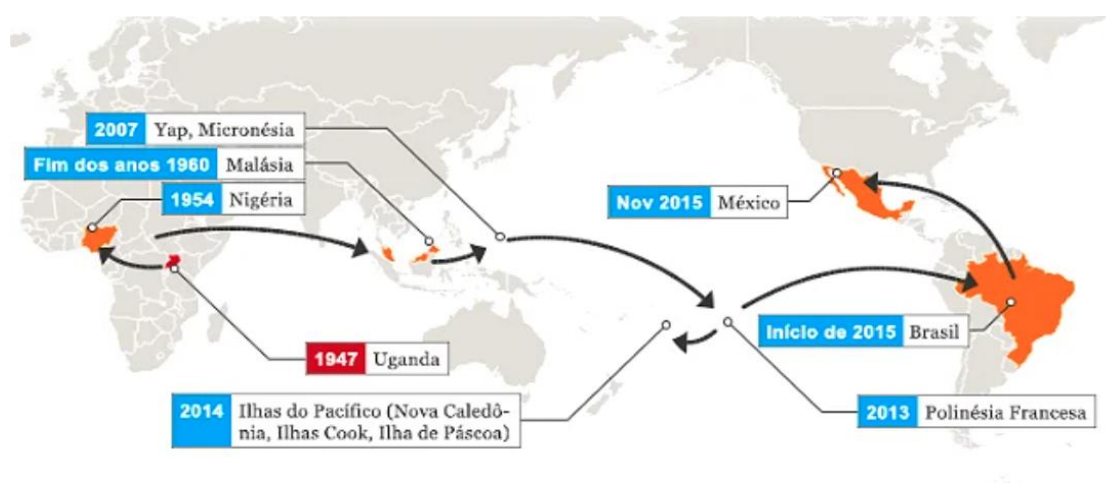


Figura 1: A Propagação do Zika Vírus no mundo. Fonte: Derek G, Kohl, A. Journal of General Virology, 2016

O ZIKV disseminou-se rapidamente pelo Brasil e por mais de 50 outros países e territórios no continente americano, sendo as condições locais propícias para a sua propagação, tais como: condições climáticas, baixas condições socioeconômicas, abundância de mosquitos vetores, suscetibilidade da população à infecção. Em suma, a interação de condicionantes sociais, ambientais, sanitários e climáticos, podem facilitar a

exposição humana a patologias transmitidas por vetores (COSTA, M.A., 2019; RIBEIRO, B.N.F. et al., 2017).

O diagnóstico definitivo da infecção pelo Zika Vírus demanda confirmação laboratorial, visto que o quadro clínico, o padrão radiológico e bioquímico, não são patognomônicos da infecção, podendo ser confundidas com outras arboviroses. O método reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) isolando o RNA em amostras de sangue de pacientes infectados, é o padrão-ouro do diagnóstico laboratorial. Diagnósticos embasados em testes imunológicos pela determinação de IgM e IgG séricos são questionáveis e limitados, devido à reação cruzada com outros flavivírus (PINHEIRO, L.C., 2018; BRAZ, M., GUIMARÃES, N., 2018).

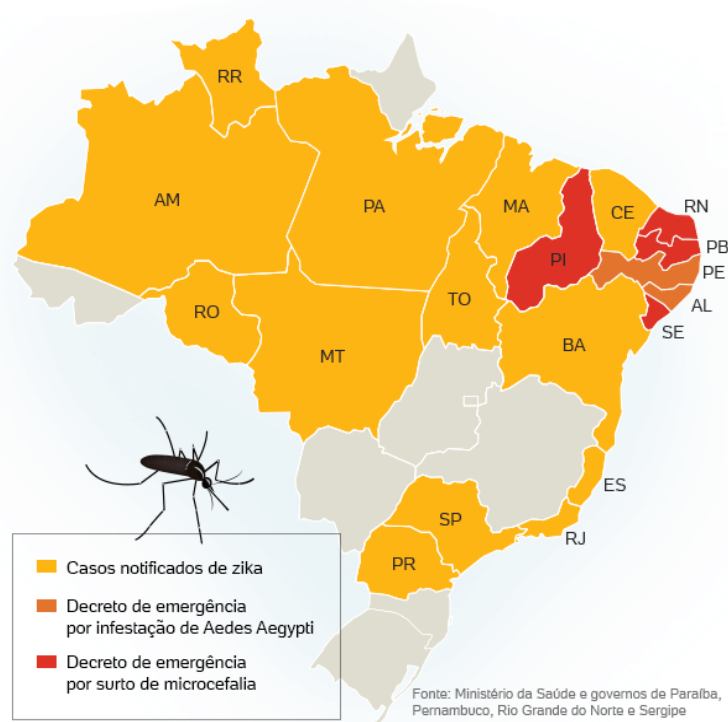


Figura 2: Dispersão de casos zika vírus pelo Brasil. Fonte: Madeiro, Carlos adaptado Ministério da Saúde, 2015

Em outubro de 2015, observou-se um aumento expressivo da incidência de microcefalia neonatal, comparado à média histórica predecessora. A apresentação clínica dos bebês nascidos com microcefalia era compatível com infecção congênita. Deste modo, foram afastadas os agentes infecciosos mais frequentemente associadas às anomalias congênitas no Brasil como: toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus e herpes simples, denominados de TORCHS, tal como causas genéticas e ambientais. Uma vez que, a grande maioria das mães, manifestaram sintomas compatíveis com a infecção

do ZIKV no decorrer dos primeiros meses da gestação, assim como os recém-nascidos foram identificados com alterações radiográficas ímpares, suscitou-se a possibilidade de transmissão vertical (BRAZ, M., GUIMARÃES, N., 2018; FERREIRA, J.P. et al., 2022; GARCIA, L.P., 2018).

Prosseguindo com as investigações, foi identificado na Paraíba por PCR-RT, RNA do ZIKV em amostras de líquido amniótico, proveniente de duas gestantes cujos fetos apresentavam alterações cerebrais. Essas gestantes relataram manifestações clínicas compatíveis com a infecção pelo vírus durante os primeiros trimestre de gestação, no qual foi constatado pela ultrassonografia fetal evidências de calcificações cerebrais, digenesia do corpo caloso, acometimento de ambos os olhos por catarata e calcificações inter-oculares, ocorrendo a confirmação da microcefalia no terceiro trimestre (SOARES, A. et al., 2019; BRAZ, M., GUIMARÃES, N., 2018; COSTA, M.A., 2019).

Colaborando com a teoria, foi detectado por pesquisadores do Instituto Evandro Chagas, o RNA e a proteína viral do ZIKV em amostras de sangue, encéfalo e tecidos fetais oriundos do Ceará, que apresentavam microcefalia e outras malformações congênitas, evidenciando a correlação entre a infecção materna e a microcefalia em recém-nascidos (CARVALHO, S., 2020; SOARES, A. et al., 2019; BRAZ, M., GUIMARÃES, N., 2018).

Em Novembro de 2015, o Ministério da Saúde do Brasil foi pioneiro em confirmar a relação causal entre o ZIKV e a ocorrência do surto de microcefalia, com base na correlação espaço-temporal e nas características clínico-epidemiológicas e identificação do vírus em amostras de sangue, tecidos e órgãos de fetos e recém-nascidos com malformações (GARCIA, L.P., 2018).

Embora o impacto maior do vírus tenha sido no Nordeste, nos estados de Bahia, Pernambuco e Rio Grande do Norte. O epicentro da epidemia foi Pernambuco, por ter apresentado um grande número de casos, quando comparado aos outros estados aonde o surto ocorreu no mesmo período (ALBUQUERQUE, M. et al., 2018).

A SCZ é definida por um conjunto de anomalias congênitas, estruturais e funcionais, com repercussões no crescimento e desenvolvimento dos embriões ou fetos expostos ao vírus durante a gestação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Para monitorar a ocorrência de casos de SCZ e qualificar a assistência às crianças afetadas, foi estabelecida a vigilância epidemiológica da SCZ, a partir de notificações de casos suspeitos e confirmados da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

O maior número de casos confirmados foi durante o período de ESPIN (2015 e 2017). Entre os anos de 2015 e 2022, foram notificados ao Ministério da Saúde 21.196 casos suspeitos de SCZ, dos quais 3.732 (17,6%) foram confirmados para alguma infecção congênita. Do total de casos confirmados, 1.857 (49,8%) foram classificados como casos de SCZ. Os anos de 2015 e 2016 tiveram a maior concentração de crianças com confirmação de SCZ, com 1047 e 630 casos, respectivamente. Nos anos subsequentes, os casos confirmados apresentaram uma redução gradativa ao longo dos anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

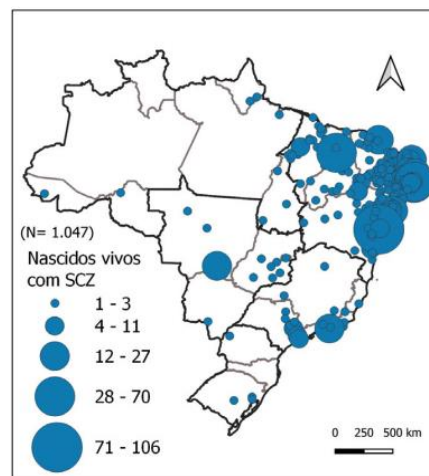


Figura 3: Distribuição dos nascidos vivos confirmados com síndrome congênita associada à infecção pelo Zika Vírus por município de residência. Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, 2023

O ZIKV tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e causar teratogênese, por ser extremamente neurotrópico, apresenta predileção por células do tecido nervoso, atacando células progenitoras neurais e, em menor intensidade, células neurais em todas as fases de maturidade. Considerando que, toda e qualquer perturbação no processo de proliferação, auto-renovação, diferenciação, migração e maturação das células progenitoras neurais, resulta em uma série de distúrbios do desenvolvimento neurológico, alterando a estrutura e/ou função do órgão. O cérebro como alvo manifesta alterações no tamanho e/ou na formação, cuja redução do tamanho evidenciada macroscopicamente pela redução do perímetro cefálico, condição denominada como microcefalia (COSTA, M. A., 2019; BRASIL, 2016; RODRIGUEZ, A. S., 2019; BRAZ, M., GUIMARÃES, N., 2018).

Descrita como malformação congênita marcada pelo subdesenvolvimento cerebral, a microcefalia é definida pela medida do perímetro cefálico inferior a 2 desvios-padrões abaixo da média. Onde o indivíduo analisado (RN) é comparado com população de mesma idade gestacional e sexo. Entretanto, medidas abaixo de 3 desvio-padrões são consideradas microcefalia grave, tendo em conta o sexo e a idade gestacional. A microcefalia tem etiologia complexa, podendo ser estabelecida por diversas condições, compreendendo fatores genéticos e infecciosos, bem como a exposição a álcool, drogas e outras substâncias tóxicas encontradas no meio ambiente (RIBEIRO, B.N.F et al., 2017).



Figura 4: Ilustração comparando o tamanho normal da cabeça do bebê, com o tamanho presente na microcefalia e microcefalia grave. Fonte: CDC, 2016

As causas que cursam com a microcefalia, são capazes de acometer tanto o desenvolvimento cerebral isoladamente, como ocasionar dimorfismo facial, alterações esqueléticas e/ou comprometimento visceral, concomitante. Relatos na literatura correlacionam o período em que ocorreu a infecção pelo ZIKV com a gravidade do quadro neurológico, na medida em que, o primeiro trimestre de gestação corresponde ao período de desenvolvimento fetal, em que ocorre maior susceptibilidade para a ocorrência de anomalias congênitas do sistema nervoso, visto que, as infecções virais pré-natais como pelo ZIKV, interferem em inúmeros processos do desenvolvimento do SNC como migração neuronal, organização cortical e mielinização, estando altamente associado à apoptose e desregulação do ciclo celular, determinando complicações que vão do óbito fetal até comprometimento funcional e estrutural neurológico (BRASIL, 2016; RODRIGUEZ, A. S., 2019; BRAZ, M., GUIMARÃES, N., 2018; FERREIRA, J. P. et al., 2022).

A microcefalia pode ser classificada em primária e secundária. A primária por variante monogênica, de herança autossômica recessiva, que promove desequilíbrio nos processos proliferativos e apoptóticos de células neuronais e gliais. Em outra perspectiva, a microcefalia secundária pode ser congênita ou pós-natal, tendo como causas associadas: infecções durante a gestação, hipotireoidismo materno, insuficiência placentária, deficiências nutricionais, exposição à radiação, diabetes gestacional não controlado, insuficiência renal crônica, anemia crônica e intoxicação por cobre, o consumo de álcool e outras drogas. Outros desfechos negativos neonatais podem ser observados, como alterações visuais e auditivas, em casos de microcefalia por Síndrome Congênita do Zika Vírus (COSTA, M.A., 2019; NASCIMENTO, J., 2019).

Embora não esteja presente ao nascimento, vale ressaltar que a ausência de microcefalia não exclui o diagnóstico da Síndrome Congênita do Zika Vírus, uma vez que crianças com perímetro cefálico normal, podem apresentar no exame de imagem alterações como polimicrogíria assimétrica preferencialmente no lobo frontal, calcificação na junção corticomedular da substância branca, ventriculomegalia leve e mielinização retardada, assim como outras sintomatologias fortemente sugestivas que evidenciem a síndrome. Houve também relatos de crianças com circunferência cefálica normal e que evoluíram com microcefalia pós-natal, mostrando a complexidade que é o espectro da síndrome (HAMANAKA, T., 2020; CAMPOS, D.M.O. et al., 2021; LOPES, AKKLS et al., 2021).

Embora não sejam patognomônicas, algumas características são altamente sugestivas, tais como: microcefalia grave com colapso do crânio, consistente com sequência de ruptura cerebral fetal; córtex cerebral com calcificações subcorticais; cicatriz macular e manchas retiniais pigmentares focais; contraturas congênitas (artrogripes); hipertonia grave e sintomas de envolvimento do sistema extrapiramidal (CARVALHO, L.M.A., 2021).

Os achados imaginológicos da SCZ revelam calcificações intracranianas difusas, puntiformes predominantes na junção córtico-subcortical, mas também presentes em tronco, núcleos da base e região periventricular, ventriculomegalias, atrofia cortical, hipoplasia cerebral, digenesia do corpo caloso e hipodensidade anormal da substância branca (SANTOS, A.L. et al., 2021; CARVALHO, L.M.A., 2021).

Os achados no eletroencefalograma mostram anormalidades de domínio não epileptiforme inespecíficas, como diversas anormalidades epileptiformes (focais,

multifocal ou generalizada, podendo progredir para o padrão hipsarrítmico) (CARVALHO, L.M.A., 2021).

Posteriormente, outras alterações neurológicas congênitas foram descritas, sendo as mais frequentes a epilepsia, paralisia cerebral, deficiência intelectual, além de distúrbios auditivos, visuais, comportamentais e disfagia (SANTOS, J.S.V., GOMES, S.S., 2019; SANTOS, A.L. et al., 2021).

O conjunto de alterações estruturais e funcionais causadas pela infecção congênita do zika vírus, influenciam diretamente e negativamente no desenvolvimento neuropsicomotor do indivíduo. Definido como um processo multidimensional que engloba aspectos físicos, cognitivos e de linguagem, maturação neurológica, habilidades motoras, desenvolvimento sócio-emocional e comportamental, o desenvolvimento neuropsicomotor tem como finalidade, desenvolver habilidades e a percepção do indivíduo, tornando-o capaz de responder às suas necessidades e às necessidades do meio (SANTOS, J.S.V., GOMES, S.S., 2019).

As crianças com SCZ apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, resultando numa evolução desfavorável na aquisição e desempenho de habilidades motoras básicas e complexas (SANTOS, J.S.V., GOMES, S.S., 2019).

Não dispondo de tratamento específico para a condição, as crianças afetadas dependem do acesso contínuo e longitudinal aos tratamentos ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A reabilitação é focada no grau de comprometimento do paciente, procurando amenizar os impactos das manifestações motoras, neurológicas e respiratórias presentes na SCZ. É desempenhado por uma equipe multidisciplinar formada pela fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudióloga e no tratamento clínico médico especializado, buscando melhoria na qualidade de vida do paciente. Ademais, casos de recém-nascidos assintomáticos, contudo relatando histórico de exposição materna ao ZIKV durante a gestação, devem ser realizados os exames de ultrassonografia transfontanela, tomografia computadorizada e fundoscopia, pois a ausência de microcefalia ao nascimento não descarta alterações neurológicas que possam prejudicar o desenvolvimento desses pacientes (SANTOS, J.S.V., GOMES, S.S., 2019).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral:

- Descrever as complicações neurológicas da Síndrome Congênita do Zika Vírus, através de uma revisão sistemática da literatura do surto ocorrido no Brasil, no período de 2015 a 2017.

3.2. Objetivo Específico:

- Conhecer as manifestações neurológicas associadas à SCZ.
- Identificar os achados de imagem que cursam com a síndrome.
- Relatar as alterações oftalmológicas e da percepção auditiva.
- Descrever as alterações no desenvolvimento neuropsicomotor dos indivíduos acometidos.

4. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, sendo o levantamento bibliográfico realizado nas seguintes bases de dados: Google Scholar, SCIELO e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

Para a identificação de publicações referentes à temática, utilizou-se os seguintes descritores: “Complicações neurológicas”, “Alterações neurológicas”, “Achados de imagem”, “Desenvolvimento neuropsicomotor”, “Síndrome Congênita Zika Vírus”, combinados pelo operador booleano “AND”.

A inclusão de artigos deu-se pelos seguintes critérios: publicações com texto completo disponível na base de dados, no período de 2015 a 2023 e que tivessem como palavras-chave os descritores selecionados.

Paralelamente, seriam excluídos artigos não disponíveis na íntegra ou disponíveis apenas os resumos; artigos com títulos não correspondentes à temática ou que não possuíssem nenhuma das palavras-chave; estudos experimentais realizados em animais; microcefalia de causa multifatorial e artigos duplicados.

Após a consulta nas bases de dados, foram selecionados artigos com base nos títulos e lido todos os resumos apresentados. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram eleitos artigos para a análise onde foi realizado uma leitura minuciosa dos materiais, buscando incluir artigos adequados à temática que pudessem agregar substancialmente com a composição do estudo.

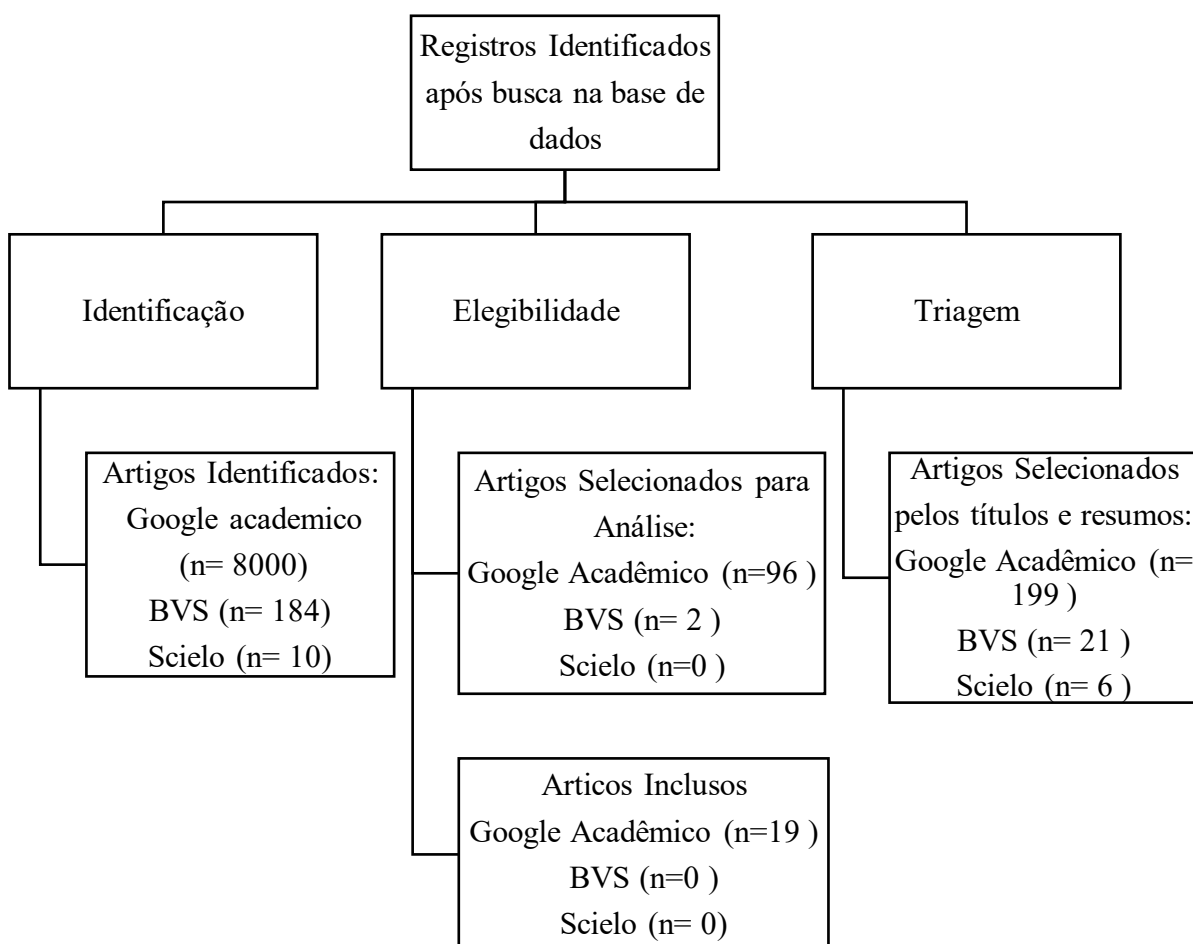
Quadro 1 – Quadro de Síntese da Busca

	Google Acadêmico	BVS	SciELO	Total
Chave 1 - Complicações neurológicas AND Síndrome Congênita Zika Vírus	1460	80	1	1541
Chave 2 - Alterações neurológicas AND Síndrome Congênita Zika Vírus	3600	7	5	3612
Chave 3 - Achados de imagem AND Síndrome Congênita Zika Vírus	1340	86	2	1428

Chave 4 - Desenvolvimento neuropsicomotor AND Síndrome Congênita Zika Vírus	1600	11	2	1613
Total	8000	184	10	8194

Fonte: Formulado pelo autor

Figura 5- Fluxograma dos resultados encontrados na presente revisão sistemática:



Fonte: Formulado pelo autor

1. RESULTADOS

A pesquisa nas base de dados identificou um total de 8.194 publicações. Dentre as quais 226 foram selecionadas pelo título e resumo. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram eleitos para a análise 96 títulos e, entre eles, 19 foram incluídos na discussão.

A maioria dos estudos selecionados utilizaram abordagens descritivas e transversais, com amostras que variaram de 2 a 216 crianças apresentando Síndrome Congênita do Zika Vírus.

O Local de estudo predominante foi a região do Nordeste do Brasil.

Quadro 2 – Quadro com resultado da síntese dos estudos inclusos

Autor	Ano de Publicação do Estudo	Título	Delineamento	Amostra
Aragão et al	2016	Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study	Retrospectivo	23 crianças
Almeida, TM	2018	Características das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo zika vírus	coorte transversal	91 crianças

Britto, JAA	2022	Avaliação do neurodesenvolvimento de crianças com e sem exposição intrauterina ao vírus zika assintomáticas ao nascimento	transversal coorte prospectiva	143 crianças
Campos, DMO, et al	2021	Avanços sobre o zika vírus pós-pandemia: uma revisão de literatura	Revisão literatura	-
Carvalho, LMA	2021	Lactentes expostos ao zika virus durante a gestação: estudo longitudinal no rio de janeiro, brasil	Prospectivo	216 lactentes
Chagas, ACS	2017	Perfil das crianças com síndrome congênita do zika vírus atendidas no centro de reabilitação do imip: aspectos clínicos e do desempenho motor	descritivo transversal	38 crianças
Ferreira, MDO	2019	Desencadeamento e progressão de perda auditiva na síndrome congênita do vírus zika: relatos de casos	Relato de caso	2 crianças
Junior, APP Feron, S	2018	Aedes aegypti precursor do zika virus e a intervenção da fisioterapia na microcefalia: revisão sistemática	revisão sistemática	-
Junqueira, CCS	2019	Estimulação do desenvolvimento neuropsicomotor de	descritiva- exploratória	15 pessoas

		crianças com síndrome congênita do zika vírus		
Magalhães, CES et al	2023	Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas ao zika vírus durante a gestação	revisão da literatura	-
Martins, IDS	2019	Os benefícios da estimulação precoce em crianças com microcefalia decorrente da exposição ao vírus da zika	revisão da literatura	-
Morelli, NA	2020	Avaliação da função visual de crianças com síndrome congênita do vírus zika	descritivo e transversal	63 crianças
Nardelli, ER	2022	Alterações as síndrome congênita do zika vírus vistas pela ressonância magnética	revisão de literatura	-
Pessoa, NAR	2020	Avaliação das imagens da ressonância magnética em crianças com perda auditiva neurossensorial congênita por zika vírus	Transversal	36 crianças
Petribu, NCL	2017	Achados frequentes na tomogra a computadorizada do crânio em neonatos com síndrome congênita pelo vírus zika confirmada	descritivo, retrospectivo e prospectivo	16 crianças
Pinheiro, LCB	2018	A história natural da epidemia por vírus zika em uma comunidade		141 crianças

		brasileira: anomalias congênitas em recém-nascidos		
Ribeiro, BNF et al	2017	Síndrome congênita pelo vírus zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento?	revisão de literatura	-
Rodriguez, ASR	2019	Achados clínicos, de neuroimagem e videoencefalograma ea relação com a funcionalidade de crianças com síndrome congênita pelo vírus zika	Transversal	48 crianças
Santos, AL	2021	Achados imaginológicos de ressonância magnética em crianças com microcefalia por vírus zika congênito: revisão de literatura	revisão de literatura	-
Torres, AS	2019	Alterações oftalmológicas, neurológicas, auditivas e articulares em pacientes pediátricos com infecção presumida intraútero pelo vírus da zika	observacional, transversal retrospectivo	96 crianças

Fonte: Formulado pelo autor

2. DISCUSSÃO

Buscando uma forma de melhor organizar e expor o conteúdo analisado, os resultados obtidos foram segmentados em cinco tópicos: alterações neurológicas e achados de imagem; alterações visuais; alterações auditivas; desenvolvimento neuropsicomotor e, por fim, os desafios enfrentados pelo cuidador; para um melhor entendimento do conteúdo.

2.1. Alterações Neurológicas e Achados de Imagem

A microcefalia apresenta-se como o principal achado associado à Síndrome Congênita do Zika Vírus, mesmo considerando-se um achado inespecífico, na medida em que está presente em outras infecções congênicas. Alguns achados característicos e fortemente sugestivos da SCZ que a distingue, tais como: microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado, calcificações na junção cortical-subcortical, cicatriz macular e manchas retinianas pigmentares focais, contraturas congênicas e hipertonia precoce marcada e sintomas de envolvimento extrapiramidal (NARDELLI, E. R., et al., 2022).

Neste cenário, a assistência pré-natal torna-se um elemento primordial para identificação de fatores de risco gestacionais e patologias fetais. Neste período, a ultrassonografia obstétrica é o exame de escolha, estando indicada para a monitorização do crescimento e desenvolvimento fetal, permitindo analisar a anatomia fetal, quantificar o líquido amniótico e investigar prováveis alterações e malformações congênicas. Ainda que as condições clínicas do feto não sejam modificáveis, o acompanhamento gestacional proporciona um entendimento e preparação da gestante e seus familiares dos comprometimentos e possíveis limitações decorrentes da patologia, preparando a equipe médica para possíveis necessidades assistenciais que esse bebê possa necessitar ao nascer (NARDELLI, E.R., et al., 2022).

Os exames de imagem são indicados para os pacientes que apresentam microcefalia pré e pós-natal, bem como os que não apresentam microcefalia, porém possuem histórico materno de infecção pelo ZIKV na gestação, visto que, a ausência de microcefalia não descarta a possibilidade de anormalidades do SNC sugestivos da SCZ. O exame de imagem tem como objetivo avaliar a estrutura do cérebro, identificando possíveis alterações neurológicas ocasionadas pelo vírus, que irão repercutir no desenvolvimento neuropsicomotor desse indivíduo, permitindo a realização de um tratamento mais adequado, proporcionando uma estimulação precoce, resultando em um

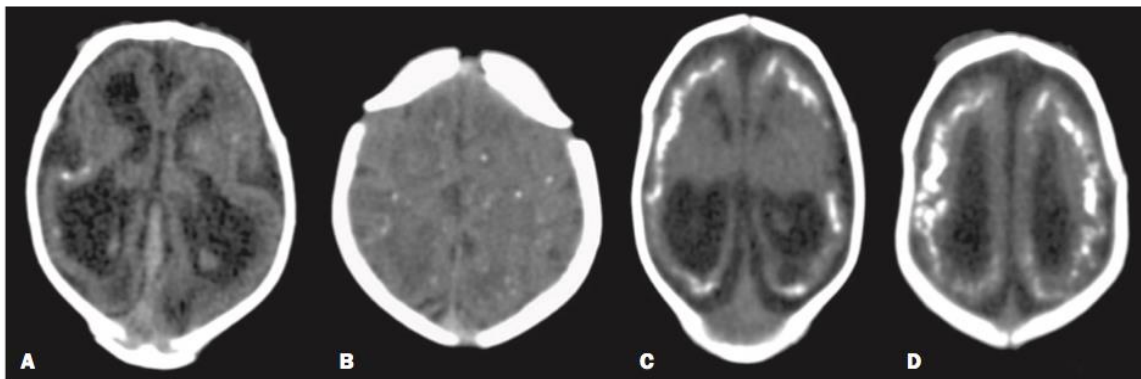
prognóstico melhor no desenvolvimento motor e cognitivo dos pacientes afetados (CAMPOS, D.M.O. et al., 2021).

A confirmação diagnóstica da SCZ dá-se pela realização de exames de imagem como a ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética. A ultrassonografia é o principal exame de imagem utilizado para o rastreamento da Síndrome Congênita do Zika Vírus, por ser amplamente disponível e de baixo custo, tendo grande relevância no diagnóstico precoce de infecções congênitas que afetam o sistema nervoso, detalhando a magnitude dos danos, proporcionando uma melhor abordagem para as necessidades do paciente, sejam elas de natureza intervencionista, conservador ou multidisciplinar. Além de serem de grande utilidade no seguimento da doença. Entretanto, perante achados suspeitos, a ressonância magnética estaria indicada pelo alto poder preditivo e precisão diagnóstica, uma vez que, permite com maior eficiência a visualização de tecidos moles do cérebro fetal, promovendo uma melhor diferenciação dos tecidos e, conseqüentemente, um melhor retrato das estruturas, não sofrendo interferências do índice de massa corporal materno, oligodrâmio e do posicionamento desfavorável do feto. Tornando-se um grande recurso tanto para o período gestacional como para o período neonatal. Contudo, geralmente menos utilizada devido à baixa disponibilidade e custo elevado (NARDELLI, E.R., et al., 2022).

No âmbito de investigação de alterações neurológicas no período pós-natal, a Ultrassonografia transfontanela (US-TF), é considerada a primeira opção como exame de imagem, pois é amplamente disponível comparado aos outros exames de imagem. A tomografia computadorizada envolve alta carga de radiação e a sua realização exige o uso de sedação (NARDELLI, E.R. et al., 2022). A RM por sua vez, apesar de apresentar um custo muito elevado, baixa disponibilidade e necessidade de sedação, possui alta sensibilidade e especificidade, permitindo observar várias alterações, devendo ser usada como exame complementar à ultrassonografia perante achados sugestivos.

O estudo elaborado por Petribu e colaboradores (2017), descreveu achados na tomografia computadorizada de crânio de casos confirmados de infecção pelo ZIKV associados à microcefalia congênita e, constataram que, 81,2% dos recém-nascidos da amostra mostraram redução volumétrica do parênquima encefálico dos quais, pela análise qualitativa, 61,6% foram classificados como grave, 23% como moderado e 15,4% como leve. Nos mesmos pacientes foi evidenciado, a presença de algum tipo de malformação do desenvolvimento cortical, sendo as calcificações do sistema nervoso central encontradas em todos os pacientes da amostra, entre os quais, 56,2% apresentou padrão

puntiforme e 47,3% padrão grosseiro. Referente à localização, todos apresentaram calcificação na junção cortico-subcortical percebidas principalmente no lobo frontal (100%) e lobos parietais (68,7%), sendo observado com menor frequência na região occipital (50%) e lobos temporais (43,7%). Na amostra, também foi evidenciada calcificações no tálamo correspondendo a 25% dos casos, em gânglios da base em 12,5% dos casos e 12,5% identificadas em tronco cerebral. No estudo também foi descrito ventriculomegalia como um achado frequente, estando presente em 93,7% dos recém-nascidos, disso 66,7% de caráter supratentorial e 33,3% global. A colpocefalia correspondeu a um achado comum, ocorrendo em 62,5% dos pacientes, correlacionado com a aparência paralela dos ventrículos laterais (50%).



Imagens de TC de crânio sem contraste. Padrões de calcificação na junção corticossubcortical: puntiformes (A,B) e grosseiras (C,D). Sinais de redução volumétrica encefálica associados a malformação do desenvolvimento cortical e ventriculomegalia (A,C,D) e colpocefalia (A,C).

Figura 6 - TC de Crânio Sem Contraste. Fonte: Petribu, NCL, 2017.

Esses achados corroboram com as descritas em Aragão et al. (2016) em que, das vinte e duas crianças submetidas à TC, todas apresentaram calcificações na junção entre a substância branca cortical e subcortical, 95% apresentavam malformações do desenvolvimento cortical, 91% apresentavam diminuição do volume cerebral, 86% apresentavam ventriculomegalia e 50% apresentavam hipoplasia do cerebelo ou tronco cerebral. Das oito crianças submetidas à ressonância magnética, todas demonstraram calcificações na junção entre a substância branca cortical e subcortical, malformações do desenvolvimento cortical ocorrendo predominantemente nos lobos frontais e ventriculomegalia. Sete das oito (88%) crianças foram identificadas com cisterna magna aumentada, sete (88%) mielinização retardada e seis (75%) uma diminuição moderada a grave no volume cerebral, simplificação do padrão girial e anormalidades do corpo caloso

(38 % hipogênese e 38% hipoplasia), sendo que, as malformações eram simétricas em 75% dos casos.

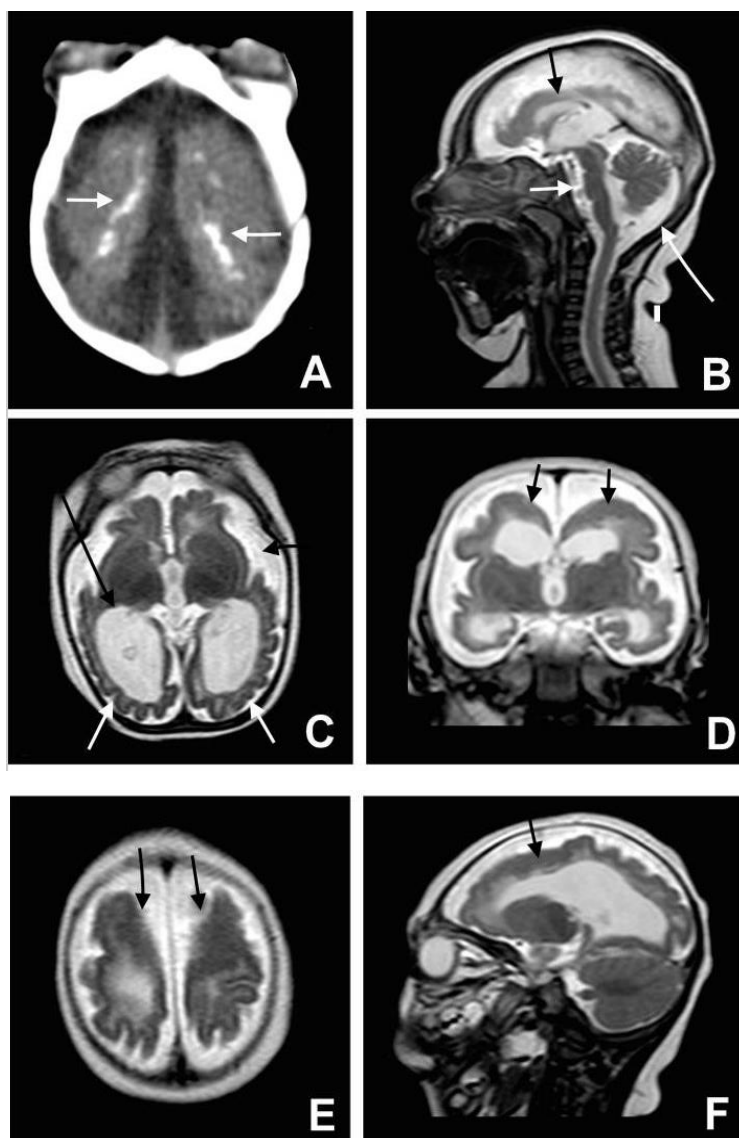


Figura 7 - Microcefalia, malformação cortical e calcificação cerebral. Fonte: Aragão et al., 2016.

Demonstrando: Na imagem (A): pequenas calcificações distróficas na junção cortical e subcortical (setas brancas) e redução perceptível da espessura do parênquima cerebral. A imagem sagital em T2 (B) evidencia hipogênese do corpo caloso (seta preta), cisterna magna alargada (seta branca longa) e hipoplasia da ponte (seta branca). Na imagem axial em T2 (C) mostra padrão girial simplificado (setas brancas), ventriculomegalia (seta preta longa), fissura de Sylvius descontroladamente aberta, bem como alargamento do espaço subaracnóideo (seta preta). Imagem coronal (D) mostra paucigiria nos lobos frontais (setas pretas). Nas imagens axial e sagital ponderadas em T2 (E e F) observa-se a espessura cortical bilateral no lobo frontal paucigiro (setas pretas) (Aragão et al., 2016).

A Hipoplasia cerebelar também esteve presente em Petribu et al. (2017) em 18,7% dos pacientes. Segundo Ribeiro et al. (2017), a hipoplasia, disgenesia e agenesia do corpo caloso estavam presentes em 75% a 94% das amostras analisadas, estando diretamente relacionados a danos no parênquima.

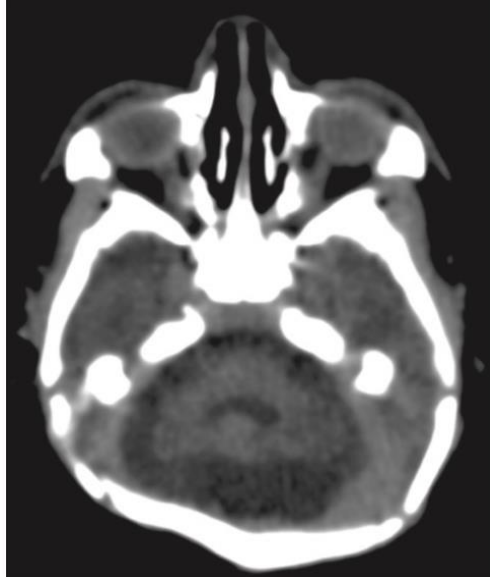


Figura 8 - TC sem contraste mostrando hipoplasia cerebral. Fonte: Petribu, NCL, 2017.

Ossos occipital proeminente foi uma das características encontradas no estudo de Petribu e colaboradores (2017), sendo identificadas em 56,2% dos recém-nascidos. Está relacionada com a *fetal brain disruption sequence* definido por: microcefalia grave, suturas cavalgadas, rugas no couro cabeludo e grave comprometimento neurológico, resultando em danos cerebrais intrauterinos. No trabalho, dois recém-nascidos foram identificados com encefalomalácia periventricular.

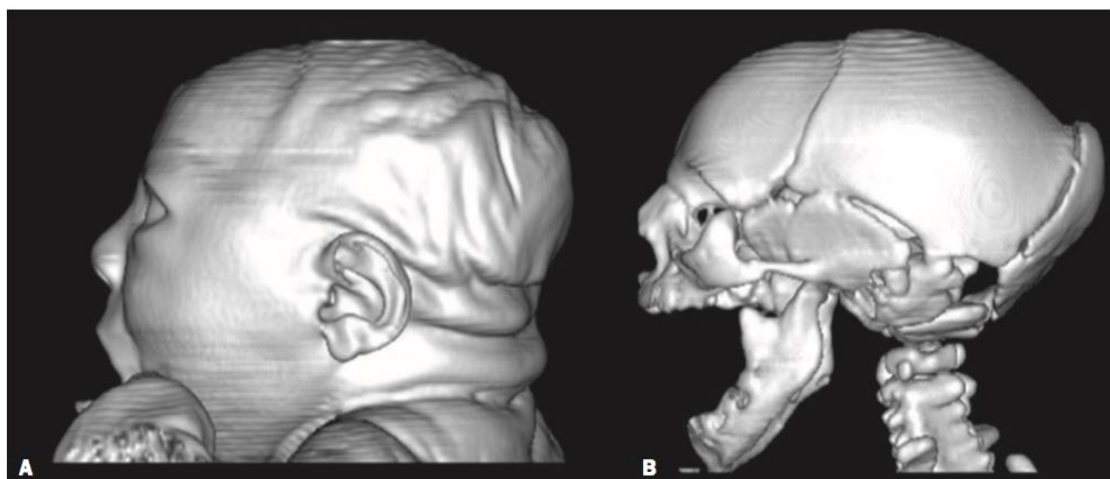


Figura 3. Reconstrução tridimensional de TC de crânio. **A:** Microcefalia severa com dobras do couro cabeludo. **B:** Osso occipital proeminente e suturas sobrepostas.

Figura 9 - Reconstrução tridimensional de TC de crânio. Fonte: Petribu, NCL, 2017

Reafirmando os resultados obtidos, Ribeiro e colaboradores (2017) expuseram que as calcificações foram achados comum, ocorrendo em 88% a 100% dos pacientes, localizados na transição córtico-subcortical. Ventriculomegalia ocorreu em 94% a 100% das amostras, com características simétricas, apresentando um aspecto moderadas/acentuadas. Foi constatado que estaria diretamente associado com a redução volumétrica cerebral, podendo apresentar um perímetro cefálico normal ou aumentado.

Ribeiro e colaboradores (2017) também descreve que, a microcefalia causada pela SCZ expressa um caráter singular comparada às outras infecções congênicas, uma vez que, apresenta calota craniana colapsada, com suturas invertidas e ossos predominantes na região occipital, formando uma imagem “em gaveta”. Observaram que tal imagem estaria ligada à continuação do crescimento da pele e do crânio, mesmo com a redução do tamanho do cérebro ou um colapso de crânio tendo proporções maiores à custa da ventriculomegalia.

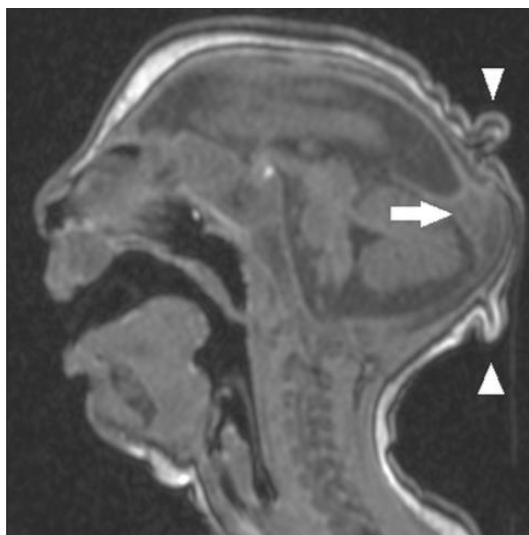


Figura 1. Paciente com 3 meses de idade. Ressonância magnética, T1 sem contraste, corte sagital demonstrando desproporção craniofacial com aspecto microcefálico associada a proeminência occipital e escalpo redundante (cabeças de setas). Nota-se, ainda, confluência dos seios venosos durais de dimensões aumentadas e com material heterogêneo (seta).

Figura 10 – Imagem em formato de “gaveta”. Fonte: Ribeiro et al., 2017

Na revisão, as anomalias corticais foram frequentes, identificadas em 94% a 100% das amostras, apresentando-se na forma de agiria e paquigiria difusas, sendo predominantemente em lobos frontais, variando conforme a fase do desenvolvimento cortical em que ocorre a infecção.

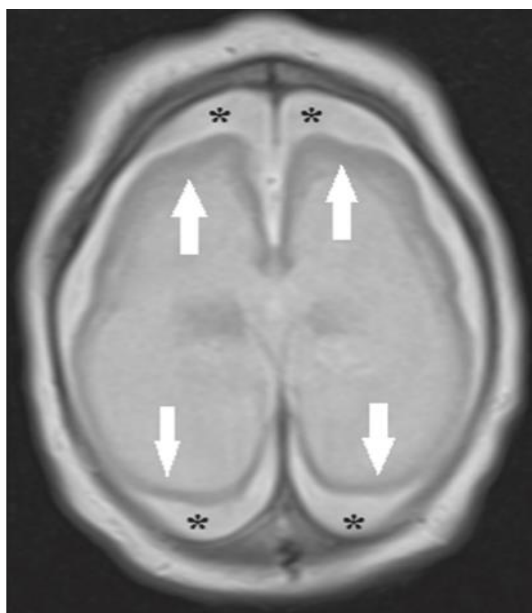


Figura 2. Paciente com 2 meses de idade. Ressonância magnética, T2, corte axial demonstrando acentuada simplificação do padrão giral pela presença de agria (setas). Observa-se, ainda, aumento difuso do espaço líquido extra-axial (asteriscos).

Figura 11 – Padrão giral (setas). Fonte: Ribeiro et al., 2017

Outras alterações neuroanatômicas, como cistos subependimários, hidrocefalia, lisencefalia, disgenesia e agenesia de corpo caloso, estiveram presentes no estudo de Almeida (2018), porém em menor proporção, não apresentando-se de forma isolada. A Lisencefalia por sua vez, estava presente em 100% das vezes associada a calcificações e, em menor proporção, à ventriculomegalia. Também foi observado que anormalidades do corpo caloso, estão relacionadas à redução do número de células neuronais e/ou à interferência do vírus na migração neuronal (ALMEIDA, T.M., 2018).

Resumidamente, as alterações neurológicas coexistem tendo em vista que: a diminuição do número de células, sobretudo provenientes da substância branca, resultaria numa tensão mínima sobre o córtex em desenvolvimento, resultando num padrão de giros simplificado, e redução do tamanho do cérebro, promovendo um alargamento dos ventrículos. As calcificações representariam lesões cicatriciais, assim como nódulos microgliais, degeneração neuronal e glial e necrose (ALMEIDA, T.M., 2018).

2.2. Alterações Visuais

Em janeiro de 2016, foi pela primeira vez retratada a relação entre alterações oftalmológicas e o Zika Vírus. O estudo descreveu três casos de crianças brasileiras nascidas após o surto do ZIKV, apresentando microcefalia e calcificações cerebrais. Foram encontrados alterações oftalmológicas unilaterais acometendo apenas a região macular, caracterizada por moteamento pigmentar macular e diminuição do reflexo foveal. Ademais, um dos casos também apresentou atrofia macular (TORRES, A.S., 2019).

As Anomalias estruturais e o comprometimento visual cortical/cerebral, podem causar deficiências visuais, sendo que as alterações estruturais descritas em crianças acometidas pela Síndrome Congênita do Zika Vírus foram: alterações no mapeamento de retina; lesão do epitélio retiniano, achados incomuns de pigmentação; lesões circulares atróficas da retina; alterações de nervo óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar); alteração da função visual; alterações de fundoscopia (retina e nervo óptico) e movimentos oculares anormais (RODRIGUEZ, A.S.R., 2019).

No estudo de Torres (2019), as alterações oftalmológicas identificadas na amostra foram: alterações de segmento posterior com acometimento macular e do nervo óptico (NO), sendo que na região macular foi verificado moteamento pigmentar leve a grosseiro e áreas circulares demarcadas de atrofia coriorretiniana. As alterações do NO consistiam em hipoplasia com sinal do duplo anel, palidez e escavação aumentada. A retina e a coróide estavam alteradas em todos os pacientes, apresentando vasos de distribuição e aparência normais.

Observou-se que, 80% dos pacientes com artrogripose, apresentaram acometimento do NO. Verificou-se ainda uma relação significativa entre epilepsia e alterações de mácula (AC e MP) sendo que, 57,7% dos pacientes epiléticos apresentaram alguma dessas alterações. Destaca-se ainda a associação entre a presença de microcefalia e alterações no mapeamento de retina. Em relação às alterações de NO na SCZ podem se manifestar sozinhas ou acompanhadas de alterações de MP e AC em região macular e/ou polo posterior (TORRES, A.S., 2019).

Vale ressaltar que anomalias estruturais dos olhos (especialmente a microftalmia e coloboma), catarata, calcificações intraoculares e alterações em polo posterior, também vem sendo descritas, sendo as alterações no polo posterior o achado mais prevalente.

Comumente, lesões retinianas, particularmente a atrofia corioretiniana bem definida e pigmentação grosseira, geralmente afetando a região macular, são exclusivas do ZIKV. Advertindo sobre a importância do exame oftalmológico em todos os pacientes com suspeita de exposição intrauterina pelo ZIKV (TORRES, A.S., 2019).

As anormalidades oculares presentes nos estudos citados, podem contribuir para o diagnóstico da infecção congênita pelo ZIKV tanto em crianças que apresentam microcefalia congênita, como podemos encontrá-la como a única manifestação inicial da doença em crianças com exposição materna pelo ZIKV e ausência de microcefalia, independentemente da presença ou não anormalidades do SNC (TORRES, A.S., 2019).

2.3. Alterações Auditivas

O Zika Vírus apresenta neurotropismo, acometendo células neurais, restringindo a sua viabilidade e os seu crescimento, comprometendo a neurogênese. Tendo em vista a associação entre o neurotropismo e as malformações congênitas, observamos que o vírus acomete as vias neurais auditivas, resultando em um comprometimento auditivo morfológico e/ou funcional. Deste modo, a perda auditiva manifestada na Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ), não encontra-se somente ligada aos danos periféricos da via auditiva, mas também associada às alterações neurológicas que podem afetar as habilidades auditivas e comunicativas dessas crianças (PESSOA, N.A.R, 2020).

As manifestações neurológicas que acompanham a infecção congênita pelo Zika Vírus, constitui um indicador de risco para a deficiência auditiva (IRDA), fazendo-se necessário o acompanhamento auditivo periódico, com monitoramento audiológico realizado pelo teste de triagem auditiva neonatal (TAN) e, na presença de falha no teste, realizar o diagnóstico audiológico (FERREIRA, M.D.O, 2019).

A Triagem Auditiva Neonatal (TAN) é um teste rápido, simples e indolor cujo objetivo é avaliar e identificar possíveis alterações auditivas, proporcionando uma intervenção precoce, de modo a minimizar os impactos no desenvolvimento da linguagem oral das crianças com deficiência auditiva. Foi comprovado em criança diagnosticada com a SCZV, perda auditiva sensorineural profunda bilateral (FERREIRA, M.D.O., 2019).

Um estudo transversal realizado por Pessoa (2020), com uma amostra contendo trinta e seis crianças, dividindo-as em dois grupos: (A) contendo nove crianças com SCZV e perda auditiva neurosensorial (PANS) e, em contrapartida o grupo (B) com vinte e sete crianças com SCZV e sem PANS. No que se refere à hipoplasia de parênquima frontal inferior, 22,2% da amostra foi classificada como leve/moderado e 75% como grave/gravíssimo, enquanto que, para a hipoplasia de parênquima temporal, 30,6% dos pacientes foram considerados leve/moderado e 66,6% grave/gravíssimo.

Dos quatro pacientes com RM da orelha interna, dois apresentaram hipoplasia do nervo coclear ipsilateral à PANS profunda, em que 75% demonstraram hipoplasia grave ou gravíssima do parênquima frontal inferior e 66,6% dos casos exibiram hipoplasia grave ou gravíssima do parênquima temporal. Não houve correlação entre a perda auditiva sensorineural observado no PEATE-FE e a gravidade da hipoplasia de tronco encefálico.

Considerando que a lesão provocada nessas crianças possivelmente decorre a nível coclear ou do nervo auditivo, embora que, hipoplasias graves de tronco encefálico estejam presentes, o registro do potencial evocado auditivo das estruturas ligadas ao tronco não é suficiente para interferir na geração das ondas do PEATE.

Na análise de Ferreira (2019) foram descritos achados em crianças expostas à infecção congênita pelo ZIKV, sendo identificados na amostra alteração auditiva à direita, com perda auditiva sensorineural de grau leve, U invertido à esquerda e configuração audiométrica ascendente à esquerda, no primeiro caso. Paralelamente no segundo caso, a perda auditiva sensorineural também foi de grau leve, a configuração ascendente acometeu o lado direito e U invertido à esquerda. A partir dos achados verificou-se que as crianças do estudo apresentaram acometimento e progressão das alterações auditivas. Nos dois casos apresentaram inicialmente audição dentro dos parâmetros da normalidade mas, com o passar do tempo, manifestaram perda auditiva sensorineural unilateral de grau leve e configuração audiométrica ascendente à esquerda.

Deste modo, os achados evidenciam que crianças com SCZ podem apresentar perda auditiva de acometimento tardio e/ou progressiva, independente do período gestacional em que ocorreu a infecção intrauterina. Visto isso, o monitoramento periódico e uma avaliação completa utilizando o PEATE-FE, são de grande auxílio na identificação de possíveis alterações auditivas (FERREIRA, M.D.O., 2019).

2.4. Desenvolvimento Neuropsicomotor

As crianças acometidas pela Síndrome Congênita do Zika Vírus apresentam desenvolvimento neuropsicomotor atípico, caracterizado por hiperreflexia do reflexo tônico cervical assimétrico, indicativo de atraso maturacional do sistema nervoso, comprometendo a aquisição sensório-motora primária, viso-cefálica, áudio-cefálica e déficit na função manual (FERREIRA, M.D.O, 2019).

As malformações cerebrais e os desafios referentes ao domínio neuropsicomotor apresentam um vínculo complexo e multifacetário. De modo que, as malformações não interferem somente na estrutura cerebral mas influencia diretamente as funções cognitivas e motoras (MAGALHÃES, C.E.S, et al., 2023).

As crianças com o histórico de exposição pelo ZIKV durante a gestação, demonstram atraso no desenvolvimento de habilidades motoras, compreendendo tanto a coordenação motora fina como a motora grossa. Isto representa o impacto que a infecção pelo ZIKV tem na maturação do sistema neuromuscular, tendo repercussão duradoura na capacidade dessas crianças de movimentarem-se e explorarem o ambiente. Em contrapartida, no âmbito cognitivo percebe-se um comprometimento significativo traduzindo-se em dificuldade no processo de aprendizagem, memória e resolução de problemas. A ampla complexidade e extensão dos casos abrange também as alterações comportamentais na regulação emocional e interação social. Fomentando uma preocupação com a trajetória educacional e adaptativa dessas crianças (MAGALHÃES, CES, et al., 2023).

O desenvolvimento define-se como uma soma de habilidades envolvendo a criança, a partir da qual ela passa a envolver-se com o meio onde está inserida de modo dinâmico, sendo decidido pela idade, maturidade, estímulo e fatores biológicos. Esta competência engloba tanto a área sensorial como a visão e a audição, como a manipulação, motricidade, habilidades cognitivas verbais e não verbais, comunicação e linguagem, comportamentos, afetos e emoções (BRITTO, J.A.A, 2022).

As etapas do neurodesenvolvimento decorrem de forma linear e contínuo, estando todas as fases interligadas atuando reciprocamente, contudo, eventos adversos podem ocorrer e influenciar no desenvolvimento das habilidades em proporções desiguais (BRITTO, J.A.A, 2022).

Os mil dias, período do zero aos três anos de idade, representa o momento de maior vulnerabilidade a inúmeros insultos, entretanto, é nesse período que também ocorre a maior suscetibilidade da plasticidade neuronal (BRITTO, J.A.A., 2022).

Neuroplasticidade ou plasticidade neuronal é entendida como a habilidade do cérebro de moldar-se a mudanças, de modo a compensar lesões ou traumas dos quais foi sujeito. Consiste numa sequência coordenada, dinâmica e contínua possibilitando a reconfiguração dos mapas neurosinápticos a curto, médio e longo prazo, de modo a aprimorar e remodelar-se conforme os circuitos neuronais (BRITTO, J.A.A., 2022).

Perante o cenários em que se possa mudar o padrão da organização cerebral, o cérebro imaturo tem a aptidão de se remodelar. Esta premissa é reforçada quando, diante de situações que tenham impacto regressivo no desenvolvimento cerebral e situações em que ocorra lesões cerebrais, o cérebro tem a capacidade de desenvolver novas projeções, realizando eventos organizacionais, otimizando o seu desenvolvimento (BRITTO, J.A.A., 2022).

No trabalho elaborado por Britto (2022) analisando crianças nascidas durante a epidemia do Zika Vírus no Brasil, comparando crianças expostas e não expostas ao vírus, averiguou-se que, o percentual de crianças que demonstraram atraso em pelo menos uma área do desenvolvimento alcançou 42% da amostra, distribuído em atraso na linguagem com 23,8%, motor com 13,9% e cognitivo com 4,2%. Sendo que esse percentual é preocupante por ser bastante elevado, considerando que esse desfecho advém de uma amostra homogênea onde foram excluídos pacientes que apresentavam microcefalia e outras manifestações agravantes que poderiam afetar o neurodesenvolvimento.

Um dado alarmante na pesquisa, foi observar que crianças não expostas tiveram um escore mais baixo comparado às crianças expostas. Levando a crer que gestantes infectadas pelo ZIKV na gestação, procuraram e tiveram mais acesso a serviços de saúde, implicando no acompanhamento mais próximo do desenvolvimento dos seus filhos. Tendo em vista que, 80% dos indivíduos (inclusive gestantes) apresentam-se assintomáticos perante a infecção pelo ZIKV, crianças consideradas não expostas podem ter sido sim expostas mas não identificadas e adequadamente diagnosticadas com a SCZ, visto que, muitas não apresentam a microcefalia como um sinal clínico que desencadearia um alerta para a investigação, sendo que independentemente da presença ou ausência desse achado, as alterações neurológicas vão estar presentes, não ocorrendo deste modo as intervenções necessárias (BRITTO, JAA, 2022).

A intervenção da fisioterapia em pacientes com microcefalia deve ser guiado de forma que se analise e identifique-se o nível de complexidade funcional dos casos, objetivando execução do melhor plano terapêutico envolvendo totalmente as barreiras que limitam a qualidade de vida dos envolvidos. A fisioterapia surge auxiliando a minimizar os impactos desta patologia, amenizando os efeitos da doença, possibilitando a reabilitação da parte funcional como a amplitude, controle e coordenação dos movimentos, bem como o aumento do tônus e da força muscular (JUNIOR, A.A.P., FERON, S., 2018).

Nos estudos, contemplamos relatos de crianças que manifestavam atraso motor, verificaram a redução dos movimentos espontâneos, voluntários e ausência da qualidade dos mesmos, limitando a aquisição da marcha, influenciando negativamente o equilíbrio e a amplitude de movimentos. A hipertonía pode estar na causa da dificuldade do indivíduo em realizar movimentos espontânea. Também foi identificado que essas criança tem dificuldade no controle de tronco, resultando na ausência de marcos como andar com ou sem apoio. Esse agravamento é fundamentado pela ausência do controle cervical, marco inicial que possibilita o desenvolvimento da mobilidade normal da coluna vertebral e do quadril, tornando-se um obstáculo no desenvolvimento do domínio dos membros superiores que dependem do alinhamento e controle do tronco, traduzindo-se em déficit na função manual (CHAGAS, A.C.S., 2017; MAGALHÃES, C.E.S., et al., 2023).

Diante da problemática, o Ministério da Saúde estabeleceu que crianças nascidas com microcefalia, deveriam ser avaliadas precocemente de modo padronizado com a finalidade de encaminhar esse pacientes para a estimulação precoce, evitando agravos na saúde da criança e, conseqüentemente, prejuízo nas suas famílias. A janela de oportunidade compreende o intervalo de zero a três anos, marcada pela plasticidade cerebral, minimizando o grau de comprometimento que possa afetar o desenvolvimento neuropsicomotor ocasionado pela malformação, potencializando as habilidades adaptativas e funcionais no decorrer do desenvolvimento dessas crianças. À vista disso, torna-se essencial que a intervenção decorra de forma precoce, com programas envolvendo fisioterapia, terapia ocupacional e acompanhamento clínico individual especializado (CHAGAS, A.C.S., 2017; MAGALHÃES, C.E.S., et al., 2023).

A alocação de recursos financeiros para a melhoria de estruturas de saúde de referência para as crianças expostas, simboliza um investimento essencial para o confronto das adversidades que virão a médio e longo prazo. Não só mirando o tratamento dos sintomas clínicos imediatos, mas implantando medidas preventivas e de suporte,

promovendo a saúde e a qualidade de vida desses pacientes (MAGALHÃES, C.E.S., et al., 2023).

Ainda que a epidemia esteja contida atualmente, pela ausência significativa de novos casos, não dispensa os órgãos competentes de adotarem medidas específicas quanto ao acesso e acompanhamento das crianças e suas famílias a longo prazo, que permanecem enfrentando essa problemáticas e as suas implicações, visto que, embora com os esforços empregados, o atraso no desenvolvimento das crianças com a SCZ é muito grave (CHAGAS, A.C.S., 2017).

A fisioterapia compõe um dos principais pilares na reabilitação dessas crianças, contribuindo para a melhoria e aprimoramento do desenvolvimento motor proporcionando o não encurtamento e deformação da musculatura, que propiciaria um prejuízo na mobilidade, transformando essa criança em um indivíduo funcional e que interage com o meio de forma positiva (JUNIOR, A.A.P., FERON, S., 2018).

2.5. Os Desafios Enfrentados Pelo Cuidador

A rotina das cuidadoras com crianças que apresentam SCZ mudou drasticamente, sendo marcada por dificuldades reforçadas pelo contexto social onde estão inseridas, validado pela falta de bens essenciais, ausência de rede de apoio e mudanças drásticas no estilo de vida. Essa rotina extenuante é reforçada pelas frequentes jornadas de consultas, exames e terapias envolvendo a criança com a SCZ. Causando grandes repercussões na organização e qualidade de vida familiar, pois algumas cuidadoras tiveram de privar-se dos estudos, tiveram de abdicar de seus empregos, isto é, de atividades extradomiciliares, para encarregarem-se do cuidado integral que exige uma criança com SCZ. Vivendo assim a maternidade de forma integral, renunciando a sua vida pessoal, social e profissional, dedicando-se exclusivamente ao cuidado dos filhos, da família e do lar, sendo que essa sobrecarga implica num desgaste e prejuízo à sua saúde física e mental (JUNQUEIRA, CCS, 2019).

Este processo também colabora para que estas cuidadoras se sintam isoladas socialmente, já que encontram-se tão envoltas no processo terapêutico dos seus filhos que desvalorizam as suas necessidades. O que gera um impacto negativo no bem-estar emocional, correndo o risco de desenvolverem transtornos mentais como a ansiedade e a depressão (JUNQUEIRA, CCS, 2019).

Contudo, este cenário pode ser alterado se essas famílias recebessem a assistência e o apoio necessário. Uma das estratégias que poderiam ser adotadas consistiria no desenvolvimento de programas de assistência multidisciplinar aos familiares, focado na abordagem terapêutica, proporcionando atividades em grupos em que haja a troca de vivências e experiências entre os pais, reconhecendo os diversos e variados sentimentos, explorando estratégias que facilitem o dia-a-dia e restabeleçam a estrutura familiar (JUNQUEIRA, CCS, 2019).

Paralelamente, essas famílias disputam uma batalha infinita com o Estado pela burocracia no amparo assistencial e de necessidades especiais destas crianças, no âmbito da aquisição de medicamentos, órteses, aparelhos de reabilitação, alimentação especial, que tem um custo elevado e ultrapassa o valor do benefício e, considerando que a situação financeira dessas famílias é precária, recorrem muitas vezes ao auxílio financeiro de parentes e amigos (JUNQUEIRA, CCS, 2019).

Tendo em conta que essas necessidades prologam-se pela vida toda, esta problemática torna-se um componente estressante, fazendo com que as cuidadoras sintam-se negligenciadas e desamparadas pelo Estado. É crucial entender que o bem-estar da criança e da família andam juntos, deste modo elas precisam ser empoderadas para enfrentar a demanda imposta pelas circunstâncias da criança (JUNQUEIRA, CCS, 2019).

3. CONCLUSÃO

No ano de 2015, o Brasil foi acometido pela epidemia do ZIKV resultando em óbitos fetais e crianças incapacitadas, sendo a primeira vez que o vírus foi relacionado à microcefalia. Neste ano, o Nordeste concentrou o maior percentual dos casos de nascidos vivos com microcefalia do país, tendo Pernambuco como epicentro. Em contrapartida nos anos anteriores o número de casos contabilizados foi vinte vezes menor.

Baseado nas investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais, o Ministério da Saúde estabeleceu a associação entre a infecção pelo ZIKV e o aumento do número de casos microcefalia, sendo declarado Emergência de Saúde Pública no Brasil, frente aos agravos e sequelas observados em crianças afetadas e, conseqüentemente, o grande impacto social que isso causaria. Deste modo, foram tomadas medidas para o controle do surto e formada uma força-tarefa para investigar as conseqüências da infecção pelo ZIKV durante a gestação. Para o enfrentamento da epidemia, foram também construídos centros multidisciplinares especializados para assistir e acompanhar as crianças nascidas com microcefalia associada ao Zika Vírus.

Além da microcefalia, diversos estudos foram publicados demonstrando associação da infecção pelo ZIKV e outros desfechos neonatais negativos, tais como: malformações no SNC (calcificações periventriculares e parenquimatosas, ventriculomegalia e migração cortical anormal), epilepsia, alterações auditivas e visuais, comprometimento do sistema osteoarticular (artrogripose), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, caracterizando a denominada Síndrome Congênita do Zika Vírus.

Inicialmente, a microcefalia foi a manifestação clínica mais associada à SCZ, entretanto, os estudos evidenciaram que a infecção congênita pelo ZIKV pode se expressar de diferentes modos, tendo sido descritos casos de crianças assintomáticas ao nascimento. Demonstrando que a microcefalia nem sempre está presente, estabelecendo-se em cenários onde a infecção intrauterina ocorreu em estágios precoces da gestação, resultando em situações mais graves que variam desde morte fetal até a manifestação de diversas anomalias congênita, visto que, interferências nos primeiros meses de gestação estão associadas a anormalidades graves em função da extensão dos danos causados ao sistema nervoso central.

Deste modo, o exame de imagem torna-se uma ferramenta indispensável na identificação das alterações neurológicas, contribuindo para o prognóstico e intervenção adequada.

Embora as alterações radiológicas da SCZ não serem patognomônicos, alguns achados são altamente sugestivos, refletindo no exame de imagem os danos que a infecção intrauterina pelo vírus pode causar, demonstrando um padrão bem característico que engloba: redução volumétrica do encéfalo, malformação do desenvolvimento cortical, calcificações, predominantemente na junção cortico-subcortical dos lobos frontais, ventriculomegalia (sobretudo com colpocefalia), padrão giral simplicado e predominância de polimicrogíria ou paquigíria (número expressivo e alargamento dos giros, respectivamente) no lobo frontal. Também são encontrados alargamento da cisterna magna, hipoplasia ou disgenesia do corpo caloso (desenvolvimento incompleto e ausência do corpo caloso, respectivamente), diminuição da mielinização e hipoplasia do cerebelo e tronco encefálico.

Dentre os achados mais prevalentes na Síndrome Congênita do ZIKV, ventriculomegalia foi o principal, localizado na região supratentorial, sendo que o segundo mais encontrado foram as calcificações subcorticais e/ou em núcleos da base (sendo a ultrassonografia o exame mais sensível para a sua avaliação), seguido pelas alterações de fossa posterior, artrogripose e disgenesia de corpo caloso.

Embora as calcificações do SNC sejam uma alteração comum em infecções congênitas, principalmente nas infecções congênitas que constituem a TORCHS, onde observamos calcificações de predomínio periventricular, enquanto que na infecção pelo ZIKV, o padrão de distribuição é cortico-subcortical com calcificações puntiformes e também grosseiras.

As repercussões neurológicas da SCZ são avassaladoras considerando que as principais funções cerebrais estão prejudicadas, o sensorial, a atividade motora (tônus, postura e mobilidade), desenvolvimento neurológico e cognitivo-comportamental encontram-se comprometidos.

Os estudos de seguimento clínico, mostraram a ocorrência de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, principalmente nos componentes de linguagem e motricidade, sendo a estimulação precoce fundamental, principalmente no período de zero a três anos de idade, onde ocorre maior plasticidade neural e maturação do SNC.

A estimulação compreende um conjunto de meios e técnicas que agem estimulando a maturação cerebral, amenizando o impacto causado pelas lesões, proporcionando o desenvolvimento motor, cognitivo, sensorial, linguístico e social, ainda que estejamos perante danos presentes no sistema nervoso da criança.

Além das alterações supracitadas, outros defeitos congênitos tem sido sinalizados, enfatizando as alterações visuais e auditivas.

Em relação às alterações oftalmológicas, foram encontradas anomalias estruturais no globo ocular como microftalmia e coloboma; anomalias do segmento anterior como catarata; e anomalias em segmento posterior como atrofia corioretiniana, moteamento pigmentar focal e hipoplasia e/ou atrofia do nervo óptico .

O desfecho do presente trabalho expõe a gravidade da epidemia do Zika Vírus e os seus efeitos, atingindo uma geração em que a grande maioria desenvolveu comprometimento físico, cognitivo e sensorial que estará presente para o resto da vida. Demandando assim, acompanhamento e assistência especializada com profissionais qualificados, tendo a possibilidade destes indivíduos não conseguirem inserir-se produtivamente na sociedade quando alcançarem a idade adulta, tornando a questão ainda mais alarmante.

Cenários como este fortalecem a necessidade de investir-se em políticas públicas que reforcem a promoção da saúde, por isso, é de extrema importância a precoce identificação das alterações, o monitoramento contínuo desses pacientes, a intervenção precoce, munindo-se de conhecimento sobre o amplo espectro que é a SCZ, promovendo assim o tratamento adequado individualizado, acompanhando e assistindo esses indivíduos de modo a minimizar os impactos da repercussão da doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida para esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albuquerque, M. et al. Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 10, p. e00069018, 2018

Almeida, TM. Características das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo zika vírus. Bahia, 2018

Alves, Lucas Victor. História da epidemia do Zika vírus no Brasil: espectro do neurodesenvolvimento. Editora Dialética. Brasil, 2023

Andrade, LM. Avaliação do neurodesenvolvimento de crianças expostas verticalmente ao vírus zika assintomáticas ao nascimento e sua relação com o período de exposição durante a gestação. Rio de Janeiro, 2019

Aragão et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*, 2016 Apr 13;353:i1901

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika. Brasília, 2016

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde e ambiente. Boletim Epidemiológico: Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: Brasil, 2015 a 2022. v. 54, n.5, Abr. 2023

Braz, M, Guimarães N. A síndrome congênita do zika vírus e os aspectos neurológicos que a caracterizam: revisão sistemática. Campina Grande - PB, 2018

Britto, JAA. Avaliação do neurodesenvolvimento de crianças com e sem exposição intrauterina ao vírus zika assintomáticas ao nascimento. Rio de Janeiro, 2022

Campos, DMO, et al. Avanços sobre o zika vírus pós-pandemia: uma revisão de literatura. Rev Med Minas Gerais 2021; 31: e-31208

Carvalho, LMA. Lactentes expostos ao zika vírus durante a gestação. Rio de Janeiro, 2021

CDC. National center on birth defects and developmental disabilities. Surveillance for Microcephaly. February 18, 2016

Chagas, ACS. Perfil das crianças com síndrome congênita do zika vírus atendidas no centro de reabilitação do imip: aspectos clínicos e do desempenho motor. Recife, 2017

Costa, MA. Defeitos gestacionais e perinatais dos casos de síndrome de zika congênita acompanhados em um serviço de referência do nordeste do Brasil. Recife, 2019

Derek G, Kohl, A. Zika Virus: A previously slow pandemic spreads rapidly through the americas. Journal of general virology. 2016 feb; 97(2):269-273

Ferreira, JP et al. Complicações da infecção congênita por zika vírus. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.8, n.5, p. 36840-36848, may., 2022

Ferreira, MDO. Desencadeamento e progressão de perda auditiva na síndrome congênita do vírus zika: relatos de casos. Natal, 2019

Garcia, LP. Epidemia do vírus zika e microcefalia no brasil: emergência, evolução e enfrentamento. IPEA, Texto para Discussão nº 2368. Brasília, 2018

Hamanaka, T. Desenvolvimento motor grosso das crianças com síndrome congênita do vírus zika. Rio de Janeiro, 2020

Junior APP, Feron S. Aedes aegypti precursor do zika virus e a intervenção da fisioterapia na microcefalia: revisão sistemática. Rev. Saúde Públ. Santa Cat., Florianópolis, v. 11, n. 1, p. 36-45, ago. 2018.

Junqueira, CCS. Estimulação do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com síndrome congênita do zika vírus. João Pessoa, 2019

Lopes, AKKLS, et al. Neuropsychomotor development of children with congenital Zika virus infection. J Physiother Res. 2021;11(3):482-494.

Madeiro, Carlos. Seis Estados decretaram estado de emergência por zika. VOL, 2015.

Disponível em:

<https://noticias.uol.com.br/saude/ultimasnoticias/redacao/2015/12/11/seis-estados-decretaram-estado-de-emergencia-por-zika-veja-o-que-muda.htm>

Magalhães, CES et al. Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas ao zika vírus durante a gestação. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. São Paulo, v9.n11.nov.2023

Martins, IDS. Os benefícios da estimulação precoce em crianças com microcefalia decorrente da exposição ao vírus da zika. Rio de Janeiro, 2019

Morelli, NA. Avaliação da função visual de crianças com síndrome congênita do vírus zika. Rio de Janeiro, 2020

Nascimento, J. Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com microcefalia potencialmente associadas com zika vírus. Aracajú, 2019

Nardelli, ER. Alterações as síndrome congênita do zika vírus. Brazilian Journal of Global Health 2022; v2 n7

Niemeyer B, Muniz BC, Gasparetto EL, Ventura N, Marchiori E. Síndrome congênita pelo vírus Zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento? Radiol Bras. 2017 Set/Out;50(5):314–322.

Pessoa, NAR. Avaliação das imagens da ressonância magnética em crianças com perda auditiva neurossensorial congênita por zika vírus. Recife, 2020

Petribu NCL, Fernandes ACV, Abath MB, Araújo LC, Queiroz FRS, Araújo JM, Carvalho GB, van der Linden V. Achados frequentes na tomografia computadorizada do crânio em neonatos com síndrome congênita pelo vírus Zika con rmada. Radiol Bras. 2018 Nov/Dez;51(6):366–371

Pinheiro, LCB. A história natural da epidemia por vírus zika em uma comunidade brasileira: anomalias congênitas em recém-nascidos. Porto Alegre, 2018

Ribeiro, BNF et al. Síndrome congênita pelo vírus zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento?. 2017

Rodriguez, ASR. Achados clínicos, de neuroimagem e videoencefalograma ea relação com a funcionalidade de crianças com síndrome congênita pelo vírus zika. Fortaleza, 2019

Santos, AL. Achados imagiológicos de ressonância magnética em crianças com microcefalia por vírus zika congênito: revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.4, n.5, p. 20339-20352 sep./oct. 2021

Santos, JSV, Gomes, SS. Alterações no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com síndrome congênita do vírus zika: uma revisão integrativa. Maceió-AL, 2019

Torres, AS. Alterações oftalmológicas, neurológicas, auditivas e articulares em pacientes pediátricos com infecção presumida intraútero pelo vírus da zika. Rio de Janeiro, 2019