

Efeitos no desenvolvimento de crianças expostas ao vírus zika no período fetal: revisão integrativa

Effects in the development of children exposed to zika virus in the fetal period: an integrative review

Efectos en el desarrollo de niños expuestos al virus del zika en el período fetal: revisión integrativa

Gerarlene Ponte Guimarães Santos^{I,II}

ORCID: 0000-0002-2531-5389

Márcia Teles de Oliveira Gouveia^I

ORCID: 0000-0002-2401-4947

Rayla Maria Pontes Guimarães Costa^{I,II}

ORCID: 0000-0002-1794-1419

Ana Maria Ribeiro dos Santos^{II}

ORCID: 0000-0002-5825-5335

Fernanda Valéria Silva Dantas Avelino^I

ORCID: 0000-0002-9835-6034

^I Universidade Estadual do Piauí. Parnaíba, Piauí, Brasil.

^{II} Universidade Federal do Piauí. Teresina, Piauí, Brasil.

Como citar este artigo:

Santos GPG, Gouveia MTO, Costa RMPG, Santos AMR, Avelino FVS. Effects in the development of children exposed to zika virus in the fetal period: an integrative review. Rev Bras Enferm. 2020;73(Suppl 4):e20190883. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0883>

Autor Correspondente:

Gerarlene Ponte Guimarães Santos
E-mail: gerarleneg@gmail.com



EDITOR CHEFE: Dulce Barbosa

EDITOR ASSOCIADO: Ana Fátima Fernandes

Submissão: 21-01-2020

Aprovação: 18-07-2020

RESUMO

Objetivo: Conhecer as evidências disponíveis na literatura sobre os efeitos do vírus zika no desenvolvimento infantil pós-exposição no período fetal. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com 16 artigos científicos encontrados em cinco bases de dados (PubMed, LILACS, CINAHL, Web of Science e Scopus), com base na pergunta norteadora: "Quais os efeitos no desenvolvimento de crianças de 0 a 6 anos de idade expostas ao vírus zika no período fetal?" Para a extração dos dados e avaliação dos estudos primários, utilizou-se a declaração STROBE. **Resultados:** A exposição ao vírus zika no período fetal resultou em diversas anomalias congênitas e/ou alterações no sistema nervoso central: microcefalia, problemas oculares, neurosensoriais, ventriculomegalia, calcificação intracraniana, cardiopatia, artrogripose, dentre outras. **Conclusão:** O vírus zika é neurotrópico; seu efeito no produto fetal causa danos irreparáveis à criança, portanto profissionais da saúde, em especial os enfermeiros, devem intensificar o cuidado materno-infantil.

Descritores: Feto; Criança; Desenvolvimento; Vírus Zika; Infecção Viral do SNC.

ABSTRACT

Objective: To know the evidence available in the literature on the effects of the zika virus in children development after fetal exposure. **Methods:** This is an integrative literature review with 16 scientific articles found in five databases (PubMed, LILACS, CINAHL, Web of Science and Scopus), based on the guiding question: "What are the effects in the development of children aged 0 to 6 years exposed to the zika virus in the fetal period? The STROBE statement was used for data extraction and evaluation of primary studies. **Results:** Exposure to the zika virus in the fetal period resulted in several congenital anomalies and/or changes in the central nervous system: microcephaly, ocular problems, neurosensorial problems, ventriculomegaly, intracranial calcification, cardiopathy, arthrogryposis, among others. **Conclusion:** The zika virus is neurotropic; its effect in the fetal nervous system causes irreparable damage to the child, so health professionals, especially nurses, must intensify maternal and also childcare. **Descriptors:** Fetus; Child, Preschool; Infant Development; Zika Virus; Central Nervous System Viral Diseases.

RESUMEN

Objetivo: Conocer las evidencias disponibles en la literatura sobre los efectos del virus zika en el desarrollo infantil postexposición en el período fetal. **Método:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura con 16 artículos científicos encontrados en cinco bases de datos (PubMed, LILACS, CINAHL, Web of Science y Scopus), basada en la interrogación: "¿Cuáles los efectos en el desarrollo de niños de 0 a 6 años expuestos al virus zika en el período fetal?" Para extracción de datos y evaluación de estudios primarios, se utilizó la declaración STROBE. **Resultados:** La exposición al virus zika en el período fetal resultó en diversas anomalías congénitas y/o alteraciones en sistema nervioso central: microcefalia, problemas oculares, neurosensoriales, ventriculomegalia, calcificación intracranial, cardiopatía, artrogriposis, etcétera. **Conclusión:** El virus zika es neurotrópico; su efecto en el producto fetal causa daños irreparables al niño, luego profesionales de salud, especialmente los enfermeros, deben intensificar el cuidado materno-infantil.

Descritores: Feto; Niño; Desarrollo; Vírus Zika; Infección Viral del SNC.

INTRODUÇÃO

O vírus zika (ZIKV) é um arbovírus da família *Flaviridae*, que até o ano de 2007 causava infecções esporádicas em regiões da África e da Ásia, mas, em 2015, atingiu as Américas com várias confirmações de infecções agudas, como a infecção congênita, que trouxe muita repercussão por causar microcefalia em recém-nascidos (RNs) de mães que adoeceram no período gestacional⁽¹⁾.

De fato, a circulação do ZIKV nos anos de 2015 e 2016 no Brasil e o aumento das malformações congênitas repercutiram por todo o mundo, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar emergência de saúde pública de importância internacional, por não existirem casos na literatura científica que relacionassem tal causalidade⁽²⁾.

O principal vetor transmissor desse arbovírus é o *Aedes aegypti*, porém sua transmissão pode ocorrer por via sexual. As manifestações clínicas são por vezes inespecíficas, levando a maioria das pessoas que adoecem a não apresentar sinais e sintomas. Dentre os sintomas mais frequentes, destacam-se a erupção cutânea e o prurido⁽³⁾.

Após o surto no Brasil de malformações congênitas e alterações no sistema nervoso central (SNC) em RNs de mulheres acometidas pelo vírus zika durante a gravidez, esse achado ficou conhecido como "síndrome congênita do ZIKV" (SCZ)⁽⁴⁻⁵⁾.

Sabe-se que o desenvolvimento intrauterino é um importante período para o crescimento e desenvolvimento de órgãos e tecidos fetais, portanto algumas infecções maternas ocorridas nesse período podem interferir no processo. Assim, certas infecções causadas por agentes etiológicos e de transmissão vertical, como a rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose, herpes e sífilis apresentam efeitos teratogênicos e interferem no desenvolvimento fetal. A essas doenças, acrescenta-se a infecção por zika, que ficou conhecida por seu potencial teratogênico e que obteve como desfecho a ocorrência epidêmica da microcefalia e a associação de outras malformações congênitas⁽⁶⁻⁷⁾.

Nesse ínterim, os profissionais da saúde, em especial os enfermeiros que atuam na atenção materno-infantil, ao conhecerem os efeitos do vírus zika no período intrauterino, bem como suas consequências ao longo do desenvolvimento infantil, poderão promover um cuidado singular na assistência ao pré-natal e pós-natal, com ações de promoção e de prevenção à saúde das gestantes que residem em áreas de transmissão do ZIKV; e ainda assistência adequada ao recém-nascido e crianças expostas ao vírus zika.

OBJETIVO

Conhecer as evidências disponíveis na literatura sobre os efeitos do ZIKV no desenvolvimento infantil pós-exposição no período fetal.

MÉTODOS

Aspectos éticos

Por se tratar de uma revisão integrativa, utilizaram-se estudos primários de domínio público, não sendo necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Portanto, todos os aspectos éticos foram respeitados criteriosamente.

Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL), em que foram aplicadas cinco etapas: elaboração da questão de pesquisa, busca na literatura por estudos primários, avaliação dos estudos primários, análise dos dados encontrados e apresentação da revisão⁽⁸⁾. Esse método foi considerado o mais apropriado para explorar e definir a literatura existente disponível, proveniente das fontes científicas.

A questão de pesquisa elaborada para RIL foi: "Quais os efeitos no desenvolvimento de crianças de 0 a 6 anos de idade expostas ao vírus zika no período fetal?" Para a construção da pergunta norteadora, foi utilizada a estratégia PICO, sendo "P" (população ou problema) – crianças de 0 a 6 anos; "I" (situação de interesse) – efeito no desenvolvimento infantil; "Co" (contexto) – exposição ao vírus zika no período fetal.

Para a extração dos dados e avaliação dos estudos primários selecionados, utilizou-se o *Guideline Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), que se refere a uma lista de verificação contendo 22 itens com recomendações sobre os dados que devem ser descritos nos estudos observacionais⁽⁹⁾.

Amostra e período de coleta

Realizou-se a busca por estudos primários nas seguintes bases de dados: PUBMED (National Library of Medicine and National Institutes of Health), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) via BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Web of Science e SCOPUS. Os descritores controlados foram delimitados de acordo com cada base de dados, utilizando-se os Medical Subject Headings – (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde – (DeCS), CINAHL Headings e definindo-se também as palavras-chave.

Os descritores e palavras-chave utilizados no PUBMED, Web of Science e SCOPUS foram: *Child, Preschool; Infant Health; Infant, Newborn; Child Development; Neurodevelopment; Motor Skills; Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities; Neurodevelopmental Disorders; Dengue; Chikungunya Fever; Zika Virus Infection (MESH) and Children; Child; Baby Health; Health of Newborn Infants; Health of the Newborn Infant; Newborn Infant Health; Neonate; Newborns; Development, Infant; Motor Skills; Child Mental Disorders; Mental Disorders Diagnosed in Childhood; Break-bone Fever; Breakbone Fever; Classical Dengue; Classical Dengue Fever; Dengue Fever; Chikungunya Virus Infection; Fever Zika; ZikV Infection; Zika Fever; Zika Virus Disease* (palavras-chave).

Como descritores na LILACS via BVS, foram utilizados: *Pré-Escolar; Preescolar; Child, Preschool; Recém-Nascido; Recién Nacido; Infant, Newborn; Lactente; Infant; Desenvolvimento Infantil; Desarrollo Infantil; Child Development; Transtornos do Neurodesenvolvimento; Trastornos del Neurodesarrollo; Neurodevelopmental Disorders; Doenças e Anomalias Congênitas, Hereditárias e Neonatais; Enfermedades y Anomalías Neonatales Congénitas y Hereditarias; Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities; Habilidades Motoras; Destreza motora; Motor Skills; Dengue; Febre Chikungunya; Fiebre Chikungunya; Chikungunya Fever; Zika Vírus (DeCS).*

Também foram utilizadas palavras-chave na LILACS via BVS: Criança Pré-Escolar; Crianças Pré-Escolares; Pré-Escolares; Criança Recém-Nascida; Lactente; Recém-Nascido; Neonato; Recém-Nascido (RN); Lactante; Desenvolvimento Pré-Escolar; Distúrbios do Desenvolvimento Neur*; Transtorno do Neurodesenvolvimento; Transtornos do Desenvolvimento Neur*; Doenças e Anormalidades Neonatais; Habilidade Motora; Habilidade, motor; Febre Quebra-Ossos; Febre da Dengue; Infecção pelo Vírus da Dengue; Infecção pelo Vírus Chikungunya; Infecção por Vírus Chikungunya; Vírus da Febre Zika; ZIKV; Zikavirus.

Na CINAHL: *Child, Preschool /PF; Infant Health; Infant, Newborn; Child Development; Motor Skills; Neurodevelopmental Disorders; Dengue; Chikungunya; Fever Zika Virus Infection (CINAHL Headings); Baby Health; Health of Newborn Infants; Health of the Newborn Infant; Newborn Infant Health; Child Development; Motor Skills Disorders; Dengue Fever; Fever, Dengue; Chikungunya Virus Infection; ZIKV; Zika; ZikaV* (sinônimo/termo de entrada).

Por conseguinte, depois da busca por descritores e palavras-chave, foi elaborada a estratégia de busca nas bases de dados, empregando-se os operadores booleanos "OR" ou "e" "AND" para separar descritores e palavras-chave. Após a seleção das bases de dados e definição da estratégia de busca, iniciou-se a seleção dos estudos primários, que ocorreu entre os meses de setembro e novembro de 2019. Por fim, a amostra foi composta por 16 artigos elegíveis para esta revisão.

Crítérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão, foram delimitados os estudos primários cujos autores investigaram os efeitos do vírus zika no desenvolvimento infantil após exposição no período fetal, sem aplicação de filtros quanto ao idioma, integralidade textual dos artigos e limitação de período. Os critérios de exclusão foram os estudos não observacionais, relatos de casos, cartas editoriais, teses e dissertações.

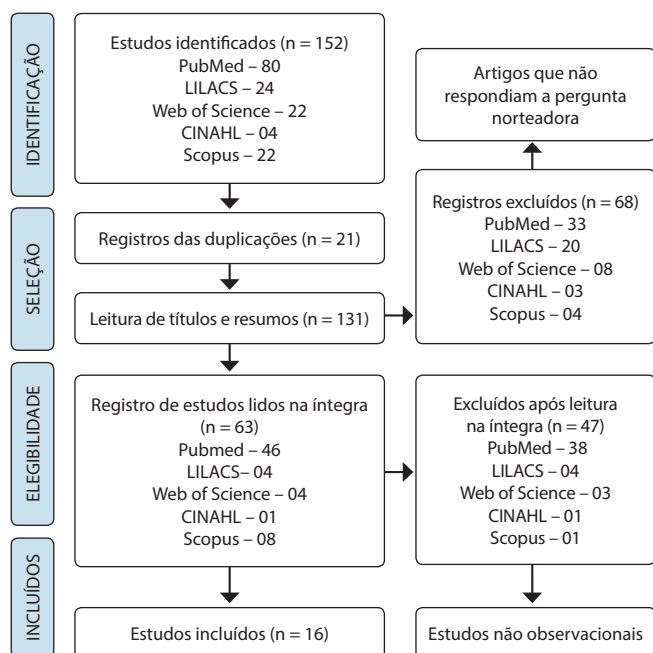


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos primários, adaptado do PRISMA, Brasil, 2019

A partir dos resultados encontrados, realizou-se a pré-seleção dos estudos em cada base por meio da leitura de títulos e resumos. Os estudos que alcançaram elegibilidade foram selecionados e exportados para o Endnote on-line. Em seguida, aplicaram-se filtros para os estudos duplicados, livros, dissertações, teses e outros estudos que não contemplavam os critérios de inclusão.

Posteriormente, os estudos primários foram lidos na íntegra. Nessa etapa, houve a verificação do delineamento do estudo, incluindo-se os estudos observacionais, do tipo coorte, caso-controle e transversais. As etapas descritas foram executadas por dois revisores de forma independente. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se uma amostra de 16 estudos, que são apresentados na Figura 1, em conformidade com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽¹⁰⁾.

Análise dos Resultados

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva. Os estudos selecionados foram avaliados por meio do STROBE, em que cada item recebeu uma pontuação de 0 ou 1, sendo posteriormente transformada em percentual. Consideraram-se de boa qualidade os estudos primários com percentual superior a 40%.

Logo, foram construídos dois quadros. O primeiro traz dados da publicação: autores e ano, título, tipo de estudo e percentual do STROBE. O segundo quadro fornece as seguintes informações: autores e ano, objetivo, local do estudo, amostra e principais resultados. Assim, os resultados foram apresentados conforme os desfechos revelados nos estudos.

RESULTADOS

Dos 16 estudos selecionados, observa-se que todos apresentaram boa qualidade (> 40%) em relação aos itens da lista de verificação do STROBE, conforme o Quadro 1.

Todos os estudos primários foram publicados em inglês. Em relação aos países de origem desses estudos, nota-se que 75% foram realizados no Brasil (n = 12); 6,2%, na Colômbia (n = 1); 6,2%, na Polinésia Francesa (n = 1); 6,2%, na Guiana Francesa, Guadalupe e Martinica (n = 1); e 6,2%, realizados concomitantemente entre dois países: Brasil e Austrália (n = 1). Quanto ao período de publicação, observou-se que nove estudos (56,2%) foram publicados em 2018; seis, em 2019 (37,5%); e um, em 2016 (6,2%).

Os resultados apresentados nesta revisão mostram os efeitos no desenvolvimento infantil na exposição pré-natal ao ZIKV. As evidências encontradas revelam anormalidades neurológicas e/ou malformações congênitas nos 16 estudos.

Assim, constatou-se, em dez estudos (62,5%), a presença de microcefalia; em sete (43,7%), alterações oculares, como nistagmo ou deficiência visual; em quatro (25%), ventriculomegalia; em três (18,7%), calcificações subcorticais, alterações no desenvolvimento motor fino, artrogripose; em dois (12,5%), malformação do desenvolvimento cortical, atrofia cerebral, paralisia cerebral com microcefalia, alterações no desenvolvimento motor e cognitivo e perdas auditivas; e em um (6,25%), convulsões, movimentos inquietos aos 12 meses sem microcefalia, alterações no padrão de sono, hipertonia grave e malformação cardíaca^(5,11-25).

Quadro 1 – Caracterização dos estudos primários incluídos na revisão integrativa, quanto à qualidade do STROBE, Brasil, 2019

Autor, (ano)	Título	Tipo de estudo	STROBE
Lage et al., (2019) ⁽¹¹⁾	<i>Clinical, Neuroimaging, and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection</i>	Transversal Retrospectivo	63,3%
Rocha et al., (2019) ⁽¹²⁾	<i>Virus Infection and Microcephaly: A Case-Control Study in Brazil</i>	Caso-controle exploratório	90,9%
Trigueiro et al., (2019) ⁽¹³⁾	<i>Correlation between Cephalic Circumference at Birth and Ocular Alterations in Patients with Microcephaly Potentially Associated with Zika Virus Infection</i>	Coorte	63,6%
Portnoi et al., (2019) ⁽¹⁴⁾	<i>Alterations in Visual Acuity and Visual Development in Infants 1-24 Months Old either Exposed to or Infected by Zika Virus During Gestation, with and without Microcephaly</i>	Coorte	59%
Einspieler et al., (2019) ⁽¹⁵⁾	<i>Association of Infants Exposed to Prenatal Zika Virus Infection With Their Clinical, Neurologic, and Developmental Status Evaluated via the General Movement Assessment Tool</i>	Coorte	95,4%
Ventura et al., (2019) ⁽¹⁶⁾	<i>Early Gross Motor Development Among Brazilian Children with Microcephaly Born Right After Zika Virus Infection Outbreak</i>	Observacional prospectivo	63,6%
Cortes et al., (2018) ⁽¹⁷⁾	<i>Clinical Assessment and Brain Findings in a Cohort of Mothers, Fetuses and Infants Infected with ZIKA Virus</i>	Coorte longitudinal	72,7%
Subissi et al., (2018) ⁽⁵⁾	<i>Zika Virus Infection during Pregnancy and Effects on Early Childhood Development, French Polynesia, 2013-2016</i>	Estudo de caso-controle	77,2%
Tsui et al., (2018) ⁽¹⁸⁾	<i>Eye Findings in Infants With Suspected or Confirmed Antenatal Zika Virus Exposure.</i>	Coorte	77,2%
Zin et al., (2018) ⁽¹⁹⁾	<i>Visual Function in Infants with Antenatal Zika Virus Exposure</i>	Transversal	59,0%
Hoën et al., (2018) ⁽²⁰⁾	<i>Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas</i>	Coorte prospectivo	66,6%
Pinato et al., (2018) ⁽²¹⁾	<i>Sleep Findings in Brazilian Children with Congenital Zika Syndrome</i>	Coorte	59,0%
França et al., (2018) ⁽²²⁾	<i>Growth and Development of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Syndrome in Brazil</i>	Observacional, analítico e transversal	77,2%
Wheeler et al., (2018) ⁽²³⁾	<i>Skills Attained by Infants with Congenital Zika Syndrome: Pilot Data from Brazil</i>	Coorte	45,4%
Orofino et al., (2018) ⁽²⁴⁾	<i>Cardiac Findings in Infants with in Utero Exposure to Zika Virus - a Cross Sectional Study</i>	Transversal	68,1%
Kikuti et al., (2016) ⁽²⁵⁾	<i>Congenital Brain Abnormalities during a Zika Virus Epidemic in Salvador, Brazil, April 2015 to July 2016</i>	Coorte	45,4%

Quadro 2 – Caracterização dos estudos primários incluídos na revisão, segundo o perfil das crianças nascidas, cujas mães tiveram infecção por zika, Brasil, 2019

Autor (ano)	Objetivo	Local	Amostra	Resultados principais
Lage et al., (2019) ⁽¹¹⁾	Descrever os achados clínicos, de neuroimagem e neurofisiológicos de crianças com microcefalia congênita diagnosticada no nascimento, associados à infecção congênita ZIKV.	Brasil	102 recém-nascidos com microcefalia	Microcefalia grave (54,9%), malformações cerebrais (100%); atrofia cerebral (92,1%), ventriculomegalia (92,1%), malformação do desenvolvimento cortical (85,1%) e calcificações subcorticais (80,2%); anormalidades nos exames neurológicos (97,0%), convulsões (56,3%) e artrogripose (10,8%); perda auditiva (17,3%) e deficiência visual (14,1%) dos lactentes.
Rocha et al., (2019) ⁽¹²⁾	Identificar fatores associados ao diagnóstico de microcefalia em RNs, incluindo infecção pelo vírus zika.	Brasil	58 crianças com microcefalia e 116 controles	A chance de ter um RN com microcefalia foi 14 vezes maior entre as mães que tiveram infecção pelo vírus zika ($p < 0,001$).
Trigueiro et al., (2019) ⁽¹³⁾	Descrever o perfil de crianças com microcefalia, cujas mães tiveram infecção por zika durante a gravidez.	Brasil	20 RNs com microcefalia	Alterações oculares (70%) e atrofia macular (30%). Alterações oculares variaram da normalidade à palidez e hipoplasia do nervo óptico, dispersão do epitélio pigmentar da retina na região macular e atrofia macular coriorretiniana.
Portnoi et al., (2019) ⁽¹⁴⁾	Avaliar a acuidade visual e o desenvolvimento da acuidade visual em crianças expostas ao vírus zika na gestação.	Brasil	23 crianças expostas e 24 crianças infectadas	A acuidade visual anormal foi encontrada em 5 de 24 crianças infectadas por ZIKV. Das quatro crianças com microcefalia, duas apresentaram perda de acuidade visual e uma apresentou exame de fundo de olho anormal.

Continua

Continuação do Quadro 2

Autor (ano)	Objetivo	Local	Amostra	Resultados principais
<i>Einspieler et al., (2019)⁽¹⁵⁾</i>	Realizar avaliação geral do movimento entre crianças de 9 a 20 semanas de idade; e avaliar o desenvolvimento neurológico aos 12 meses de idade em crianças expostas no pré-natal ao ZIKV e em controles pareados.	Brasil/ Austrália	111 crianças expostas e 333 crianças de controle	Das crianças expostas, 50,4% possuíam desenvolvimento neurológico anormal e sem microcefalia. Das dez crianças expostas ao ZIKV sem microcefalia aos 12 meses de idade, sete não possuíam movimentos inquietos. Crianças com microcefalia tinham paralisia cerebral espástica bilateral; nenhuma teve movimentos normais.
<i>Ventura et al., (2019)⁽¹⁶⁾</i>	Avaliar o desenvolvimento motor grosso de crianças com suposta infecção congênita por vírus zika nos primeiros dois anos de vida.	Brasil	77 crianças (idades de 11, 18 e 24 meses)	Todas as crianças avaliadas no estudo evidenciaram diagnóstico clínico de paralisia cerebral (PC) aos 2 anos de idade. Setenta e quatro (96,1%) mostraram habilidades motoras semelhantes às crianças com 4 meses ou menos, e 73 (94,8%) crianças apresentaram quadriplegia. Não foi encontrada diferença significativa ($p = 0,076$) entre 18 e 24 meses.
<i>Cortes et al., (2018)⁽¹⁷⁾</i>	Avaliar a prevalência de microcefalia e a frequência das anomalias com base nos exames de imagens; e obter informações adicionais de avaliações histopatológicas placentárias e fetais e de avaliações clínicas pós-natais.	Colômbia	12 RNs	As principais anormalidades encontradas no exame de ressonância magnética foram (11/12; 91,7%) calcificações e ventriculomegalias, anormalidades do corpo caloso (12/12; 100%), malformações corticais (8/9; 89%). Ao nascimento, a maioria dos neonatos afetados (55,6%-77,8%) apresentou medidas de PC > 3 e desvio-padrão abaixo da média.
<i>Subissi et al., (2018)⁽⁵⁾</i>	Determinar a associação temporal de um <i>cluster</i> de defeitos congênitos com a infecção pelo vírus zika	Polinésia Francesa	21 casos e 102 controles	Microcefalia (33,3%) e disfunção do tronco cerebral caracterizada por incapacidade de sugar e engolir (23,8%), dentre outros defeitos congênitos no SNC (42,8%). Ventriculomegalia (28%) e artrogrípse (14,2%).
<i>Tsui et al., (2018)⁽¹⁸⁾</i>	Caracterizar as manifestações oftálmicas da exposição prénatal confirmada ou suspeita ao vírus zika (ZIKV)	Brasil	224 lactentes	Anormalidades no SNC (40,2%), incluindo microcefalia (27,7%). Anormalidades oculares foram encontradas em 49 de 90 lactentes (54,4%) e correlacionadas com a presença de achados do SNC (<i>odds ratio</i> 14,9; IC 95%: 7,3-30,3; $p < 0,0001$). Das crianças sem microcefalia ou outras anormalidades no SNC, 3,7% apresentaram anormalidades oculares.
<i>Zin et al., (2018)⁽¹⁹⁾</i>	Avaliar a função visual em lactentes com exposição prénatal confirmada ou suspeita de infecção pelo ZIKV durante o surto de zika.	Brasil	173 crianças com microcefalia	Das crianças avaliadas, 49,1% apresentaram achados anormais no SNC; 35,8%, microcefalia; e 13,3%, outras anormalidades no SNC sem microcefalia. A função visual anormal estava presente em 30% das crianças; alterações oculares, em 26%; nistagmo em 15,6%.
<i>Hoën et al., (2018)⁽²⁰⁾</i>	Estimar o risco entre mulheres grávidas com infecção sintomática pelo ZIKV.	Guiana Francesa, Guadalupe e Martinica	546 gestantes com ZIKV	Anormalidades neurológicas e oculares associadas à infecção pelo ZIKV foram observadas em 39 RNs (7,0%; IC: 95%, 5,0 a 9,5). A microcefalia foi detectada em 32 fetos e RNs (5,8%): em 1,6%, era grave; em 1,6%, moderadamente desproporcional; e em 2,5%, moderadamente proporcional. Microcefalia grave ou outras anormalidades cerebrais foram observadas em 17 fetos e RNs (3,1%).
<i>Pinato et al., (2018)⁽²¹⁾</i>	Investigar as características do sono de RNs/lactentes (88 com SCZ e 48 com desenvolvimento saudável, idade e sexo pareado) usando o Questionário Breve de Sono Infantil.	Brasil	136 RNs e lactentes	Das crianças com SCZ, 34,1% apresentaram o sono ruim; 3,5%, mais de três despertares noturnos; 15% permaneceram acordadas à noite por um período superior a uma hora; e 24% tiveram menos de nove horas do tempo total de sono. O tempo médio de início do sono noturno foi mais tardio para o grupo SCZ. Quando a duração do sono noturno foi analisada, 51% do grupo SCZ e 20,8% do grupo saudável apresentaram menos de nove horas de sono.
<i>França et al., (2018)⁽²²⁾</i>	Avaliar o crescimento e o desenvolvimento de crianças com SCZ em comparação com crianças saudáveis.	Brasil	Crianças SCZ (n = 08) / Crianças sem SCZ (n = 16)	A taxa de crescimento médio foi menor no grupo de crianças com SCZ ($p < 0,05$) nas medidas de peso e perímetro cefálico aos 20,5 meses de idade. Houve uma diferença significativa ($p = 0,000$) no desempenho cognitivo e motor entre os grupos.

Continua

Continuação do Quadro 2

Autor (ano)	Objetivo	Local	Amostra	Resultados principais
Wheeler AC, (2018) ⁽²³⁾	Descrever o perfil do desenvolvimento de lactentes com SCZ nas habilidades alcançadas aos 16 meses de idade.	Brasil	52 crianças com SCZ	Das crianças, 81% apresentaram hipertonia grave e contraturas múltiplas; 83,8%, deficiência visual, das quais 41,9% com deficiência grave; 17% evidenciaram deficiência auditiva; 11%, artrogripose. Nenhuma criança mostrou habilidades motoras apropriadas para a idade. Apenas uma (1,9%) foi capaz de sentar-se sem apoio ou andar sem apoio. Cerca de 50% não segurava um objeto pequeno nas mãos e era incapaz de beber líquido em um copo.
Orofino et al., (2018) ⁽²⁴⁾	Relatar achados ecocardiográficos (ECO) em lactentes com exposição pré-natal ao ZIKV confirmada laboratorialmente.	Brasil	120 crianças com exposição pré-natal ao ZIKV	Das crianças, 40% apresentaram alterações observadas em ecocardiograma, enquanto 10,8% tinham defeitos cardíacos como: comunicação interatrial, comunicação interatrial ventricular e persistência do canal arterial. Observou-se a frequência de defeitos cardíacos em RNs que foram expostos no 2º trimestre de gravidez ou naqueles em que o exame de imagem do (SNC) estava alterado no período pós-natal ou em prematuro.
Kikuti et al., (2016) ⁽²⁵⁾	Descrever aspectos clínicos e epidemiológicos do surto de anormalidades cerebrais congênitas; e avaliar a precisão de diferentes critérios de triagem do perímetro cefálico	Brasil	365 neonatos	Anormalidades cerebrais congênitas (45,5%), calcificações intracranianas e ventriculomegalia (86,1%).

O Quadro 2 traz a autoria, o ano, os objetivos dos estudos, o local de origem, a amostra e os principais resultados alcançados.

DISCUSSÃO

Os estudos primários agrupados nesta revisão mostraram evidências da exposição ao ZIKV no período fetal e dos efeitos pós-exposição em recém-nascidos (RN) e em lactentes. As anormalidades neurológicas e/ou malformações congênitas estavam presentes em todos os estudos^(5,11-25). Houve predominância da microcefalia (62,8%)^(5,11-20), no entanto outros estudos apontaram a ocorrência de alterações no SNC e múltiplas malformações^(12,21-25).

O número crescente de nascimentos de recém-nascidos microcefálicos e a exposição ao ZIKV na gestação foram as primeiras evidências observadas pela literatura científica ocorridas no desfecho materno-infantil. Para Brady et al.⁽²⁶⁾ e Noronha et al.⁽²⁷⁾, houve uma associação temporal entre o aumento de casos de microcefalia e a epidemia de Zika; a infecção ocorrida nos dois primeiros trimestres é considerada de maior risco para as mulheres grávidas que residem em áreas com presença do ZIKV. No estudo de Rocha et al.⁽¹²⁾, a microcefalia em recém-nascidos foi 14 vezes maior entre os expostos ao ZIKV no pré-natal. Em outro estudo, com 224 crianças, 90 (40,2%) apresentaram alterações no SNC, como a microcefalia⁽¹⁸⁾.

Outrossim, o ZIKV é teratogênico, e, além da microcefalia, 12 estudos (75%) encontraram outras anomalias cerebrais comprometendo o desenvolvimento neurocerebral^(5,11,15-25). Nesse contexto, verificou-se que a ventriculomegalia^(5,11,17,25) estava presente em 25% dos estudos; as calcificações subcorticais^(11,17,25), em 18,7%; e a malformação do desenvolvimento cortical e a atrofia cerebral^(11,17), em 12,5%. Outras anomalias identificadas em menor proporção foram agenesia do corpo caloso e lisencefalia^(11,17,25).

Além disso, revelou-se a presença de anomalias cerebrais em recém-nascidos com ou sem microcefalia. Também foram encontradas outras manifestações neurológicas, como as crises

convulsivas e movimentos inquietos aos 12 meses de idade^(11,15). Observa-se que a nocividade da infecção pelo ZIKV ao produto fetal não se restringiu à microcefalia congênita.

O neurotropismo do vírus zika foi encontrado em proteínas virais nas células gliais, em células endoteliais e em tecidos cerebrais, sendo também detectadas lesões localizadas na substância branca do cérebro. Esses achados contribuem para o entendimento da interação do vírus com as células hospedeiras⁽²⁷⁾.

Por ser neurotrópico e ter predileção pelo SNC, o ZIKV consegue permanecer por muito tempo no SNC, causando a neurotoxicidade. Com isso, embora a gestante não apresente mais nenhum sintoma, o ZIKV continua causando danos ao SNC do feto. A presença de ZIKV foi detectada no cérebro fetal, na placenta, na membrana e no cordão umbilical, apresentando alta carga viral⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Apenas dois estudos (12,5%)^(11,23) apontaram sinais sugestivos de alterações neurossensoriais: em ambos, cerca de 17% das crianças possuíam perda auditiva. Outras evidências nesta revisão foram as anormalidades na acuidade visual, relatadas em oito estudos (43,7%)^(11,13-14,18-19,23). Em uma coorte de 173 crianças com microcefalia, 30% apresentaram anormalidades na visão; destas, 50% possuíam nistagmo⁽¹⁹⁾. Em outro estudo com 90 crianças, 49 (54,4%) tinham anormalidades na visão. Portanto, correlacionando as alterações no SNC e as manifestações oftálmicas, crianças expostas ao ZIKV na gestação e que não tinham microcefalia possuíam anormalidades oftálmicas em menor proporção (n = 5; 3,7%)⁽¹⁸⁾.

As anormalidades no campo visual estão presentes em crianças expostas no período fetal ao ZIKV, mesmo naquelas que não apresentaram microcefalia e/ou alterações no SNC. As anormalidades mais comuns relatadas em outros estudos foram atrofia coriorretiniana, anormalidades no nervo óptico (hipoplasia e escavação do disco óptico), reflexo foveal, atrofia neuroretiniana macular. Neste estudo, não foram encontradas alterações no campo visual em recém-nascido sem microcefalia⁽³⁰⁾.

Pelos estudos encontrados nesta revisão, entende-se que crianças nascidas de mães expostas ao ZIKV, embora tenham ou não microcefalia, devem receber avaliação para o campo visual e devem ser acompanhadas por um longo período. Surge, então, a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento periódico dessas crianças, que devem ser priorizados pelos serviços públicos de saúde.

Destarte, as alterações oftálmicas, as contraturas articulares e o excesso de pele no couro cabeludo foram relatados em um estudo associado à infecção congênita por ZIKV⁽²⁹⁾. Nesta revisão, a cardiopatia congênita foi relacionada à exposição ao ZIKV no período fetal, presente em 14% dos RNs prematuros, em 10% dos lactentes em que as mães foram expostas ao ZIKV no segundo trimestre de gestação e em 11% dos lactentes que tiveram resultados de exames de imagem com alterações no SNC. Nenhum dos recém-nascidos apresentou defeitos cardíacos graves⁽²⁴⁾.

Nesse sentido, a cardiopatia congênita foi associada à SCZ, encontrada em menor proporção (6,25%) nesta revisão. Outros estudos também apontam para o nascimento de recém-nascidos com artrogripose^(5,11,23), ocasionando prejuízos no desenvolvimento motor dessas crianças.

Decerto, as crianças expostas ao ZIKV no período pré-natal apresentam, em curto ou longo prazo, alterações no desenvolvimento motor e/ou no desenvolvimento cognitivo, mesmo aquelas sem evidências de microcefalia.

Quanto à avaliação do desenvolvimento motor grosso em 80 crianças com diagnóstico da SCZ, todas receberam diagnóstico clínico de paralisia cerebral – PC⁽¹⁶⁾. Em outro estudo, foi constatado o atraso no desenvolvimento cognitivo e desenvolvimento motor extremamente baixo⁽²²⁾. Ainda no estudo de França et al.⁽²²⁾, as crianças não expostas ao ZIKV revelaram desenvolvimento cognitivo e motor normal.

O desenvolvimento motor fino dos lactentes com SCZ aos 16 meses apresentava-se comprometido, pois não demonstravam interesse social e não eram capazes de beber líquidos em um copo mantido pelo cuidador. Neste estudo, o sono não foi considerado problema para a maioria dos lactentes, no entanto nenhum deles apresentou habilidades apropriadas para a idade⁽²³⁾.

Ao acompanhar as características do sono de 136 recém-nascidos e lactentes, foi evidenciado que 34,1% das crianças com SCZ tinham o sono ruim, 3,5% despertavam mais de três vezes à noite, 15% passavam mais de uma hora acordados à noite e 24% tinham menos de nove horas de tempo total de sono⁽²¹⁾.

Diante desse contexto, vê-se que a infecção materno-fetal por ZIKV é um problema de saúde pública. A exposição do feto ao vírus zika pode ocorrer em qualquer período gestacional, com potencial de causar sérios problemas para o neurodesenvolvimento infantil. Os achados encontrados neste estudo apontam para a necessidade de intervenções precoces no cuidado infantil. As crianças com SCZ necessitam de cuidados especiais de saúde durante toda a vida, sendo necessária uma vigilância cuidadosa entre neonatos potencialmente afetados e seus familiares^(11,23). O acompanhamento por profissionais da saúde, médicos e enfermeiros, na assistência ao pré-natal e no crescimento e

desenvolvimento infantil, é primordial para a prevenção e redução de danos causados pelo ZIKV.

Limitações do estudo

A aplicação do STROBE limitou a seleção dos estudos, haja vista que apenas os estudos primários observacionais foram selecionados, enquanto outros, que poderiam oferecer informações adicionais, foram excluídos por não se adequarem ao instrumento.

Contribuições para a Enfermagem, Saúde ou Política Pública

Os resultados apresentados nesta revisão contribuem para um melhor cuidado com a saúde materno-infantil. Em territórios onde existam mosquitos *Aedes aegypti* e circulação do vírus zika, faz-se necessário que profissionais de saúde conheçam os efeitos do ZIKV no produto fetal e no desenvolvimento infantil. Dessa forma, os enfermeiros, bem como outros profissionais que atuam na Atenção Primária à Saúde – APS, mediante o conhecimento dessas informações, podem contribuir com ações de promoção e de prevenção da saúde materno-infantil.

CONCLUSÃO

Nesta revisão integrativa, foram encontrados estudos que evidenciaram o efeito do vírus zika no produto fetal e os danos irreparáveis ocorridos no desenvolvimento infantil. Os estudos avaliaram recém-nascidos e lactentes, nos quais foram encontradas malformações congênitas e outras alterações no SNC, com destaque para a microcefalia, atrofia cerebral, ventriculomegalia, calcificações subcorticais, nistagmo, paralisia cerebral, alteração no padrão de sono, deficiência auditiva e visual, cardiopatias congênitas e artrogripose.

Levando-se em consideração que são muitos os países com circulação de mosquitos *Aedes aegypti* e/ou *Aedes albopictus*, devem ser intensificadas ações de controle desses vetores, bem como desenvolvimento de ações de promoção da saúde aos casais que desejam engravidar e às gestantes, alertando-os sobre os malefícios causados pelo ZIKV.

Sabendo-se que os primeiros anos de vida de uma criança são importantes para o neurodesenvolvimento, a avaliação das habilidades adquiridas permite que os profissionais da saúde identifiquem atrasos no desenvolvimento infantil, os quais podem estar afetados por diversos fatores de risco, como a exposição pré-natal ao ZIKV. A identificação em tempo oportuno do atraso no desenvolvimento e a estimulação precoce favorecem positivamente o desenvolvimento neuropsicomotor.

Recomenda-se aos profissionais da saúde, em especial o enfermeiro, a intensificação no cuidado materno-infantil, promovendo a saúde da diáde, desde a gestação, perpassando pelo nascimento, até os 24 meses de vida da criança. A caderneta de saúde da criança é um instrumento de trabalho importante para que o profissional realize um acompanhamento integral, de modo que identifique precocemente alterações no crescimento e no desenvolvimento infantil.

REFERÊNCIAS

1. Marinho PS, Cunha AJ, Amim Jr J, Prata-Barbosa A. A review of selected Arboviruses during pregnancy. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:17. doi: 10.1186/s40748-017-0054-0
2. Musso D, Ko AI, Baud D. Zika Virus Infection: after the Pandemic. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1444-57. doi: 10.1056/NEJMra1808246
3. Brasil P, Pereira Jr JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321-34. doi: 10.1056/NEJMoa1602412
4. Coronell-Rodríguez W, Arteta-Acosta C, Suárez-Fuentes MA, Burgos-Rolon MC, Rubio-Sotomayor MT, Sarmiento-Gutiérrez M, et al. Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Rev Chil Infectol.* 2016;33(6):665-73. doi: 10.4067/S0716-10182016000600009
5. Subissi L, Dub T, Besnard M, Mariteragi-Helle T, Nhan T, Lutringer-Magnin D, et al. Zika virus infection during pregnancy and effects on early childhood development, French Polynesia, 2013–2016. *Emerging Infect Dis.* 2018;24(10):1850-8. doi: 10.3201/eid2410.172079
6. Ministério da Saúde (BR). Atenção ao pré-natal de baixo risco [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2019 Nov 12]. 320 p. Available from: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_pre_natal_baixo_risco.pdf
7. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and birth defects: reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1981-7. doi: 10.1056/NEJMra1808246
8. Whittemore R, Knaf K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52(5):546-53. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
9. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Strobe Initiative: grants paragraph communication observational studies. *Rev Saúde Pública.* 2010;44(3):1-5. doi: 10.1590/S0034-89102010000300021
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, and the PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Phys Ther* 2009;89(9):873-80. doi: 10.1093/ptj/89.9.873
11. Lage MLC, Carvalho AL, Ventura PA, Taguchi TB, Fernandes AS, Pinho SF, et al. Clinical, neuroimaging, and neurophysiological findings in children with microcephaly related to congenital Zika Virus Infection. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(3):309. doi: 10.3390/ijerph16030309
12. Rocha SGM, Correia LL, Da Cunha AJLA, Rocha HAL, Leite AM, Campos JS, et al. Zika Virus Infection and Microcephaly: a case-control study in Brazil. *Ann Glob. Health.* 2019;85(1):116. doi: 10.5334/aogh.2394
13. Trigueiro SA, Neves BF, Aguiar MSB, Araujo JSS. Correlation between cephalic circumference at birth and ocular alterations in patients with microcephaly potentially associated with Zika Virus infection. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65(6):909-13. doi: 10.1590/1806-9282.65.6.909
14. Baran LCP, Costa MF, Vidal KS, Damico FM, Barboni MTS, Lima DS, et al. Alterations in visual acuity and visual development in infants 1-24 months old either exposed to or infected by Zika virus during gestation, with and without microcephaly. *J AAPOS.* 2019;23(4):215. doi: 10.1016/j.jaapos.2019.03.005
15. Einspieler C, Utsch F, Brasil P, Aizawa CYP, Peyton C, Hasue RH, et al. Association of infants exposed to prenatal Zika Virus Infection with their clinical, neurologic, and developmental status evaluated via the general movement assessment tool. *JAMA.* 2019;2(1):1-13. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7235
16. Ventura PA, Lage MLC, Carvalho AL, Fernandes AS, Taguchi TB, Nascimento-Carvalho CM. Early gross motor development among Brazilian children with microcephaly born right after Zika Virus Infection outbreak. *J Dev Behav Pediatr.* 2019;41(2):134-40. doi: 10.1097/dbp.0000000000000722
17. Cortes MS, Rivera AM, Yopez M, Guimaraes CV, Yunes ID, Zarutskie A, et al. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with ZIKA virus. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(4):440. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.012
18. Tsui I, Moreira MEL, Rossetto JD, Vasconcelos Z, Gaw SL, Neves LM, et al. Eye findings in infants with suspected or confirmed antenatal Zika Virus exposure. *Pediatrics.* 2018;142(4):e20181104. doi: 10.1542/peds.2018-1104
19. Zin AA, Tsui I, Rossetto JD, Gaw SL, Neves LM, Zin OA, et al. Visual function in infants with antenatal Zika virus exposure. *J AAPOS.* 2018;22(6):452-6. doi: 10.1016/j.jaapos.2018.07.352
20. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabie A, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *N Engl J Med.* 2018;378(11):985-94. doi: 10.1056/NEJMoa1709481
21. Pinato L, Ribeiro EM, Leite RFP, Lopes TF, Pessoa ALS, Campos LMG, et al. Sleep findings in Brazilian children with congenital Zika syndrome. *Sleep.* 2018;41(3). doi: 10.1093/sleep/zsy009
22. França TLB, Medeiros WR, Souza NL, Longo E, Pereira SA, Oliveira França TB. Growth and development of children with microcephaly associated with congenital Zika virus syndrome in Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9):1990. doi: 10.3390/ijerph15091990
23. Wheeler AC. Development of infants with congenital Zika syndrome: what do we know and what can we expect? *Pediatrics.* 2018;141:154-60. doi: 10.1542/peds.2017-2038D
24. Orofino DHG, Passos SRL, Oliveira RVC, Farias CVB, Leite M, Pone SM, et al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(3):e0006362. doi: 10.1371/journal.pntd.0006362
25. Kikuti M, Cardoso CW, Prates APB, Paploski IAD, Kitron U, Reis MG, et al. Congenital brain abnormalities during a Zika virus epidemic in Salvador, Brazil, April 2015 to July 2016. *Euro Surveill.* 2018;23(45):1-10. doi: 10.2807/1560-7917.es.2018.23.45.1700757

26. Brady OJ, Osgood-Zimmerman A, Kassebaum NJ, Ray SE, Araujo VEM, Nobrega AA, et al. The association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil 2015-2017: an observational analysis of over 4 million births. *PLoS Med.* 2019;16(3):e1002755. doi: 10.1371/journal.pmed.1002755
 27. Noronha L, Zanluca C, Azevedo MLV, Luz KG, Santos CND. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111(5):287-93. doi: 10.1590/0074-02760160085.
 28. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika Virus as a cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med.* 2016;374:1506-9. doi: 10.1056/NEJMp1602708
 29. Pacheco-Romero J. Zika virus: A new challenge for obstetricians and gynecologists. *Rev Peru Ginecol Obstetr* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 16];62(2):219-42. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000200010
 30. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1552-63. doi: 10.1056/NEJMra1602113
-