



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
Instituto Multidisciplinar em Saúde  
Campus Anísio Teixeira



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA DA SAÚDE

**ANA CLARA SANTOS ALVES DE OLIVEIRA FREITAS**

**IMPACTOS DAS INFECÇÕES VIRAIS CONGÊNITAS NO  
NEURODESENVOLVIMENTO**

**Vitória da Conquista - Bahia**

**DEZEMBRO DE 2023**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
Instituto Multidisciplinar em Saúde  
Campus Anísio Teixeira



**ANA CLARA SANTOS ALVES DE OLIVEIRA FREITAS**

**IMPACTOS DAS INFECÇÕES VIRAIS CONGÊNTAS NO  
NEURODESENVOLVIMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Saúde, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Psicologia da Saúde.

Área de Concentração: Psicologia da Saúde  
Linha de Pesquisa 2 - Desenvolvimento Humano e Práticas Educativas na Saúde

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Patrícia Martins de Freitas

**Vitória da Conquista - Bahia**

**DEZEMBRO DE 2023**

Biblioteca Universitária Campus Anísio Teixeira – SIBI/UFBA

F866

Freitas, Ana Clara Santos Alves de Oliveira.

Impactos das infecções virais congênicas no neurodesenvolvimento /  
Ana Clara Santos Alves de Oliveira. -- Vitória da Conquista, BA: UFBA,  
2023.

122 f.; il.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Patrícia Martins de Feitas.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia da  
Saúde) - Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em  
Saúde, 2023.

1. Neurodesenvolvimento. 2. Infecções Virais. 3. Desenvolvimento  
Neuropsicomotor. I. Universidade Federal da Bahia, Instituto  
Multidisciplinar em Saúde. II. Freitas, Patrícia Martins. III. Título.

CDU: 614.4

## **RESUMO**

Este trabalho de conclusão de curso foi desenvolvido para investigar os efeitos das infecções virais congênicas para o neurodesenvolvimento e apresentar formas de identificação por meio da avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor. O estudo desenvolvido faz parte da conclusão do Mestrado Profissional em Psicologia da Saúde e está ligado à linha de Pesquisa Desenvolvimento Humano e Práticas Educativas na Saúde. Por meio de revisão sistemática da literatura foram investigados os efeitos de infecções como COVID-19. A revisão foi escolhida como modelo metodológico com objetivo de sintetizar os principais achados da literatura e apontar direcionamentos para a atuação dos profissionais da saúde. Após os resultados da revisão verificou-se a necessidade de elaboração de material informático para os profissionais e para a população sobre os riscos das infecções virais e sobre os sinais de identificação de atraso neuropsicomotor. Assim a dissertação está composta por dois produtos, um bibliográfico que o artigo de revisão e outro produto técnico que é a cartilha informativa. Primeiro será apresentado o artigo de revisão e posteriormente a cartilha. Artigo de Revisão: O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura e a confecção de uma cartilha informativa para pais e profissionais da área de saúde. A revisão sistemática de literatura investigou os impactos do neurodesenvolvimento infantil relacionados à infecção congênita pelo SARS-CoV-2 com foco nas consequências neurológicas que podem acarretar para o desenvolvimento neuropsicomotor dos bebês e crianças. Os estudos analisados na revisão sistemática mostraram identificação de sinais de atraso através das escalas de avaliação neuropsicomotora; a exposição a infecção congênita foi dividida entre gestantes sintomáticas e assintomáticas e os resultados identificaram atraso neuropsicomotor em 71,4% dos estudos analisados. A cartilha informativa foi desenvolvida com o objetivo de orientar pais e profissionais da saúde sobre a relação entre as infecções congênicas por vírus, como o zika vírus, o SARS-CoV-2 relacionados aos possíveis atrasos do neurodesenvolvimento, abrangendo informações fundamentais sobre as infecções virais, o desenvolvimento neural, o desenvolvimento infantil e os transtornos do neurodesenvolvimento. A abordagem da cartilha é acessível e visa facilitar a compreensão tanto para pais quanto para profissionais da saúde, oferecendo orientações valiosas. Este trabalho contribui para a literatura científica e fornece uma síntese abrangente das implicações do neurodesenvolvimento infantil em contextos de infecções congênicas, buscando impactar a prática clínica e o suporte familiar por meio da criação de uma ferramenta educacional aplicável e relevante.

## **ABSTRACT**

This final work was developed to investigate the effects of congenital viral infections on neurodevelopment and present ways of identification through the assessment of neuropsychomotor development. The study is part of the completion of the Professional Master's Degree in Health Psychology and is linked to the line of Research Human Development and Educational Practices in Health. Through a systematic review of the literature, the effects of infections such as COVID-19 were investigated. The review was chosen as a methodological model with the objective of synthesizing the main findings in the

literature and pointing out directions for the actions of health professionals. After the results of the review, it was verified the need to develop computer material for professionals and the population on the risks of viral infections and on the signs of identifying neuropsychomotor delay. Thus, the dissertation is composed of two products, a bibliographical one, which is the review article, and another technical product, which is the informative booklet. First the review article will be presented and then the booklet. First the review article will be presented and then the booklet. Review Article: The objective of this study was to carry out a systematic literature review and create an informative booklet for parents and health professionals. The systematic literature review investigated the impacts on child neurodevelopment related to congenital SARS-CoV-2 infection, focusing on the neurological consequences that may have on the neuropsychomotor development of babies and children. The studies analyzed in the systematic review showed identification of signs of delay through neuropsychomotor assessment scales; exposure to congenital infection was divided between symptomatic and asymptomatic pregnant women and the results identified neuropsychomotor delay in 71.4% of the studies analyzed. The informative booklet was developed with the aim of guiding parents and health professionals on the relationship between congenital virus infections, such as the Zika virus and SARS-CoV-2, related to possible delays in neurodevelopment, covering fundamental information about viral infections, neural development, child development and neurodevelopmental disorders. The booklet's approach is accessible and aims to facilitate understanding for both parents and healthcare professionals, offering valuable guidance. This work contributes to the scientific literature and provides a comprehensive synthesis of the implications of child neurodevelopment in the context of congenital infections, seeking to impact clinical practice and family support through the creation of an applicable and relevant educational tool.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>9</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Objetivos gerais.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>11</b>
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
<b>4.1 Doenças infecciosas e desenvolvimento neural.....</b>	<b>11</b>
<b>4.2 Desenvolvimento neuropsicomotor e atraso do neurodesenvolvimento.....</b>	<b>13</b>
<b>4.3 Zika vírus.....</b>	<b>14</b>
<b>4.4 COVID-19.....</b>	<b>16</b>
<b>5. FORMATO DA DISSERTAÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>6. ARTIGO.....</b>	<b>18</b>
<b>7. CARTILHA.....</b>	<b>48</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>109</b>
<b>9. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>110</b>

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família,

Vocês sempre foram a base fundamental que sustenta cada passo deste caminho acadêmico desde a graduação. As palavras de incentivo, a compreensão nos momentos desafiadores e o apoio sempre foram necessários. Agradeço por todo o amor e encorajamento que me proporcionaram.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Patrícia Martins de Freitas,

Gostaria de expressar a minha gratidão pela orientação excepcional ao longo dessa jornada acadêmica. O seu conhecimento, a paciência, a capacidade de instigar o pensamento crítico e o comprometimento foram fundamentais para essa trajetória. Cada orientação foi uma oportunidade de aprendizado e crescimento.

A todos os integrantes do Núcleo de Investigações Neuropsicológicas da Infância e Adolescência (NEURÔNIA), em especial a estudante de iniciação científica, Karen Luíza Oliveira Meira por todo o apoio e disponibilidade durante a realização deste projeto.

## **LISTA DE ABREVIACÕES**

APS - Atenção Primária à Saúde

COVID - *Corona Virus Disease* / Doença do coronavírus

DI - Deficiência Intelectual

DNCI - Doenças de Notificação Compulsória Imediata

DNPM - Desenvolvimento Neuropsicomotor

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

MF-SNC - Malformações do Sistema Nervoso Central

OMS - Organização Mundial da Saúde

SNC - Sistema nervoso central

SUS - Sistema Único de Saúde

ZIKV - Zika vírus



## 1. INTRODUÇÃO

A Deficiência Intelectual (DI) é um transtorno do neurodesenvolvimento e se caracteriza por déficits tanto cognitivos quanto das capacidades mentais genéricas, como o raciocínio, solução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, juízo, aprendizagem acadêmica e aprendizagem pela experiência. Isso implica em prejuízos funcionais, tanto intelectuais quanto adaptativos. A DI é diagnosticada quando um indivíduo não atinge os marcos de desenvolvimento esperados para a idade (APA, 2023; AAMR, 2006). Estudos apontam que a DI atinge 1 a 2% da população mundial e é mais frequente em meninos (Galaburda, 2010; Milian et al., 2013; APA, 2023). Em 2022, de acordo com um levantamento do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), foi apontado que 8,4% da população brasileira acima de dois anos de idade tem algum tipo de deficiência e aproximadamente 1,2% da população brasileira têm DI (IBGE, 2022).

Os distúrbios cromossômicos durante a gestação são um dos fatores que podem ocorrer nos períodos pré-natais ou neonatais, sendo esses de natureza biológica e biomédica (Huang, 2016). A DI que tem como sintomas atrasos cognitivos, pode ocorrer como consequência de doenças infecciosas por vírus, fungos, ou bactérias que atingem o sistema nervoso central (SNC) (APA, 2023). Intercorrências infecciosas podem ocorrer em qualquer estágio da gestação, pois as mulheres grávidas estão expostas a infecções prevalentes na comunidade e também convivem com pessoas que são grupo de risco para patologias infecciosas em geral. Os agentes infecciosos mais prevalentes que podem infectar a gestante e o feto, sendo mais prevalente o acrônimo TORCH (T - toxoplasmose; R - rubéola; C - citomegalovírus; H - herpes vírus) (Fonseca, Pianetti & Xavier, 2011; Jaan & Rajnik, 2023).

De acordo com Brunoni et al. (2016), os estudos sobre o vírus Zika (ZIKV), têm se concentrado em processos biológicos sobre a contaminação e transmissão, indicando que há possibilidade de alterações no neurodesenvolvimento de crianças que apresentam microcefalia relacionada ao vírus. Investigações clínicas têm mostrado a identificação pré-natal da microcefalia, foram detectadas malformações congênitas e anomalias oculares (Auriti et al., 2021; Christian et al., 2019). O ZIKV pode se alojar no córtex cerebral e tronco encefálico de fetos com diagnóstico de microcefalia e pode causar consequências (Brunoni et al., 2016; Christian et al., 2019 & Fonseca et al., 2011), como desordens na formação do cérebro, olhos e articulações, perda auditiva congênita (Moore et al. 2017; Brasil et al., 2016; Mitsikas, Gabrani, Giannakou & Lamnisos, 2021). No estudo realizado por Brasil et al. (2016), eles relataram uma prevalência de 42% relacionadas à existência de malformações

congênitas em crianças nascidas de mães que foram infectadas durante a gravidez por ZIKV, também há estudos que mostram a ocorrência de microcefalia durante a gravidez causada pela infecção do ZIKV (De Carvalho, 2016).

A infecção pelo ZIKV durante a gravidez foi associada a anormalidades cerebrais e musculoesqueléticas em recém-nascidos (Duarte et al., 2017; Massetti, Herrero, Alencar, Silva et al. 2020). A síndrome congênita do ZIKV envolve alterações estruturais cerebrais, como ventriculomegalia, afinamento do córtex, padrão de giro anormal, malformações corticais, hipoplasia do corpo caloso, atraso de mielinização, calcificações difusas subcorticais, hipoplasia do tronco cerebral e microcefalia em recém-nascidos (Santos et al, 2018). A idade gestacional em que a exposição ao vírus ocorre pode influenciar resultados clínicos (Vhp, 2020; Kuszpit, 2018). Infecções no primeiro e segundo trimestres têm o maior risco de desenvolver anomalias do SNC, em comparação com infecções do terceiro trimestre (Massetti et al., 2020).

Em 2015, houve um crescimento dos casos de microcefalia, doença pouco conhecida em seu perfil clínico e aspectos epidemiológicos, fazendo com que houvesse diversas vítimas no Brasil deixando o país em alerta, principalmente em algumas localidades do Norte e Nordeste do país (Cruz, Batista Filho, Caminha e Souza, 2016). Entre 2015 e 2016, houve uma epidemia do ZIKV e a região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência (9,1 casos/100 mil habitantes) (Santos, Ramos, Melo, Santos & Maia, 2022). Em cidades do estado da Bahia, a infecção pelo ZIKV surgiu também associada a outras doenças, como erupção cutânea maculopapular, febre, mialgia e conjuntivite (Campos, Bandeira e Sardi, 2015).

No Brasil, há uma atenção ascendente aos casos de infecções de gestantes pelo ZIKV, em razão do aumento da incidência de microcefalia em fetos de mães que tiveram contato com o vírus (Santos et al., 2018). Em alguns estados há atividades sendo realizadas por causa da emergência da microcefalia ocasionada pela síndrome congênita associada ao ZIKV. Uma das atividades é a comunicação on-line de Doenças de Notificação Compulsória Imediata (DNCI) que é divulgada por meio de formulários eletrônicos e notificação via telefone e e-mail; isso facilita a comunicação em tempo real dos casos, contribuindo com o monitoramento epidemiológicos e sanitário (Lima et al., 2018).

Diversas hipóteses sobre a etiologia da microcefalia e evidências recentes têm indicações suficientes para inferir uma relação causal entre a infecção pelo ZIKV no período pré-natal, microcefalia e outras graves anomalias cerebrais (Rasmussen, Jamieson, Honein, e Petersen, 2016). Sendo assim, existem os casos de mães infectadas pelo vírus durante a

gestação sem síndrome congênita ou sinais evidentes de alterações do neurodesenvolvimento (Wheeler et al., 2020), entretanto o acompanhamento dos marcos do desenvolvimento dessas crianças para identificar se existem sinais indicadores de atrasos inicial no neurodesenvolvimento, ou mesmo a sinais da DI, justificando esforços de pesquisa para compreensão desse fenômeno.

O atraso no desenvolvimento pode ter alterações sutis, muitas vezes pouco valorizadas pelos profissionais da saúde, e tendo como resultado muitos casos de diagnósticos tardios ou mesmo ausência de diagnóstico. As alterações do desenvolvimento podem ser dificuldades na aquisição ou execução de habilidades adquiridas nos primeiros anos de vida, como falar, caminhar, com consequências para a funcionalidade e atividades de vida diária. Em razão da gravidade dos possíveis prejuízos maturacionais, torna-se importante que profissionais de saúde ofereçam atenção a esses casos que necessitam de um diagnóstico e de intervenções precoces, de modo a instrumentalizar as famílias para o enfrentamento dessa condição clínica, aumentando as chances de ganhos funcionais. Assim, mães que foram expostas ao vírus devem ter as crianças monitoradas até a fase de escolarização para a identificação de possíveis alterações do neurodesenvolvimento.

Embora estudos apontem que crianças diagnosticadas com a síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV possuem danos cerebrais graves (Ostrander e Bale, 2019), é ainda necessário investigar e identificar os casos de atraso do neurodesenvolvimento e deficiência intelectual em crianças que não apresentam a síndrome congênita, mas cujas mães foram infectadas pelo ZIKV, SARS-CoV-2, citomegalovírus, vírus da dengue e outros vírus durante a gestação, obtendo diagnóstico ao longo do pré-natal.

## **2. JUSTIFICATIVA**

As investigações sobre os efeitos da exposição ao ZIKV, SARS-CoV-2 citomegalovírus e dengue para o neurodesenvolvimento em crianças que as mães tiveram infecções durante a gestação ainda são pouco exploradas, o que reflete a escassez de estudos a respeito desse problema. Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Medline, Portal de Periódicos CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Lilacs, Web of Science, SciElo e Pepsic para identificar possíveis associações entre as infecções congênicas e os atrasos neurocognitivos.

Ao realizar as buscas nas bases de dados, foi evidenciada uma lacuna de estudos sobre as pesquisas de investigação sobre as infecções congênicas, principalmente em relação ao

vírus da dengue. As lacunas podem explicar as restrições de informações que levam ao número reduzido de cuidados pré-natal por gestantes especialmente na busca de exames de rastreio e sorologia que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), impossibilitando pesquisas com coleta de dados com uma amostra representativa da população. Outra lacuna pode ser justificada pela pandemia do coronavírus, pois as pessoas não poderiam estar expostas e em contato com outros para participar de pesquisas científicas. Uma dificuldade de pesquisa nessa área pode ser justificada porque existem infecções assintomáticas, o que dificulta a busca por exames de sangue que apontem infecções durante a gestação.

O tema foi escolhido para analisar estudos científicos relevantes identificando se as crianças que tiveram infecção congênita por ZIKV, SARS-CoV-2, vírus da dengue ou citomegalovírus podem apresentar atraso neuropsicomotor e determinado grau de DI. A análise desses estudos é relevante, pois a correlação entre as infecções intrauterinas e o desenvolvimento das crianças têm o potencial de gerar avanços para a ciência e para a saúde pública em geral, sendo importante para que as famílias tenham evidências para buscarem o diagnóstico precoce e, desse modo, procurem um tratamento eficaz desde o início do desenvolvimento infantil. Quando o diagnóstico e o tratamento são realizados precocemente, as crianças têm mais chances de se desenvolverem de forma mais adaptativa em questões acadêmicas e de habilidades básicas, as quais são necessárias para o desenvolvimento humano. Considerando a falta de estudos direcionados para essa temática e os impactos sociais relacionados à saúde pública, o projeto possui relevância acadêmica e social.

O estudo é importante para os profissionais de saúde, principalmente os profissionais da APS e os que pretendem se atualizar na área, incluindo os agentes de saúde que estão em contato frequente com as famílias com o objetivo de auxiliar famílias com prevenção de doenças e promoção à saúde. Este estudo de revisão sistemática com a reunião de evidências permitiu a elaboração da cartilha com o objetivo de orientar as famílias e os profissionais da saúde. Também foi importante para a tradução de evidências científicas para os agentes de saúde, profissionais e gestores que atuam na saúde pública, pois atualmente não há dados e artigos publicados em português que apresentam resultados entre as infecções congênitas pelo SARS-CoV-2 associados aos atrasos do neurodesenvolvimento.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos gerais**

Este estudo teve como objetivo geral desenvolver um trabalho sobre os efeitos das infecções congênitas para o neurodesenvolvimento. Para isso foi realizado um estudo de revisão sistemática com a finalidade de sintetizar as evidências e desenvolver um produto, conduzindo o desenvolvimento de projetos e indicando novos rumos para futuras pesquisas e investigações, identificando, assim, quais métodos de pesquisa já foram utilizados em relação às avaliações de desenvolvimento dos bebês com infecção congênita pelos vírus ZIKV, SARS-CoV-2, vírus da dengue, citomegalovírus e outros que podem ser um dos fatores para alguma desordem neurológica ou atraso do neurodesenvolvimento.

As revisões sistemáticas possibilitam uma síntese das evidências que se relacionam a uma estratégia de avaliação específica. Houve a aplicação de métodos sistematizados de busca, avaliação crítica dos artigos selecionados e síntese das informações, integrando as informações de um conjunto de estudos que foram realizados separadamente sobre o tema das infecções congênitas associadas aos atrasos do neurodesenvolvimento. Os artigos analisados na revisão sistemática apresentam resultados diferentes, entretanto na maioria dos estudos analisados, foi identificado atrasos do neurodesenvolvimento.

### **3.2 Objetivos específicos**

- 1) Desenvolver um estudo de revisão sistemática sobre os efeitos da SARS-CoV-2.
- 2) O objetivo específico deste estudo foi elaborar um produto tecnológico (cartilha informativa) para orientar mulheres grávidas, mulheres grávidas que tiveram infecção congênita durante a gestação, as mães, os pais e/ou responsáveis pelas crianças e orientar os profissionais e futuros profissionais da área da saúde, principalmente os profissionais da APS e estudantes de graduação, divulgando orientações e recomendações sobre as infecções congênitas, o desenvolvimento neural, os marcos de desenvolvimento infantil, os atrasos de desenvolvimento, os transtornos do neurodesenvolvimento e como as infecções congênitas podem estar associadas a esses atrasos, para que seja identificado no início do desenvolvimento e as crianças tenham tratamento de forma precoce.

## **4. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **4.1 Doenças infecciosas e desenvolvimento neural**

As doenças infecciosas são doenças causadas por microorganismos, como vírus, bactérias, protozoários ou fungos que podem estar presentes no organismo. Quando há alteração no sistema imune, pode haver uma proliferação dos microorganismos e dependendo do agente infeccioso, pode causar doenças com sintomas específicos. Algumas das doenças infecciosas causadas por vírus são viroses, zika, ebola, caxumba, papilomavírus humano (HPV) e sarampo (Brasil, Ministério da Saúde, 2010; Fonseca, Pianetti & Xavier, 2011).

De acordo com Wouk et al. (2021), o primeiro relato de infecção do SNC com consequente transtorno neurológico foi do pesquisador Bowery et al. no ano de 1992 (Bowery, Bagetta & Nisticó, 1992). Após essa descoberta, as infecções por enterovírus e herpesvírus humano foram associadas à esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e outras doenças, como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, síndrome de Guillain Barré e epilepsia com infecções virais (Wouk et al., 2021).

Atualmente, o entendimento da relação entre outras infecções virais e o desenvolvimento de doenças neurológicas é limitado. De acordo com Berk, Paul & Sabbagh (2014), o desenvolvimento neural inclui a falta de biomarcadores confiáveis para o diagnóstico precoce e tratamentos preventivos eficazes para essas doenças que acometem o SNC. Wouk et al. (2021) ressaltam que algumas infecções virais podem causar danos irreversíveis ao SNC. Além disso, consideram que os vírus são responsáveis por várias epidemias e pandemias, como a epidemia do zika vírus no Brasil (Wheeler et al., 2020) e a pandemia do coronavírus (COVID-19) (Dhouib, 2021).

Infecções intrauterinas podem levar à absorção do embrião (morte em até 25 dias de gestação), abortamento, natimorto, retardo do crescimento intra-uterino, prematuridade, malformação e sequelas, como doença neonatal, hepatoesplenomegalia, microcefalia, icterícia, petéquias, retinocoroidites, surdez, catarata, cardiopatia, anemia, atrofia cerebral, hidroanencefalia, necrose cerebral e cerebelar com calcificação (Fonseca, Pianetti & Xavier, 2011). A formação do SNC depende de um processo complexo e vários fatores ambientais e genéticos atuam, fazendo que esse processo ocorra, na maioria dos casos, sem intercorrências. O SNC é responsável por receber e processar informações sensoriais e o seu desenvolvimento ocorre a partir da terceira semana de gestação e o aumento do crescimento cerebral se inicia por volta do terceiro trimestre gestacional e continua até o quarto ano de vida da criança, pois é necessário para o desenvolvimento das funções neurológicas (Gilmore, Knickmeyer & Gao, 2018).

As malformações do sistema nervoso central (MF-SNC) e os atrasos dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) podem estar relacionados tanto a fatores

genéticos quanto ambientais (Severino et al., 2020). Os genéticos são caracterizados pelo programa genético ser impreciso desde o início, por anomalia cromossômica ou herança genética; as transmissões genéticas podem ser transmitidas incorretamente; o programa genético e a transmissão das informações estão corretos, porém uma lesão pode causar modificações morfológicas (Fonseca, Pianetti & Xavier, 2011). Os fatores ambientais podem ser caracterizados como intercorrências durante a gestação ou o parto, como transmissão de doenças ou infecções maternas, consumo de álcool ou outras drogas, o tabagismo, estresse, sintomas ansiosos ou depressivos maternos, idade materna avançada, sedentarismo ou atividade física de alta intensidade sem acompanhamento de profissionais (Papalia & Martorell, 2022).

Wouk et al. (2021) demonstra em sua pesquisa que é importante dar atenção à relação entre infecções virais e doenças neurológicas, pois a inclusão de vírus na etiologia e diagnóstico de doenças do SNC pode ter um impacto positivo em relação ao manejo e tratamento de complicações incapacitantes e possivelmente letais. Por isso, devem ser incentivados estudos nessa área, visando o desenvolvimento de novas terapias de controle e intervenção.

#### **4.2 Desenvolvimento neuropsicomotor e atraso do neurodesenvolvimento**

Os marcos de DNPM são caracterizados como habilidades que a maioria das crianças devem adquirir até os cinco anos de idade. Habilidades relacionadas a linguagem, motricidade, socialização e cognição são necessárias para o desenvolvimento infantil e atrasos nessas áreas podem estar relacionados a transtornos do neurodesenvolvimento (Santos, Saquetto, Gomes Neto, Santos & Silva, 2021). Os atrasos do DNPM são caracterizados quando o bebê ou a criança não consegue ou apresenta muitas dificuldades em realizar comportamentos ou habilidades que são consideradas essenciais para a fase da vida em que estão vivendo. Todos os principais marcos sensoriais, motores, cognitivos e de linguagem que ocorrem até o segundo ano de vida refletem o desenvolvimento do cérebro, em especial, do córtex cerebral (Cruz, Lifter, Barros, Vieira & Sampaio, 2022).

Desde a gestação, os bebês apresentam habilidades motoras que são consideradas reflexos. Ao nascimento, apresenta reflexos, como o reflexo de Moro, o Darwiniano (de preensão palmar), o tônico cervical assimétrico, o de Babinski, o de sucção e a marcha automática (Salandy, Rai, Gutierrez, Ishak & Tubbs, 2019; Papalia & Martorell, 2022). O bebê apresenta habilidades, como sorrir, balbuciar, engatinhar, andar e falar. Habilidades motoras finas e grossas em bebês são essenciais para o desenvolvimento e para que ocorra,

depende de fatores contextuais, como o fator ambiental, social e de história de vida para a progressão dessas habilidades (Papalia & Martorell, 2022; Sánchez-González et al., 2022).

O desenvolvimento da linguagem representa uma área fundamental do desenvolvimento infantil. Desde o nascimento, o bebê consegue perceber os sons da fala e emitir sons; nos primeiros meses, produzem sons vocálicos que evoluem para balbucios por volta dos 6 meses de vida. O primeiro ano de vida é caracterizado pela aquisição de palavras isoladas, indicando a transição para a fase de vocabulário expressivo. Entre 12 meses e 1 ano e 4 meses, os bebês conseguem expandir o vocabulário e aprender até quatrocentas palavras, formando frases simples. Com um ano e meio a dois anos, ocorre uma explosão vocabular e o vocabulário da criança aumenta significativamente (Feldman, 2019; Papalia & Martorell, 2022). Esses marcos proporcionam uma visão abrangente da trajetória complexa do desenvolvimento da linguagem, servindo como indicadores cruciais do crescimento cognitivo e social das crianças (Vandormael, Schoenhals, Huppi, Filippa & Borradori Tolsa, 2019).

O Atraso Global do Desenvolvimento é uma categoria do Transtorno do Desenvolvimento Intelectual e o indivíduo recebe o diagnóstico quando fracassa em alcançar os marcos do desenvolvimento esperados em várias áreas da função intelectual, sendo aplicada a pessoas que não são capazes de passar por avaliações sistemáticas do desenvolvimento intelectual, incluindo crianças jovens demais para participar de testes padronizados. É uma categoria que requer avaliação após um período de tempo (APA, 2023).

Os fatores de risco da Deficiência Intelectual são genéticos e fisiológicos. As etiologias pré-natais incluem síndromes genéticas, erros inatos do metabolismo, malformações encefálicas, doença materna (inclusive doença placentária) e influências ambientais. As causas perinatais incluem vários eventos no trabalho de parto e no nascimento que levam a encefalopatia neonatal. As causas pós-natais incluem lesão isquêmica hipóxica, lesão cerebral traumática, infecções, doenças desmielinizantes, doenças convulsivas, privação social grave e crônica, síndromes metabólicas tóxicas e intoxicações (APA, 2023).

É importante que os transtornos do neurodesenvolvimento sejam diagnosticados de forma precoce, na primeira infância, pois intervenções psicomotoras contribuem para o desenvolvimento global da criança, incluindo a motricidade, a socialização, a cognição e a linguagem (Rojas, Rivera & Nilo, 2019). Os transtornos do neurodesenvolvimento quando diagnosticados na adolescência ou vida adulta, podem acarretar dificuldades no aprendizado de habilidades que são consideradas simples, como falar, caminhar, habilidades de comunicação e socialização e aprendizagem acadêmica (Feldman, 2019; APA, 2023).



### 4.3 Zika vírus

Zika vírus (ZIKV) é uma arbovirose causada pelo vírus Zika, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, o mesmo agente transmissor da dengue e da chikungunya. A apresentação clínica do ZIKV costuma ser leve ou assintomática (Chibueze et al., 2017), fazendo com que muitos casos não sejam notificados. Além da transmissão pelo *Aedes aegypti*, também há o meio de transmissão via transplacentária de mãe infectada pela picada do mosquito *Aedes aegypti* ou por via sexual (Teixeira et al., 2018).

Apesar do vírus ter se espalhado pela América do Sul e pelo Brasil, ocorreu uma alta predominância de crianças com microcefalia na região nordeste do Brasil. (Teixeira et al., 2018; Wheeler et al., 2020). De acordo com Melo et al. (2016), houve um aumento da notificação de casos de crianças nascidas com microcefalia na região Nordeste do Brasil. No país, o ZIKV foi associado ao *Aedes aegypti* como principal vetor do mosquito e se espalhou por transmissão autóctone para quase todos os estados. Há uma estimativa que entre 500 mil e 1,5 milhão de pessoas tenham sido infectadas no Brasil (Paploski, 2016).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2020), em 2015, houve uma epidemia generalizada de infecção pelo ZIKV no Brasil, que se espalhou pelas Américas, com 87 países e territórios reportando transmissão, fazendo com que alcançasse proporções de pandemia. Entretanto, é difícil estimar a exposição da infecção, pois 60% a 80% das infecções são assintomáticas (Wheeler, et al., 2020).

Devido ao aumento acentuado no número de casos sintomáticos ou suspeitos em todos os continentes, a infecção pelo ZIKA foi declarada uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Nacional em fevereiro de 2016 (Chibueze et al., 2017). De acordo com Peixoto et al. (2018), as manifestações da infecção intrauterina pelo zika vírus são mais graves quando ocorrem no primeiro e segundo trimestres da gestação (Peixoto, Fontes, Bezerra & Abreu, 2018).

De acordo com Teixeira et al. (2018), O ZIKV infecta uma população de células cerebrais que estão em desenvolvimento, incluindo células progenitoras neuronais específicas de prosencéfalo embrionárias, neuroesferas e organoides cerebrais, que causa maior morte celular, desregulação do ciclo celular e redução do crescimento celular. Por isso, pode-se observar neuroimagens de crianças com a síndrome congênita (Basu, 2016).

Estudos realizados por Andrade (2019) sugerem que há prevalência de atrasos na linguagem em crianças que foram expostas ao ZIKV durante a gestação e não apresentaram distúrbios neurológicos. Também foram realizadas avaliações do neurodesenvolvimento em bebês lactentes aos 12 meses de vida expostos verticalmente ao ZIKV, assintomáticos ao

nascimento e os resultados foram correlacionados com o trimestre gestacional em que houve exposição ao vírus. Foram incluídos no estudo 97 recém-nascidos e 36,1% deles apresentaram alterações de pelo menos um domínio avaliado, sendo que em 91,4% estas alterações corresponderam ao domínio da linguagem.

Foi relatado um significativo atraso do neurodesenvolvimento em crianças com a síndrome da zika congênita e microcefalia ao nascimento (Alves et al., 2018). Esse estudo descreveu o padrão de crescimento do perímetro cefálico, o exame neurológico e o desenvolvimento infantil através do Teste Denver II que foi aplicado nessa população. (Alves et al., 2018). Wheeler et al. (2020) avaliaram 121 crianças expostas ao zika vírus durante a gestação. A escala utilizada para a análise de desenvolvimento foi a Escala Bayley de Desenvolvimento para Bebês e Crianças e foi avaliada cognição, coordenação motora grossa e fina, linguagem receptiva e expressiva. A maioria das crianças avaliadas obteve resultados abaixo do esperado relacionados ao desenvolvimento cognitivo, de linguagem e coordenação motora em comparação aos resultados esperados para a sua idade. A maioria (81,8%) das crianças obteve o diagnóstico de microcefalia.

Estudos realizados por Andrade (2019) com 96 lactentes expostos ao zika vírus sem acometimento neurológico. As crianças foram divididas em dois grupos: crianças com infecção comprovada pelo PCR positivo e crianças cuja comprovação era da exposição ao vírus (PCR positivo materno ou do líquido amniótico ou da placenta). O estudo resultou que essas crianças apresentaram a média de escore dentro do limite de normalidade. Porém, em ambos os grupos, a média de escore da linguagem, apesar de estar dentro da faixa esperada para a idade, estava mais próxima do limite inferior, diferente dos outros domínios (cognitivo e motor).

#### **4.4 COVID-19**

Atualmente é conhecido que o SARS-Cov-2 (vírus que causa a doença infecciosa COVID-19) pode invadir o cérebro induzindo doenças neurológicas. O primeiro estudo sobre doença neurológica após infecção pelo SARS-Cov-2 foi relatado durante março de 2020. A revisão sistemática realizada por Dhouib (2021) mostrou que outros achados neurológicos incluem acidente vascular cerebral, comprometimento da consciência e encefalopatia. Além disso, essas informações defendem uma possível neuroinvasão e neurotropismo de SARS-Cov-2.

Um estudo realizado por Mao et al. (2020) avaliou 214 pacientes com diagnóstico de COVID-19 na China, e resultou que 36% dos pacientes apresentaram manifestações

neurológicas, como doença cerebrovascular aguda e comprometimento da consciência. Outro estudo realizado na França relatou que de 64 pacientes infectados pelo SARS-Cov-2, 58 tiveram problemas neurológicos, incluindo encefalopatia, agitação proeminente e confusão (Helms et al., 2020).

Considera-se que a patogênese (momento da implantação e evolução da doença) dos Transtornos do Neurodesenvolvimento, como o TEA, comece durante o desenvolvimento cortical fetal precoce e médio (State & Sestan, 2012). Não há estudos que relatam associação geral entre internações de mulheres grávidas por infecção e evolução do TEA, entretanto foi realizada uma análise de subgrupo em que os resultados mostraram que a internação durante o pré natal ao segundo trimestre gestacional por infecção bacteriana tem associações significativas com o desenvolvimento do TEA (Atladóttir, 2010; Jiang, 2016).

A encefalite e a meningite resultam de causas virais, fúngicas, parasitárias ou bacterianas (Bryan et al., 2013). Os sintomas podem incluir dores de cabeça, febre súbita, vômitos, fotofobia, rigidez no pescoço e nas costas, sonolência, marcha instável, irritabilidade e náusea (Hewitt et al., 2022). Os pacientes também podem apresentar perda da consciência, convulsões, fraqueza muscular ou demência. A COVID-19 pode resultar em um estado de encefalopatia e isso foi relatado através de casos de um paciente (Filatov, Sharma, Hindi & Espinosa, 2020; Poyiadji, Shahin, Noujaim, Stone & Patel, 2020) e de estudos que estão sendo realizados ao longo do tempo para identificar esses sintomas (Hewitt et al., 2022).

A relação entre a infecção congênita por SARS-CoV-2 e os atrasos do neurodesenvolvimento têm sido um ponto de interesse na pesquisa atual. Diversos estudos têm fornecido evidências de transmissão vertical do vírus SARS-CoV-2 da mãe para o feto durante a gravidez (Aldrete-Cortez et al., 2023; Ayesa-Arriola et al., 2023; Mulkey et al., 2022; Ayed et al., 2022). O entendimento aprimorado sobre a infecção congênita pelo SARS-CoV-2 é essencial para desenvolver estratégias de prevenção e manejo adequadas durante a gravidez. É fundamental que haja integração dos dados disponíveis para informar práticas clínicas e políticas de saúde pública, garantindo a segurança materno-infantil diante dos desafios apresentados pela pandemia de COVID-19 (Kaul et al., 2021).

## **5. FORMATO DA DISSERTAÇÃO**

Esta dissertação é apresentada com um artigo de revisão sistemática e um produto tecnológico. O artigo (ver capítulo 6) se trata de uma revisão sistemática da literatura sobre as investigações dos efeitos e os impactos do neurodesenvolvimento que estão relacionados à doença infecciosa COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, tendo como objetivo

sintetizar os achados através dos resultados dos artigos publicados em inglês e português nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Medline, Web of Science, SciELO e Pepsic. Dos 278 estudos encontrados, sete foram analisados e após a leitura, foram identificados sinais de atraso do neurodesenvolvimento, principalmente nas áreas de linguagem e desenvolvimento motor em bebês com infecção congênita por SARS-CoV-2.

A cartilha intitulada “Doenças Infecciosas e Desenvolvimento Infantil” apresentada no capítulo 7 se trata de um produto técnico tecnológico desta pesquisa, que disponibiliza aos pais de bebês e crianças e profissionais da área de saúde, em especial profissionais da Atenção Primária à Saúde um material informativo sobre a relação entre doenças infecciosas, como e possíveis atrasos no desenvolvimento infantil.

## **6. ARTIGO**

### **Covid-19 e Atrasos do Neurodesenvolvimento: uma Revisão Sistemática**

#### **Covid-19 and Neurodevelopmental Delays: a Systematic Review**

#### **RESUMO**

As infecções por SARS-CoV-2 mostram alterações cognitivas ocasionadas por distúrbios neurológicos após quadro de COVID-19. As investigações sobre os efeitos do SARS-CoV-2 para o neurodesenvolvimento direcionou as pesquisas para avaliação dos bebês de mães que foram contaminadas pelo vírus. O SARS-CoV-2 altera o neurodesenvolvimento de crianças que foram expostas ao vírus durante a gestação? O objetivo deste estudo foi sintetizar os achados por meio de uma revisão sistemática. O método utilizado foi a busca de artigos publicados em inglês e português nas seguintes bases de dados: Pubmed, Lilacs, Medline, Web of Science, SciELO e Pepsic. Foi utilizado o operador booleano AND com os seguintes descritores: “covid e desenvolvimento cognitivo e crianças”; “covid e atraso cognitivo e crianças”; “covid e neurodesenvolvimento e gravidez”. Foram encontrados 278 estudos. Os critérios de inclusão foram estudos empíricos - estudos transversais, de coorte, longitudinal, amostra nacional e internacional e pesquisa sobre o atraso do neurodesenvolvimento em crianças com as síndromes congênitas da COVID-19, publicados em qualquer período. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão a amostra foi composta de sete estudos. A análise dos estudos mostrou que a principal forma de identificação dos sinais de atraso do desenvolvimento foram as escalas de avaliação neuropsicomotora. A exposição foi dividida em mães sintomáticas e mães assintomáticas no primeiro, segundo e terceiro trimestre gestacionais. Os resultados identificaram atrasos em 71,4% no neurodesenvolvimento dos bebês investigados no desenvolvimento das seguintes funções: comunicação/linguagem, motor e resolução de problemas. A diferença entre o desenvolvimento típico variou entre

cinco semanas a 11 meses. Os domínios que mais apresentaram atraso foram desenvolvimento motor e comunicação/linguagem. Por meio desses resultados, é possível concluir que o monitoramento das gestantes e dos bebês após infecção da SARS-CoV-2 deve fazer parte das condutas preventivas de atraso do neurodesenvolvimento.

## **ABSTRACT**

SARS-CoV-2 infections show cognitive changes caused by neurological disorders after COVID-19. Investigations into the effects of SARS-CoV-2 on neurodevelopment directed research to evaluate the babies of mothers who were infected by the virus. Does SARS-CoV-2 alter the neurodevelopment of children who were exposed to the virus during pregnancy? This study aimed to synthesize the findings through a systematic review. The method used was to search for articles published in English and Portuguese in the following databases: Pubmed, Lilacs, Medline, Web of Science, SciELO, and Pepsic. The Boolean operator AND was used with the following descriptors: "covid and cognitive development and children," "covid and cognitive delay and children," and "covid and neurodevelopment and pregnancy." A total of 278 studies were found. The inclusion criteria were empirical studies - cross-sectional, cohort, longitudinal studies, national and international samples, and research on neurodevelopmental delay in children with congenital COVID-19 syndromes, published in any period. After applying the inclusion and exclusion criteria, the sample consisted of seven studies. The analysis of the studies showed that the primary way of identifying signs of developmental delay was through neuropsychomotor assessment scales. Exposure was divided into symptomatic and asymptomatic mothers in the first, second, and third trimesters of pregnancy. The results identified delays of 71.4% in the neurodevelopment of the babies investigated in the development of the following functions: communication/language, motor, and problem-solving. The difference between typical development ranged from five weeks to 11 months. The areas that showed the most delay were motor development and communication/language. Based on these results, it is possible to conclude that monitoring pregnant women and babies after SARS-CoV-2 infection should be part of preventive measures against neurodevelopmental delays.

## **Introdução**

A gravidez é um período em que vários mecanismos imunológico-endócrinos sob a influência da progesterona ocorrem para proteger o feto da ativação e expulsão imunológica. As alterações fisiológicas predominantes, embora sejam favoráveis para o feto, tornam a mãe sensível a patógenos infecciosos (Fonseca, Xavier & Pianetti, 2011). A exposição a agentes inflamatórios ou infecciosos durante a gestação pode interromper ou dificultar o desenvolvimento cerebral do feto e isso pode gerar consequências para as capacidades motoras, cognitivas, de linguagem e saúde mental (Bale, 2009; Adams Waldorf & McAdams, 2013; Wheeler et al., 2020; Devaraju et al., 2023). A presença do vírus no sangue da mulher, pode provocar uma transmissão perinatal, ou seja, o vírus pode passar para a corrente sanguínea do feto através da placenta durante a gestação, no parto ou através da amamentação (Karimi, Vahedian-Azimi, Makvandi & Sahebkar, 2021). Infecções durante a gravidez e durante o desenvolvimento fetal podem ser prejudiciais e as infecções não tratadas têm sido associadas a graves anomalias do desenvolvimento neurológico em crianças (Jash & Sharma, 2022), como microcefalia, outras graves anomalias cerebrais (Rasmussen, 2016) e diminuição do peso cerebral com adelgaçamento (diminuição de espessura) do parênquima, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar (malformação congênita do cerebelo) e calcificações macroscópicas e microscópicas (Lebov et al., 2018).

Manifestações neurológicas e as alterações morfológicas variam de acordo com a época da infecção, o tipo de agente e o perfil imunológico da gestante. As infecções congênitas podem ocorrer por protozoários, como a toxoplasmose e por vírus, como o citomegalovírus e o vírus da herpes, os quais podem causar hidrocefalia ou microcefalia, icterícia, anemia, retardo neuropsicomotor, atrofia cerebral e calcificações intracranianas (Deganich, Boudreaux, & Benmerzouga, 2022; Dietrich & Schieffelin, 2019; Jenks, Hoff & Mithal, 2021; Ostrander & Bale, 2019).

A neuroplasticidade cerebral desempenha um papel fundamental no neurodesenvolvimento, permitindo que o cérebro se adapte, aprenda e cresça ao longo da vida de um indivíduo (Innocenti, 2022). Ela ocorre através do fortalecimento das conexões sinápticas entre neurônios que são ativados simultaneamente e desde o desenvolvimento fetal aos dois primeiros anos de vida em que a criança está em fase de desenvolvimento, há um

alto potencial de reorganização funcional, sendo importante a identificação precoce das condições clínicas apresentadas pelo bebê, pois pode apresentar desordens neurológicas (Dan, 2019; Elsayed, Boyer & Burd, 2021; Innocenti, 2022).

As infecções congênitas e as manifestações clínicas estão relacionadas ao atraso do neurodesenvolvimento (Alifieraki et al., 2022; Marbán-Castro, Goncé, Fumadó, Romero-Acevedo & Bardají, 2021; Dietrich & Schieffelin, 2019; Fortin & Mulkey, 2023). A infecção congênita pelo vírus da rubéola pode causar catarata, cardiopatia e surdez (Leung, Hon & Leong, 2019; Winter & Moss, 2022). Cerca de 30% a 40% dos fetos com exposição congênita a sífilis (infecção sexualmente transmissível) são natimortos (Fonseca et al., 2011) e a infecção congênita pode levar a manifestações clínicas, incluindo manifestações cutâneas e viscerais ou infecção assintomática (Keuning et al., 2020). Há evidências de atrasos do neurodesenvolvimento motor, de linguagem e cognição em crianças que foram expostas à infecção congênita pelo Zika vírus (ZIKV) (Wheeler et al., 2020; Faiçal et al., 2019; Power et al., 2020).

Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou como COVID-19 a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Ochani et al., 2021) e em março do mesmo ano, foi declarada a pandemia (disseminação mundial de uma nova doença que se espalha por diferentes continentes com transmissão de pessoa para pessoa) (Hu, Guo, Zhou & Shi, 2020; Mohamadian et al., 2021). O vírus possui natureza letal e isso sugeriu a necessidade de investigar os efeitos para mulheres que foram contaminadas durante a gestação, pois ocorreram muitas dúvidas sobre os efeitos da COVID-19 em mulheres grávidas, incluindo a questão de se as gestantes eram mais suscetíveis à infecção e quais as consequências da infecção congênita (Jamieson & Rasmussen, 2022).

Na revisão realizada por Wei, Bilodeau-Bertrand, Liu & Auger (2021), foi encontrado um risco aumentado de pré-eclâmpsia, parto prematuro e natimorto entre mulheres grávidas com infecção por SARS-CoV-2 do que nas gestantes sem infecção pelo vírus. Em um estudo realizado por Zambrano et al. (2020), cerca de 400.000 mulheres com COVID-19 apresentando sintomas, em comparação com não grávidas, as mulheres grávidas tinham maior probabilidade de serem internadas numa UTI (Unidade de Terapia Intensiva) e tiveram um risco aumentado de morte em 70%.

As respostas imunológicas da mãe a um agente patógeno e à saúde, e não a própria doença (como no caso de doenças resultantes por infecções virais e/ou bacterianas), podem ser responsáveis pelas anormalidades no desenvolvimento do cérebro fetal (Abib et al., 2018; Jash e Sharma, 2022). A infecção por SARS-CoV ou SARS-CoV-2 provocou inúmeros

questionamentos sobre as consequências para a gestação e para o desenvolvimento dos bebês expostos ao vírus. (Namakin, Saadatinasab, Salehiniya & Zardast, 2023). De acordo com Shuffrey et al. (2022), embora seja impossível quantificar com precisão, o número total de bebês em todo o mundo com exposição in utero à infecção materna por SARS-CoV-2 variam na casa dos milhões. Não há dados precisos disponíveis sobre a prevalência da infecção por SARS-CoV-2 entre mulheres grávidas no Brasil, entretanto de acordo com Sutton, Fuchs, D'Alton & Goffman (2020), há estimativa através de relatórios internacionais de que até 15,3% de todas as gestações foram expostas ao vírus.

Estudos realizados por Miskowiak et al. (2021) e Almeria et al. (2020) relataram uma relação entre comprometimento cognitivo e pior função pulmonar sugerindo que a redução do fornecimento de oxigênio ao cérebro pode estar associada ao comprometimento cognitivo (Crivelli et al., 2022). Graham et al. (2021) realizaram exame neurológico em pacientes com COVID-19 e 53% dos pacientes apresentaram resultados anormais, e os sinais neurológicos mais frequentes foram déficit de memória de curto prazo por recordação de quatro itens (32%) e déficit de atenção em série, por sete segundos (27%). Em um estudo realizado por Hadad et al. (2022) com 46 adultos, foram relatados sintomas cognitivos relacionados a COVID-19 pelos pacientes, como dificuldade de memória (100%), distúrbios de humor (84%), dificuldades em realizações nas atividades de vida diária (AVDs) (67%) devido a dificuldades cognitivas. Em comparação com uma amostra normativa, eles obtiveram piores pontuações em funções executivas, linguagem e atenção.

De acordo com Forestieri, Pintus, Marcialis, Pintus & Fanos (2021), a infecção congênita por SARS-CoV-2 pode ter efeitos patogênicos específicos, desencadeando a resposta imune materna contra o próprio agente infeccioso e ativando uma tempestade pró-inflamatória de citocinas. Isso pode causar um aumento da probabilidade do bebê desenvolver uma desordem neurológica, principalmente, algum transtorno do neurodesenvolvimento (Haddad, Patel & Schmid, 2020). Em estudo de revisão, Mirbeyk, Saghazadeh & Rezaei (2021) encontraram resultados de que a maioria dos recém nascidos não estavam contaminados, mas apresentaram sintomas como febre, vômito, dificuldades respiratórias e pneumonia.

Os transtornos do neurodesenvolvimento, de acordo com a APA (2023), podem ser classificados como Transtorno do Desenvolvimento Intelectual (Deficiência Intelectual), Transtornos da Comunicação, Transtorno do Espectro Autista (TEA), Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH), Transtorno Específico da Aprendizagem, Transtornos Motores e Transtorno de Tique, as causas para esses transtornos são sempre multifatoriais e



um dos fatores ambientais é a infecção por vírus, como ZIKV, herpes simples, adenovírus ou citomegalovírus e infecções por estreptococos que foram correlacionadas com esses transtornos, mas não há evidências sobre as associações causais (Finger-Jardim et al., 2014; Dietrich & Schieffelin, 2019; Deganich et al., 2022).

Este artigo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os impactos da infecção por SARS-CoV-2 no neurodesenvolvimento de bebês e crianças que foram expostos de forma congênita. A síntese das informações já produzidas poderá contribuir para investigações mais detalhadas sobre os efeitos do SARS-CoV-2 no desenvolvimento do cérebro fetal e do neurodesenvolvimento infantil.

### **Método**

O método utilizado foi revisão sistemática da literatura com o objetivo de descrever os atrasos do neurodesenvolvimento relacionados à infecção viral por SARS-CoV-2. Foram selecionados estudos nacionais e internacionais publicados indexados nas bases de dados Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Portal de Periódicos Eletrônicos de Psicologia (PePSIC). As buscas dos descritores foram feitas em inglês e português. A data da última consulta em todas as bases de dados foi no dia 01 de julho de 2023. Nenhum risco potencial de viés foi identificado durante o processo de revisão. As conclusões foram baseadas na evidência e consideraram a relevância dos estudos incluídos.

Para a estratégia de busca, os descritores utilizados para a realização da pesquisa em inglês foram combinados com operadores booleanos, podendo estar localizados no título, resumo ou assunto dos artigos: (covid) AND (cognitive development) AND (children); (covid) AND (cognitive delay) AND (children) e (covid) AND (neurodevelopment) AND (pregnancy).

Os descritores utilizados para a realização da pesquisa em português, foram: (covid) AND (desenvolvimento cognitivo) AND (crianças); (covid) AND (atraso cognitivo) AND (crianças); (covid) AND (neurodesenvolvimento) AND (gravidez).

Após a pesquisa, os artigos foram incluídos no Rayyan e os métodos utilizados para decidir se um estudo atendeu aos critérios de inclusão da revisão foram realizados através da leitura dos títulos e resumos dos 278 artigos (ver Tabela 1) por três revisoras de forma

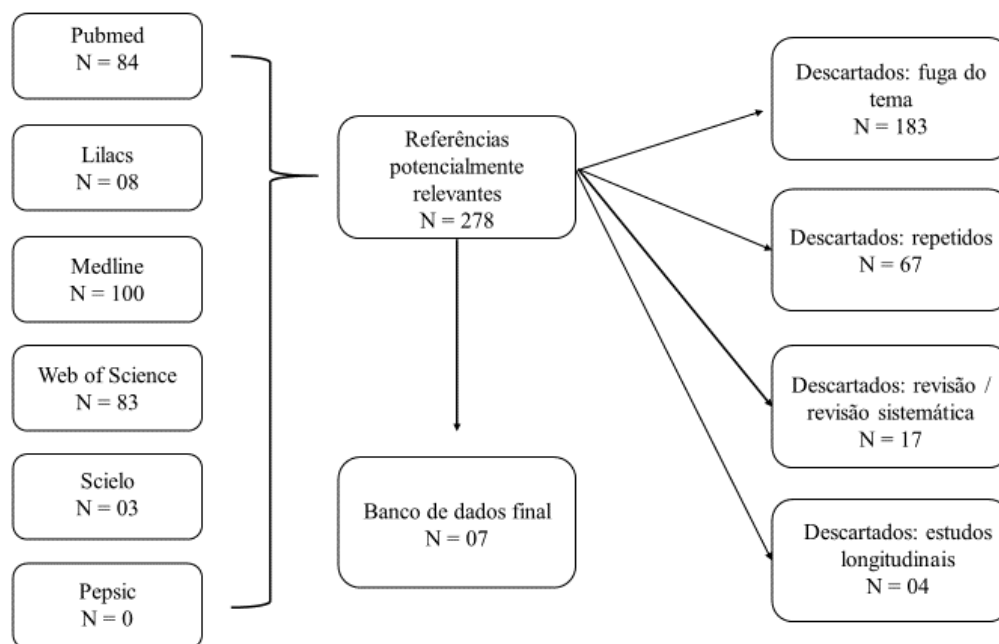
independente. A coleta de dados foi realizada por duas revisoras, Os artigos selecionados foram lidos e analisados segundo os critérios de inclusão: estudos empíricos - estudos transversais, de coorte / longitudinal, amostra nacional e internacional e pesquisa sobre o atraso do neurodesenvolvimento em crianças com as síndromes congênitas da COVID-19, publicados em qualquer período. Os critérios de exclusão foram: livros, documentos, teses, dissertações, estudos de revisão e estudos com fuga do tema.

**Tabela 1.** Descritores e apresentação dos artigos em bases de dados

Descritores	Pubmed	Lilacs	Medline	Web of Science	SciELO	Pepsic
Covid e desenvolvimento cognitivo e crianças	52	8	35	21	3	0
Covid e atraso cognitivo e crianças	12	0	36	25	0	0
Covid e neurodesenvolvimento e gravidez	20	0	29	37	0	0
TOTAL				278		

## Resultados

Na revisão, um total de sete artigos foram selecionados a partir dos critérios mencionados. A seguir, é apresentada a Figura 1 com as descrições dos artigos encontrados entre os anos de 2020 a 2023. Foram excluídos os artigos duplicados, os que fugiram ao tema, artigos de revisão e revisão sistemática e artigos de pesquisas longitudinais que estão sendo realizadas e ainda não há resultados disponíveis publicados.



**Figura 1**

Fluxograma do estudo de revisão para os artigos selecionados.

Os estudos foram analisados considerando critérios que permitem compreender os possíveis efeitos da infecção viral de SARS-CoV-2. A maioria dos estudos investigou as alterações do desenvolvimento por meio da avaliação da criança utilizando escalas de desenvolvimento neuropsicomotor. Dos sete estudos analisados, cinco (71,4%) demonstraram atrasos no neurodesenvolvimento dos bebês investigados. Os principais domínios de alteração foram de linguagem/comunicação e motor grosso. A maioria dos estudos (n= 5) (71,4%) utilizou a comparação entre grupo experimental e grupo controle, sendo o experimental o grupo de bebês que foram expostos ao SARS-CoV-2 de forma congênita. Em quatro estudos (57,1%), a escala utilizada para avaliação do neurodesenvolvimento dos bebês foi a *Ages and Stages Questionnaires-3* (ASQ-3).

Dos estudos comparativos, em dois (40%) estudos, houve diferenças estatisticamente significativas nos domínios de motricidade. Em dois (40%) estudos, não houve diferenças estatisticamente significativas em nenhum domínio. E em um (20%) estudo, houve diferença estatisticamente significativa apenas no domínio da comunicação.

Em dois (28,6%) estudos, não houve comparação entre grupos, porém apresentaram resultados abaixo do ponto de corte das escalas, apontando atraso do neurodesenvolvimento, nos subdomínios de comunicação, desenvolvimento motor grosso e fino, resolução de problemas e sociabilidade. Os detalhes de cada estudo podem ser visualizados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados da revisão sistemática com o banco de dados final

Referência	Tipo de estudo	Vírus	n	Característica da amostra	Trimestre da infecção	Exames / exames neurológicos	Instrumentos	Resultados
Aldrete-Cortez et al. (2023)	Estudo comparativo	SARS-CoV-2	56	Expostos ao vírus durante a gravidez: n = 28 (50%). Não expostos durante a gravidez: n = 28 (50%).	Terceiro trimestre: n = 28 (100%).	Perímetro cefálico ao nascer e histórico médico.	MOS-R <sup>2</sup>	O grupo exposto teve desempenho inferior ao grupo não exposto na avaliação.
Ayed et al. (2022)	Estudo de coorte	SARS-CoV-2	298	Expostos ao vírus durante a gravidez: n = 298 (100%).	Primeiro trimestre: n = 5 (1,7%) Segundo trimestre: n = 20 (6,7%) Terceiro trimestre: n = 273 (91,6%)	Não há dados. Histórico médico apenas dos bebês que foram internados na UTI. Neonatal: n = 76 (25,5%).	ASQ-3 <sup>3</sup>	Atraso identificados em 30 (10,1%) bebês nos domínios: Comunicação: n = 1 (3,3%). Motor grosso: n = 8 (27%). Motor fino: n = 12 (40%). Resolução de problemas: n = 3 (10%). Pessoal-social: n = 9 (30%).
Ayesa-Arriola et al. (2023)	Estudo piloto	SARS-CoV-2	42	Expostos ao vírus durante a gravidez: n = 21 (50%). Não expostos ao vírus durante a gravidez e/ou durante o parto: n	Não há dados.	Não há dados.	NBAS <sup>4</sup>	O grupo controle (não exposto) obteve pontuações significativamente mais altas do que as do grupo experimental (exposto) nas habilidades: carinho



Namakin et al. (2023)	Estudo de coorte	SARS-C oV-2	342	Expostos ao vírus durante a gravidez: n = 161 (47%). Não expostos ao vírus: n= 181 (53%).	Primeiro trimestre: n = 24 (14,9%). Segundo trimestre: n = 57 (35,4%). Terceiro trimestre: n = 75 (46,6%).	Não há dados.	ASQ-3 <sup>3</sup>	Houve diferenças estatisticamente significativas apenas no domínio da comunicação entre os grupos expostos e não expostos. Nos outros domínios da escala, não houve diferenças estatisticamente significativas.
Shuffrey et al. (2023)	Estudo de coorte	SARS-C oV-2	255	Expostos ao vírus: n = 114 (45%). Não expostos ao vírus n = 141 (55%).	Primeiro trimestre: n = 25 (21,9%). Segundo trimestre: n = 54 (47,4%). Terceiro trimestre: n = 35 (30,7%).	Não há dados.	ASQ-3 <sup>3</sup>	Não houve diferenças significativas de grupo entre bebês expostos e não expostos em qualquer um dos escores de subdomínios da escala.

Unidade de Terapia Intensiva (UTI)<sup>1</sup>

Total motor optimality score (MOS-R)<sup>2</sup>

Ages and Stages Questionnaires-3 (ASQ-3)<sup>3</sup>

Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)<sup>4</sup>

Developmental Assessment of Young Children, second edition (DAYC-2)<sup>5</sup>

## Discussão

As evidências de alterações neurológicas em pacientes contaminados por SARS-CoV-2 apontou uma importante questão de pesquisa: quais os prejuízos para o neurodesenvolvimento de bebês que foram expostos ao vírus durante a gestação? O objetivo deste estudo foi sintetizar os resultados dos estudos que têm como foco os efeitos da COVID-19 para o neurodesenvolvimento em contaminações congênitas. Os estudos analisados investigaram os efeitos sobre o neurodesenvolvimento de bebês com a hipótese de que a infecção materna por SARS-CoV-2 durante a gravidez estaria associada aos atrasos do neurodesenvolvimento. Também foram analisados estudos sobre infecção neonatal e estudos que relacionam o trimestre da gestação em que a mãe foi infectada e como isso influencia nos resultados das pesquisas sobre o neurodesenvolvimento dos bebês. Os estudos controlaram a presença ou não de sintomas da infecção por SARS-CoV nas mães durante o período de gestação e como isso influencia no desenvolvimento.

Os resultados desta revisão mostram que na maioria dos estudos, os lactentes expostos ao SARS-CoV-2 de forma congênita obtiveram resultados inferiores em diversos subdomínios das escalas aplicadas de a avaliação de desenvolvimento neuropsicomotor, com diferenças estatisticamente significativas encontradas principalmente nos itens de motricidade e linguagem avaliados pelas escalas. Os resultados são convergentes com outros estudos sobre infecções virais congênitas e apontam a necessidade de serviços de monitoramento para a gestante e o recém nascido.

Uma das evidências de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor foi apresentada nos resultados do estudo de Aldrete-Cortez et al. (2023) que identificou diferenças significativas entre os grupos expostos e não expostos ao SARS-CoV-2 nas subcategorias movimentos inquietos, adequação do repertório de movimentos à idade, padrões posturais e caráter do movimento da avaliação motora por meio da escala *Total Motor Optimality Score* (MOS-R) - Pontuação de Otimização Motora - utilizada para avaliação detalhada do repertório motor de bebês. O único subdomínio que não houve diferenças significativas foi em padrões de movimento, como deslizar, chutar, balançar, sorrir, fazer movimentos com a boca e com a língua, colocar a mão na boca e levantar as pernas.

As habilidades motoras dos bebês podem ser observadas de forma intrauterina desde o sétimo mês de gestação, pois apresentam reflexos de moro, como esticar as pernas, os braços e os dedos, se curvar e jogar a cabeça para trás e esses reflexos desaparecem aos três meses de vida do bebê; outro reflexo apresentado é o darwiniano (de preensão palmar) em que a criança fecha o punho com força e desaparece aos quatro meses de vida. E outro reflexo é o

tônico-cervical assimétrico, em que o bebê vira a cabeça para o lado, assume posição de “esgrimista”, estende braços e pernas para o lado preferido e flexiona os membros opostos; este reflexo desaparece aos cinco meses de vida. Outras habilidades de motricidade dos bebês são rolar, conseguir pegar objetos, sentar sem apoio, ficar em pé, fazer movimento de pinça, andar, subir escadas, pular e copiar formas geométricas simples (Papalia & Martorell, 2022).

Entre os 34 bebês avaliados por Mulkey et al. (2022), os escores do *Ages and Stages Questionnaires* (ASQ-3) ficaram próximos ou abaixo do ponto de corte nos domínios da comunicação, desenvolvimento motor grosso, motor fino, resolução de problemas e o domínio de socialização nos bebês com infecção congênita. O achado neurológico anormal mais comum foi dificuldade em movimentar a cabeça e a hipotonia troncular. Nesse estudo, apenas 21% dos bebês foram identificados com atrasos no desenvolvimento ou em risco de desenvolvimento. Entretanto, nesse estudo não houve comparação entre grupos com bebês expostos e não expostos ao SARS-CoV, todos apresentaram infecção congênita, amostra do estudo foi pequena, portanto isso dificulta encontrar evidências sobre os atrasos do neurodesenvolvimento em bebês com infecção congênita por SARS-CoV-2.

Atrasos no neurodesenvolvimento também foram identificados em 10% dos lactentes avaliados por Ayed et al. (2022) nos domínios de comunicação, desenvolvimento motor grosso, motor fino, resolução de problemas e sociabilidade. Os marcos de desenvolvimento em comunicação e linguagem de bebês de um mês e meio a seis meses de vida incluem habilidades de chorar, perceber a fala, responder ao som, emitir sons, rir, brincar com os sons da fala e reconhecer os padrões sonoros ouvidos (Papalia & Martorell, 2022) e atrasos nessas áreas podem estar relacionados a transtornos da comunicação, os quais incluem transtornos de linguagem e transtornos da fala, pois as crianças podem apresentar sintomas como vocabulário reduzido, estrutura limitada de frases, prejuízo no discurso e dificuldade na produção da fala (APA, 2023). Em relação a comunicação e linguagem, é necessário que tanto a família quanto os profissionais da saúde fiquem atentos para identificar de forma precoce os distúrbios da fala em bebês e transtornos da comunicação em crianças. Os principais tratamentos para a correção do atraso na fala em crianças incluem terapia da fala com profissionais, como psicólogos e fonoaudiólogos, além de assistência à família da criança e tratamento médico (Nouraey, Ayatollahi & Moghadas, 2021).

Os resultados apresentados por Ayed et al. (2022) tem a prematuridade como fator de confusão, pois os bebês nascidos com menos de 31 semanas de gestação tiveram maior probabilidade de apresentar atrasos no desenvolvimento. A associação entre SARS-CoV-2 e nascimento prematuro dificulta os estudos do neurodesenvolvimento, pois se torna mais



complexo entender se os atrasos de desenvolvimento são causados pela infecção ou pelo nascimento prematuro, isso impacta a compreensão do risco associado ao vírus (Shook, Sullivan, Lo, Perlis & Edlow, 2022). No estudo realizado na Espanha por Ayesa-Arriola et al. (2023), houve diferenças significativas entre o grupo exposto e o grupo não exposto ao SARS-CoV-2 para dois itens na escala *Neonatal Behavioral Assessment Scale* (NBAS) - Escala de Avaliação Comportamental Neonatal - em socialização e motricidade. O grupo não exposto ao vírus obteve escores estatisticamente mais elevados do que os bebês do grupo exposto em todas as outras áreas avaliadas pela escala (habituação, interação social, sistema motor, organização do estado, regulação do estado e clusters do sistema nervoso autônomo e autônomo), porém as diferenças estatisticamente significativas foram encontradas apenas para os itens carinho (capacidade de “se soltar” nos braços de um adulto e relaxar em uma posição confortável) e puxar para sentar (manter a cabeça alinhada com o tronco durante a manobra puxar para sentar) apontando para pontuações mais altas para o grupo não exposto (Ayesa-Arriola et al., 2023). As competências e desempenhos dos bebês foram geralmente semelhantes no grupo clínico e no grupo controle. O resultado indica uma possível associação entre a exposição pré-natal à infecção por SARS-CoV-2 e as alterações em alguns domínios do desenvolvimento, especialmente os que se relacionam com o comportamento de interação social e desenvolvimento motor. Entretanto é importante destacar algumas limitações do estudo, uma vez que o tamanho da amostra do estudo realizado na Espanha foi pequeno, não houve dados a respeito da situação vacinal das gestantes e também nenhum dos casos envolveu uma infecção grave.

Na pesquisa realizada por Firestein et al. (2023), ao comparar bebês com infecção congênita ao SARS-CoV-2 e bebês não expostos ao vírus, não houve associação entre as pontuações de subdomínios cognitivos, motores grossos, motores finos, linguagem expressiva ou linguagem receptiva através da escala *Developmental Assessment of Young Children Second Edition* (DAYC-2) - Avaliação do Desenvolvimento de Crianças Pequenas - que foi aplicada com base na comparação com bebês não expostos. Também não houve associação entre a exposição à infecção materna por SARS-CoV-2 antes da gravidez ou em um momento indeterminado e os escores dos subdomínios cognitivo, motor grosso, motor fino, linguagem expressiva ou linguagem receptiva do DAYC-2 em comparação com bebês não expostos.

Os resultados da revisão realizada mostram a importância de identificar mães sintomáticas e assintomáticas e a necessidade de controlar em qual período da gestação em que a contaminação ocorreu. Jash & Sharma (2022) realizaram uma revisão sistemática e

apontaram resultados de que não há associação entre o trimestre da infecção por SARS-CoV-2 e atrasos do neurodesenvolvimento. Entretanto, nesta revisão, o estudo de Firestein et al. (2023) apresentou que o trimestre e os sintomas da infecção não foram associados às pontuações dos subdomínios da DAYC-2, com exceção de escores motores grossos ligeiramente mais elevados em bebês nascidos de mães com doença assintomática em comparação com bebês não expostos à infecção por SARS-CoV-2.

No estudo realizado por Namakin et al. (2023), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as pontuações médias da escala ASQ-3 em bebês nascidos de mães expostas e a pontuação de bebês nascidos de mães não expostas ao SARS-CoV-2, entretanto entre os participantes, 0,6% dos bebês nascidos de mães com COVID-19 durante a gravidez apresentaram distúrbios de comunicação, enquanto nos bebês cujas mães não foram infectadas pela COVID-19 durante a gravidez essa taxa foi de 4,4%, significativamente maior. Também não houve diferenças significativas entre os grupos de bebês expostos e não expostos em qualquer um dos escores dos subdomínios do ASQ-3 (comunicação, motor grosso, motor fino, resolução de problemas ou habilidades pessoais e sociais) aos 6 meses de idade no estudo de Shuffrey et al. (2022).

Nos resultados desses estudos analisados, não houve síndrome congênita associada à exposição intrauterina ao SARS-CoV-2 por infecção fetal direta, isso corrobora com os estudos de Woodworth et al. (2020) e Flaherman et al. (2021), em que também não foram apresentados associação entre a síndrome congênita e à exposição intrauterina ao vírus. As síndromes congênitas ocorrem principalmente em exposição congênita ao ZIKV, em que muitos bebês nascem com anomalias congênitas, que podem incluir alterações visuais, auditivas e outras manifestações, como microcefalia, malformação congênita e alterações corticais. (Chibueze et al., 2017; Wheeler, 2020).

A plasticidade cerebral pode ser definida como a capacidade do cérebro de se modificar, criar novas conexões sinápticas e alterar as propriedades através da estimulação (Dan, 2019; Innocenti, 2022). As diferenças individuais de inteligência, cognição e desenvolvimento humano podem refletir diferenças na capacidade do cérebro em desenvolver as conexões neurais em resposta a diferentes experiências. As primeiras experiências, como o desenvolvimento cognitivo, motor, de linguagem podem ter efeitos duradouros na capacidade do sistema nervoso central de aprender e armazenar novas informações (Galaburda, 2010). A plasticidade cerebral pode tanto permitir aprender em resposta a estímulos ambientais, quanto levar a danos no caso de estímulo nocivos. Durante o desenvolvimento fetal e nos primeiros meses após o nascimento, o cérebro apresenta vulnerabilidade (Rutter, 2002).

Os vírus que têm o maior potencial de causar morbidade e mortalidade fetal requerem uma discussão mais aprofundada sobre o vírus da rubéola, o citomegalovírus humano e o vírus varicela zoster e zika vírus (Adams Waldorf & McAdams, 2013), pois esses vírus são descritos como um grande risco para o desenvolvimento cerebral devido ao seu potencial de atravessar a barreira placentária e / ou a barreira hematoencefálica e atingir o sistema nervoso central (SNC) (Prins, Eskandar, Eggen & Scherjon, 2018). As infecções virais da placenta, como a da herpes simples, podem ocorrer em pacientes assintomáticos (Finger-Jardim et al., 2014) e introduzir alterações sistêmicas e locais (placentárias/deciduais), que podem afetar o desenvolvimento fetal (Racicot & Mor, 2017). Outros fatores, como o hipotireoidismo autoimune, a desnutrição e a ingestão materna de álcool durante a gestação podem ser considerados fatores de risco em crianças infectadas por SARS-CoV-2 e por isso, essas crianças podem estar sujeitas a transtornos do neurodesenvolvimento, como esquizofrenia, TEA, TDAH e distúrbios cognitivos. Essas condições podem interagir para produzir aumento da neuroinflamação e impactando os mecanismos de poda sináptica e formação de circuitos neurais (Silva Chagas et al., 2021).

Os excessos ou a falta de estímulos sensoriais que são os comportamentos relacionados a visão, audição, tato, olfato e paladar, podem ser estimulados através da percepção da luz, ouvir músicas, experimentar texturas novas, sentir cheiro, provar alimentos com sabores diversos nos primeiros meses e anos de vida podem deixar sequelas no cérebro retardando o desenvolvimento neural, afetando a estrutura do cérebro. Por isso, é importante identificar os atrasos de desenvolvimento, para que a estimulação, o tratamento ou reabilitação ocorram de forma precoce e que os bebês e crianças consigam se desenvolver sem grandes dificuldades. (Papalia & Martorell, 2022).

A síntese dos achados desta revisão permite verificar que as dimensões mais afetadas por bebês expostos ao SARS-CoV-2 estão relacionadas como preditores para o desenvolvimento de habilidades de socialização como a linguagem e a comunicação. As evidências de associação precisam de numerosas investigações, entretanto já podemos considerar os efeitos de patógenos virais no desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento.

A revisão realizada apresentou limitações, pois o tamanho da amostra do estudo foi pequena, decorrente da quantidade de dados disponíveis sobre infecções congênitas associadas ao SARS-CoV-2, pois a COVID-19 é uma doença que surgiu em 2019 e os estudos para compreensão sobre a transmissão, o diagnóstico, o tratamento, a evolução e as consequências da doença infecciosa foram publicados a partir do ano de 2020, portanto

pesquisas longitudinais estão sendo realizadas para testar a hipótese entre a infecção congênita por SARS-Cov-2 e atrasos do neurodesenvolvimento ou transtornos do neurodesenvolvimento. Outra limitação apresentada foi que as pesquisas dos estudos analisados ocorreram em outros países, tendo como dificuldade expandir os resultados para o Brasil, pois as escalas utilizadas nos estudos não são validadas no Brasil e por isso, os resultados das avaliações do neurodesenvolvimento podem ser diferentes se as crianças do nosso país forem submetidas às avaliações, pois é um país que apresenta grande diversidade cultural e socioeconômica, podendo apresentar resultados diferentes entre os Estados e principalmente resultados diferentes dos países de primeiro mundo. Os estudos analisados também apresentam limitações, pois há uma dificuldade em identificar se os atrasos são decorrentes da infecção congênita ou devido a prematuridade, que pode ser um fator de confusão.

### **Conclusão**

Os resultados apresentados pelas pesquisas que foram realizadas fornecem informações que podem ser úteis para profissionais de saúde que acompanham e orientam a mulher durante o período gestacional, a mulheres grávidas e mulheres grávidas que tenham contraído a infecção por SARS-CoV-2. Por meio dos estudos revisados, não foi possível constatar uma relação causal entre a infecção intrauterina pelo SARS-CoV-2 e atrasos do neurodesenvolvimento, entretanto na maioria dos estudos analisados, houve atraso do desenvolvimento neuropsicomotor nos lactentes. Pesquisas futuras são necessárias e estão sendo realizadas para compreender se há uma relação entre a exposição ao vírus e o neurodesenvolvimento infantil. Por isso, é importante a realização de pesquisas longitudinais para uma avaliação futura do comportamento e desenvolvimento dessas crianças que foram expostas ao SARS-CoV-2 durante a gestação, pois estudos mostram que há riscos de bebês expostos ao SARS-CoV-2 desenvolverem disfunções neurológicas menores ou distúrbios neurológicos graves e atrasos de desenvolvimento cognitivo, motor e de linguagem.

Os riscos de atraso no neurodesenvolvimento já são identificados na literatura e devem ser alvo de novos estudos para a consolidação dessas evidências, entretanto é importante a recomendação de que os profissionais de saúde estejam atentos para possíveis interações entre fatores de risco, que podem resultar em desenvolvimento cerebral anormal a longo prazo que poderá surgir nos próximos anos. Assim, um acompanhamento atento e uma intervenção precoce das crianças expostas ao SARS-CoV-2, ou nascidas de mães infectadas é uma importante política de saúde após a pandemia. Enquanto política pública, as intervenções

precoces além de aproveitar o melhor período para ativação de mecanismos de neuroplasticidade (Tnanoff et al., 2019; Elik & Gajewska, 2022). A implantação desse serviço para crianças com exposição ao SARS-CoV-2 de forma congênita é um recurso que atende aos princípios de baixo custo e efetividade evitando agravos e a necessidade de intervenção mais complexas no futuro e futuros estudos que pudessem detectar fatores de risco adicionais seriam altamente recomendados.

### **Outras informações**

Para realizar esta revisão sistemática, não houve registro em repositório. Não houve apoio financeiro ou não financeiro de instituições, financiadores ou patrocinadores para a revisão.

## Referências

- Abib, R. T., Gaman, A., Dargél, A. A., Tamouza, R., Kapczinski, F., Gottfried, C., & Leboyer, M. (2018). Intracellular Pathogen Infections and Immune Response in Autism. *Neuroimmunomodulation*, *25*(5–6), 271–279.  
<https://doi.org/10.1159/000491821>
- Adams Waldorf, K. M., & McAdams, R. M. (2013). Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction (Cambridge, England)*, *146*(5), R151-62. <https://doi.org/10.1530/REP-13-0232>
- Aldrete-Cortez, V., Bobadilla, L., Tafoya, S. A., Gonzalez-Carpinteiro, A., Nava, F., Viñals, C., Alvarado, E., Mendizabal-Espinosa, R., Gómez-López, M. E., Ramirez-Garcia, L. A., & Perez-Miguel, A. (2022). Infants prenatally exposed to SARS-CoV-2 show the absence of fidgety movements and are at higher risk for neurological disorders: A comparative study. *PLOS ONE*, *17*(5), e0267575.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267575>
- Alifieraki, S., Payne, H., Hathaway, C., Tan, R. W. Y., & Lyall, H. (2022). Delays in diagnosis and treatment initiation for congenital cytomegalovirus infection - Why we need universal screening. *Frontiers in Pediatrics*, *10*.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2022.988039>
- Almeria, M., Cejudo, J. C., Sotoca, J., Deus, J., & Krupinski, J. (2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, *9*, 100163.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>

- American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing.  
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Atladóttir, H. Ó., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., & Parner, E. T. (2010). Maternal Infection Requiring Hospitalization During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *40*(12), 1423–1430. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1006-y>
- Ayed M., Embaireeg, A., Kartam, M., More, K., Alqallaf, M., AlNafisi, A., Alsaffar, Z., Bahzad, Z., Buhamad, Y., Alsayegh, H., Al-Fouzan, W., Alkandari, H.. (2022). Neurodevelopmental outcomes of infants born to mothers with SARS-CoV-2 infections during pregnancy: a national prospective study in Kuwait. *BMC Pediatr*. *30*;22(1):319. doi: 10.1186/s12887-022-03359-2
- Ayesa-Arriola, R., Castro Quintas, Á., Ortiz-García de la Foz, V., Miguel Corredera, M., San Martín González, N., Murillo-García, N., Neergaard, K., Fañanás Saura, L., & de las Cuevas-Terán, I. (2023). Exploring the impact of COVID-19 on newborn neurodevelopment: a pilot study. *Scientific Reports*, *13*(1), 2983.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-29680-z>
- Bale, J. F. (2009). Fetal Infections and Brain Development. *Clinics in Perinatology*, *36*(3), 639–653. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.06.005>
- Chibueze E. C.; Tirado, V.; Lopes; K. D.; Balogun, O. O.; Takemoto, Y.; Swa, T., Dagvadorj, A., Nagata, C., Morisaki, N., Menendez, C., Ota, E., Mori, R., Oladapo, O. T. (2017) Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease

course and complications. *Reprod Health.*, 28;14(1):28. doi:  
10.1186/s12978-017-0285-6

Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., Guekht, A., Beghi, E., Carroll, W., Frontera, J.,  
García-Azorín, D., Westenberg, E., Winkler, A. S., Mangialasche, F., Allegri, R. F.,  
& Kivipelto, M. (2022). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A  
systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, 18(5), 1047–1066.  
<https://doi.org/10.1002/alz.12644>

Dan, B. Neuroscience underlying rehabilitation: what is neuroplasticity? *Dev Med Child  
Neurol.*, 61(11):1240. doi: 10.1111/dmcn.14341

Deganich, M., Boudreaux, C., & Benmerzouga, I. (2022). Toxoplasmosis Infection  
during Pregnancy. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8(1), 3.  
<https://doi.org/10.3390/tropicalmed8010003>

Devaraju, M., Li, A., Ha, S., Li, M., Shivakumar, M., Li, H., Nishiguchi, E. P., Gérardin,  
P., Waldorf, K. A., & Al-Haddad, B. J. S. (2023). Beyond TORCH: A narrative  
review of the impact of antenatal and perinatal infections on the risk of disability.  
*Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 153, 105390.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105390>

Dietrich, M. L., & Schieffelin, J. S. (2019). Congenital Cytomegalovirus Infection.  
*Ochsner Journal*, 19(2), 123–130. <https://doi.org/10.31486/toj.18.0095>

Elsayed, N. A., Boyer, T. M., Burd, I. (2021) Fetal Neuroprotective Strategies:  
Therapeutic Agents and Their Underlying Synaptic Pathways. *Front. Synaptic  
Neurosci.*, 13:680899. doi: 10.3389/fnsyn.2021.680899



- Faiçal, A. V., de Oliveira, J. C., Oliveira, J. V. V., de Almeida, B. L., Agra, I. A., Alcantara, L. C. J., Acosta, A. X., & de Siqueira, I. C. (2019). Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. *BMJ Paediatrics Open*, 3(1), e000486. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000486>
- Finger-Jardim, F., Teixeira, L. O., de Oliveira, G. R., Barral, M. F. M., da Hora, V. P., Gonçalves, C. V., Soares, M. A., & de Martinez, A. M. B. (2014). Herpes simplex virus: prevalence in placental tissue and incidence in neonatal cord blood samples. *Journal of Medical Virology*, 86(3), 519–524. <https://doi.org/10.1002/jmv.23817>
- Firestein, M. R., Shuffrey, L. C., Hu, Y., Kyle, M., Hussain, M., Bianco, C., Hott, V., Hyman, S. P., Kyler, M., Rodriguez, C., Tejada Romero, M., Tzul Lopez, H., Alcántara, C., Amso, D., Austin, J., Bain, J. M., Barbosa, J., Battarbee, A. N., Bruno, A., ... Dumitriu, D. (2023). Assessment of Neurodevelopment in Infants With and Without Exposure to Asymptomatic or Mild Maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *JAMA Network Open*, 6(4), e237396. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7396>
- Flaherman, V. J., Afshar, Y., Boscardin, W. J., Keller, R. L., H Mardy, A., Prahl, M. K., T Phillips, C., Asiodu, I. V, Berghella, V., Chambers, B. D., Crear-Perry, J., Jamieson, D. J., Jacoby, V. L., & Gaw, S. L. (2021). Infant Outcomes Following Maternal Infection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): First Report From the Pregnancy Coronavirus Outcomes Registry (PRIORITY) Study. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(9), e2810–e2813. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1411>

- Flores-Silva, F. D., García-Grimshaw, M., Valdés-Ferrer, S. I., Viguera-Hernández, A. P., Domínguez-Moreno, R., Tristán-Samaniego, D. P., Michel-Chávez, A., González-Duarte, A., Vega-Boada, F. A., Reyes-Melo, I., Jiménez-Ruiz, A., Chávez-Martínez, O. A., Rebolledo-García, D., Marché-Fernández, O. A., Sánchez-Torres, S., García-Ramos, G., Cantú-Brito, C., & Chiquete, E. (2021). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PloS One*, *16*(4), e0247433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247433>
- Fonseca, L. F., Xavier, C. C., Pianetti. (2011). *Compêndio de Neurologia Infantil*. 2 ed. *Medbook*.
- Forestieri, S., Pintus, R., Marcialis, M. A., Pintus, M. C., & Fanos, V. (2021). COVID-19 and developmental origins of health and disease. *Early Human Development*, *155*, 105322. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2021.105322>
- Fortin, O., & Mulkey, S. B. (2023). Neurodevelopmental outcomes in congenital and perinatal infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, *36*(5), 405–413. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000946>
- Galaburda, A. (2010). Neuroscience, Education, and Learning Disabilities. *Human Neuroplasticity and Education*, Vaticano, v. 27, n. 151, p. 151-166.
- Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., DiBiase, R. M., Jia, D. T., Balabanov, R., Ho, S. U., Batra, A., Liotta, E. M., & Koralnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers.” *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *8*(5), 1073–1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>

- Hadad, R., Khoury, J., Stanger, C., Fisher, T., Schneer, S., Ben-Hayun, R., Possin, K., Valcour, V., Aharon-Peretz, J., & Adir, Y. (2022). Cognitive dysfunction following COVID-19 infection. *Journal of Neurovirology*, 28(3), 430–437.  
<https://doi.org/10.1007/s13365-022-01079-y>
- Haddad, F. L., Patel, S. V., & Schmid, S. (2020). Maternal Immune Activation by Poly I:C as a preclinical Model for Neurodevelopmental Disorders: A focus on Autism and Schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 113, 546–567.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.04.012>
- Hill, R. A., Malhotra, A., Sackett, V., Williams, K., Fahey, M., Palmer, K. R., Hunt, R. W., Darke, H., Lim, I., Newman-Morris, V., Cheong, J. L. Y., Whitehead, C., Said, J., Bignardi, P., Muraguchi, E., Fernandes, L. C. C., Oliveira, C., & Sundram, S. (2023). A prospective, longitudinal, case-control study to evaluate the neurodevelopment of children from birth to adolescence exposed to COVID-19 in utero. *BMC Pediatrics*, 23(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03858-w>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., Shi, Z. L. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
- Innocenti, G. M. (2022) Defining neuroplasticity. *Handb Clin Neurol*. 184:3-18. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00001-1. PMID: 35034744
- Jamieson, D. J., Rasmussen, S.A. (2022). An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*, 226(2):177-186. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.054
- Jash, S., & Sharma, S. (2022). Pathogenic Infections during Pregnancy and the Consequences for Fetal Brain Development. *Pathogens*, 11(2), 193.  
<https://doi.org/10.3390/pathogens11020193>

- Jenks, C. M., Hoff, S. R., & Mithal, L. B. (2021). Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management. *NeoReviews*, 22(9), e606–e613. <https://doi.org/10.1542/neo.22-9-e606>
- Jiang, H.-Y., Xu, L.-L., Shao, L., Xia, R.-M., Yu, Z.-H., Ling, Z.-X., Yang, F., Deng, M., & Ruan, B. (2016). Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 58, 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.06.005>
- Keuning, M. W., Kamp, G. A., Schonenberg-Meinema, D., Dorigo-Zetsma, J. W., van Zuiden, J. M., & Pajkrt, D. (2020). Congenital syphilis, the great imitator-case report and review. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(7), e173–e179. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30268-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30268-1)
- Lebov, J. F., Brown, L. M., MacDonald, P. D. M., Robertson, K., Bowman, N. M., Hooper, S. R., & Becker-Dreps, S. (2018). Review: Evidence of Neurological Sequelae in Children With Acquired Zika Virus Infection. *Pediatric Neurology*, 85, 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.001>
- Leung, A. K. C., Hon, K. L., & Leong, K. F. (2019). Rubella (German measles) revisited. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi*, 25(2), 134–141. <https://doi.org/10.12809/hkmj187785>
- Marbán-Castro, E., Goncé, A., Fumadó, V., Romero-Acevedo, L., & Bardají, A. (2021). Zika virus infection in pregnant women and their children: A review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 265, 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.07.012>

- Masmejan, S., Musso, D., Vouga, M., Pomar, L., Dashraath, P., Stojanov, M., Panchaud, A., & Baud, D. (2020). Zika Virus. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(11).  
<https://doi.org/10.3390/pathogens9110898>
- Mirbeyk, M., Saghazadeh, A., & Rezaei, N. (2021). A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Archives of gynecology and obstetrics*, 304, 5-38 doi: 10.1007/s00404-021-06049-z
- Miskowiak, K. W., Johnsen, S., Sattler, S. M., Nielsen, S., Kunalan, K., Rungby, J., Lapperre, T., & Porsberg, C. M. (2021). Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 46, 39–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>
- Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., Esmaeilzadeh, A. (2021). COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 23(2):e3303. doi: 10.1002/jgm.3303
- Mulkey, S. B., Williams, M. E., Jadeed, N., Zhang, A., Israel, S., & DeBiasi, R. L. (2022). Neurodevelopment in infants with antenatal or early neonatal exposure to SARS-CoV-2. *Early Human Development*, 175, 105694.  
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105694>
- Namakin, K., Saadatinasab, Z., Salehiniya, H., & Zardast, A. H. (2023). Comparing the Growth and Development of Six Months Infants between the Mothers With/Without Covid-19 during Their Pregnancy. *International Journal of*

*Pediatrics-Mashhad*, 11(4), 17558–17571.

<https://doi.org/10.22038/ijp.2023.69768.5148>

Nouraei, P., Ayatollahi, M. A., Moghadas, M. (2021) Late Language Emergence: A literature review. *Sultan Qaboos Univ Med J.*, 21(2):e182-e190. doi: 10.18295/squmj.2021.21.02.005

Ochani, R., Asad, A., Yasmin, F., Shaikh, S., Khalid, H., Batra, S., Sohail, M. R., Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. (2021). COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.*, 1;29(1):20-36. PMID: 33664170

Ostrander, B. & Bale, J. F. (2019). Congenital and perinatal infections. *Handbook of Clinical Neurology*, 162, 133–153.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00006-0>

Papalia, D. E., Martorell, G. (2022). Desenvolvimento humano [recurso eletrônico] 14. ed. ISBN 978-65-5804-013-2

Power, G. M., Francis, S. C., Sanchez Clemente, N., Vasconcelos, Z., Brasil, P., Nielsen-Saines, K., Brickley, E. B., & Moreira, M. E. (2020). Examining the Association of Socioeconomic Position with Microcephaly and Delayed Childhood Neurodevelopment among Children with Prenatal Zika Virus Exposure. *Viruses*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/v12111342>

Prefeitura Municipal do Rio de Janeiro (2010). Manual de uso do ASQ-3: guia rápido para aplicação do ASQ-3. IETS.  
<https://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/1132535/DLFE-205901.pdf/1.0>

- Prins, J. R., Eskandar, S., Eggen, B. J. L., & Scherjon, S. A. (2018). Microglia, the missing link in maternal immune activation and fetal neurodevelopment; and a possible link in preeclampsia and disturbed neurodevelopment? *Journal of Reproductive Immunology*, *126*, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.01.004>
- Racicot, K., Mor, G. Risks associated with viral infections during pregnancy. (2017) *J Clin Invest.* 1;127(5):1591-1599. doi: 10.1172/JCI87490
- Rasmussen, M. (2016) Aerococcus: an increasingly acknowledged human pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 22(1):22-27. doi: 10.1016/j.cmi.2015.09.026
- Rutter, M. (2002). Nature, nurture, and development: From evangelism through science toward policy and practice. *Child Development*, *73*(1), 1–21.  
<https://doi.org/10.1111/1467-8624.00388>
- Shook, L. L., Sullivan, E. L., Lo, J. O., Perlis, R. H., & Edlow, A. G. (2022). COVID-19 in pregnancy: implications for fetal brain development. *Trends in Molecular Medicine*, *28*(4), 319–330. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.02.004>
- Shuffrey, L. C., Firestein, M. R., Kyle, M. H., Fields, A., Alcántara, C., Amso, D., Austin, J., Bain, J. M., Barbosa, J., Bence, M., Bianco, C., Fernández, C. R., Goldman, S., Gyamfi-Bannerman, C., Hott, V., Hu, Y., Hussain, M., Factor-Litvak, P., Lucchini, M., ... Dumitriu, D. (2022). Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatrics*, *176*(6), e215563. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5563>
- Silva Chagas, L., Sandre, P. C., de Velasco, P. C., Marcondes, H., Ribeiro E Ribeiro, N. C. A., Barreto, A. L., Alves Mauro, L. B., Ferreira, J. H., & Serfaty, C. A. (2021).

Neuroinflammation and Brain Development: Possible Risk Factors in COVID-19-Infected Children. *Neuroimmunomodulation*, 28(1), 22–28.

<https://doi.org/10.1159/000512815>

Solórzano-Santos, F., Bárcenas-López, S. J., Huerta-García, G. C., Miranda-Novales, M. G., Alvarez-Y Muñoz, M. T., & Vázquez-Rosales, J. G. (2013). [Perinatal infection by rubella virus in breast-fed babies with congenital heart disease]. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 51(2), 158–163.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23693103>

State, M. W., & Šestan, N. (2012). Neuroscience. The emerging biology of autism spectrum disorders. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6100), 1301–1303.

<https://doi.org/10.1126/science.1224989>

Sutton, D., Fuchs, K., D'Alton, M., & Goffman, D. (2020). Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *The New England Journal of Medicine*, 382(22), 2163–2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316>

Vandormael, C., Schoenhals, L., Hüppi, P. S., Filippa, M., & Borradori Tolsa, C. (2019). Language in Preterm Born Children: Atypical Development and Effects of Early Interventions on Neuroplasticity. *Neural Plasticity*, 2019, 6873270.

<https://doi.org/10.1155/2019/6873270>

Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S., Auger, N. (2021). The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*.

19;193(16): E540-E548. doi: 10.1503/cmaj.202604

Wheeler AC, Toth D, Ridenour T, Lima Nóbrega L, Borba Firmino R, Marques da Silva C, Carvalho P, Marques D, Okoniewski K, Ventura LO, Bailey DB Jr, Ventura CV.



Developmental Outcomes Among Young Children With Congenital Zika Syndrome in Brazil. *JAMA Netw Open*. 1;3(5):e204096. doi:

10.1001/jamanetworkopen.2020.4096

Winter, A. K., & Moss, W. J. (2022). Rubella. *Lancet (London, England)*, 399(10332), 1336–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02691-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02691-X)

Woodworth, K. R., Olsen, E. O., Neelam, V., Lewis, E. L., Galang, R. R., Oduyebo, T., Aveni, K., Yazdy, M. M., Harvey, E., Longcore, N. D., Barton, J., Fussman, C., Siebman, S., Lush, M., Patrick, P. H., Halai, U.-A., Valencia-Prado, M., Orkis, L., Sowunmi, S., ... COVID-19 Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team (PILOT). (2020). Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(44), 1635–1640. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e2>

Zambrano, L. D., Ellington, S., Strid, P., Galang, R. R., Oduyebo, T., Tong, V. T., Woodworth, K. R., Nahabedian, J. F., Azziz-Baumgartner, E., Gilboa, S. M., Meaney-Delman, D.; CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - *MMWR Morb Mortal Wkly*, 6;69(44):1641-1647. doi: 10.15585/mmwr.

## 7. CARTILHA

A cartilha foi desenvolvida como um produto técnico tecnológico do estudo de revisão sobre os efeitos de infecções virais recorrentes na população brasileira e que podem afetar o neurodesenvolvimento de crianças que as mães tiveram a infecção durante a gestação com o objetivo de promover informação acessível a gestantes, pais e cuidadores de bebês e crianças e profissionais da saúde, disponibilizando informações e orientando sobre as consequências da infecção durante a gestação, os marcos do desenvolvimento infantil, os transtornos do neurodesenvolvimento, os seus sintomas e como as infecções podem estar relacionadas aos transtornos do neurodesenvolvimento.

O material aborda as seguintes temáticas: os aspectos sobre a formação cerebral intrauterina e os marcos de desenvolvimento infantil; atrasos do neurodesenvolvimento e transtornos do neurodesenvolvimento que estão relacionados a esses atrasos, abordando os critérios diagnósticos e os sintomas; as doenças infecciosas e a relação com os transtornos do neurodesenvolvimento e orientação aos pais e aos especialistas sobre as informações voltadas a importância da observação comportamental e clínica do desenvolvimento infantil. O produto foi desenvolvido para contribuir com a redução da escassez de informações sobre o neurodesenvolvimento de sua vulnerabilidade durante o período intrauterino em circunstâncias nas quais a mãe é exposta a quadro de infecções virais. A vulnerabilidade cerebral é resultado dos mecanismos de formação e da neuroplasticidade cerebral que desempenha um papel crítico no neurodesenvolvimento, permitindo que o cérebro se adapte, aprenda e cresça ao longo da vida de um indivíduo.

Um dos modelos para explicar a neuroplasticidade é a teoria Hebbiana. A teoria Hebbiana, proposta por Donald Hebb em 1949, sugere que a neuroplasticidade ocorre através do fortalecimento das conexões sinápticas entre neurônios que são ativados simultaneamente. Essa ideia é encapsulada na famosa frase: "Células que disparam juntas, se ligam juntas". Isso significa que quando uma determinada conexão sináptica é frequentemente usada, ela se torna mais forte, facilitando a transmissão de sinais entre os neurônios. No contexto do neurodesenvolvimento, a teoria Hebbiana destaca a importância do aprendizado e da exposição a estímulos positivos para o fortalecimento de conexões cerebrais em crianças em desenvolvimento. Esse mecanismo explica como o cérebro se reorganiza e se adapta em resposta a diferentes experiências e estímulos. Isso é fundamental para a compreensão do desenvolvimento cognitivo e neurológico ao longo da vida.

Ao abordar essas temáticas, a cartilha tem a finalidade de fazer com que haja uma atenção maior em relação a observação de infecções durante a gestação e como elas

podem estar relacionadas ao desenvolvimento dos bebês e crianças, associando aos sintomas e possíveis transtornos neurológicos e do neurodesenvolvimento, buscando assim, um auxílio de profissionais da saúde para uma avaliação clínica da criança.

Esta cartilha tem como objetivo orientar mães, pais e responsáveis sobre a importância de observar os marcos de desenvolvimento infantil e esclarecer sobre os possíveis efeitos de uma infecção viral, como ZIKV e COVID-19, e como essas infecções podem alterar o neurodesenvolvimento. Para isso, também serão apresentados quais os principais sinais de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor que podem ser identificados pela família ou profissionais de saúde da APS. O conhecimento sobre esses aspectos pode ajudar a identificar possíveis atrasos no desenvolvimento de uma criança de forma precoce e buscar suporte para ajudar em seu desenvolvimento.

Dividida em oito capítulos, o material aborda as seguintes temáticas: (1) apresentação do Núcleo de Investigações Neuropsicológicas da Infância e Adolescência (NEURÔNIA); (2) objetivo da cartilha; (3) doenças infecciosas, como ZIKV, COVID-19 e infecção congênita; (4) os aspectos sobre a formação cerebral intrauterina e o desenvolvimento neural; (5) os aspectos dos marcos do desenvolvimento infantil; (6) os transtornos do neurodesenvolvimento que estão relacionados a atrasos abordando os critérios diagnósticos, os sintomas e os fatores desencadeantes; (7) orientação aos pais sobre a importância da observação comportamental e de estarem atentos aos marcos do desenvolvimento; (8) aos especialistas sobre estarem atentos aos sinais dos atrasos do neurodesenvolvimento e sintomas dos transtornos do neurodesenvolvimento que podem estar associados a infecções virais. O material é apresentado de forma ilustrativa, com exemplos de situações práticas e do cotidiano, utilizando uma linguagem coloquial e metáforas, para favorecer o entendimento de temas técnicos.

# **Doenças Infecciosas e Desenvolvimento Infantil**



# AUTORAS



Ana Clara Santos Alves de Oliveira Freitas




Karen Luíza Oliveira Meira



Patrícia Martins de Freitas

# SUMÁRIO

1. Neurônia
  2. Objetivo
  3. Infecções virais
    - 3.1 Zika vírus
    - 3.2 Zika vírus e gravidez
    - 3.3 COVID-19
  4. Desenvolvimento neural
  5. Desenvolvimento infantil
  6. Transtornos do Neurodesenvolvimento
    - 6.1 Transtornos do Desenvolvimento Intelectual
    - 6.2 Transtornos da Comunicação
    - 6.3 Transtorno do Espectro Autista
    - 6.4 Transtornos Motores
  7. Aos pais
  8. Aos especialistas
- Referências



O que é o  
NEURÔNIA?



O Núcleo de Investigações Neuropsicológicas da Infância e Adolescência (NEURÔNIA) é um grupo de pesquisa e extensão da Universidade Federal da Bahia - Instituto Multidisciplinar em Saúde - Campus Anísio Teixeira (UFBA-IMS-CAT).

O objetivo principal do NEURÔNIA é a pesquisa e a intervenção sobre a neuropsicologia do desenvolvimento, a qual é uma área do conhecimento que possibilita a investigação científica das alterações cognitivas e psicossociais dentro de uma perspectiva do ciclo da vida.



# ESTA CARTILHA...

Esta cartilha tem o objetivo de esclarecer o leitor sobre aspectos importantes do desenvolvimento infantil e mostrar como certas doenças infecciosas podem afetar esse desenvolvimento.



O conhecimento sobre esses aspectos pode ajudar a identificar possíveis atrasos no desenvolvimento de uma criança de forma precoce e buscar suporte para ajudar em seu desenvolvimento.





# INFECÇÕES VIRAIS

As infecções virais são doenças causadas por um vírus, esses podem entrar no corpo através da respiração, por exemplo o coronavírus, denominado Sars-Cov-2; através de relações sexuais, quando se toca em algo que tenha o vírus ou quando há picadas de inseto, como o aedes aegypti, agente transmissor da dengue, chikungunya e zika vírus (ZIKV).



Infecções durante a gravidez podem levar a efeitos no cérebro em desenvolvimento, além disso, aumentar o risco de má formação neurológica, dificuldades do neurodesenvolvimento e desenvolvimento infantil.

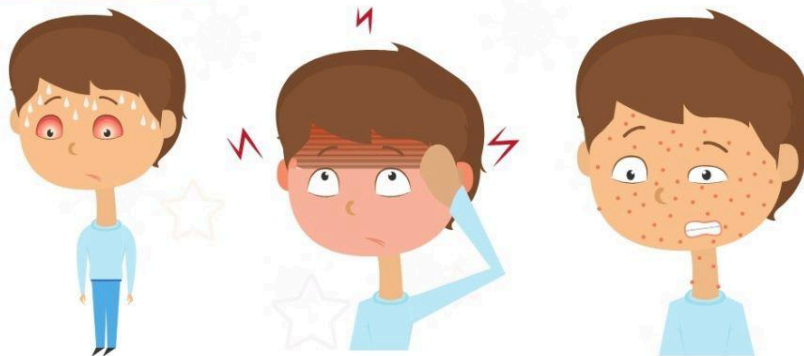
As infecções virais durante a gravidez têm sido associadas ao aborto espontâneo, parto prematuro, natimorto, restrição de crescimento intrauterino e problemas neurológicos fetais.

# ZIKA VÍRUS

O zika vírus é um arbovírus transmitido pelo mosquito aedes aegypti que, ao infectar uma pessoa, entra em suas células e as utiliza para se reproduzir. A maioria dos adultos é assintomático a esse processo.



Após um período de incubação de 3 a 14 dias, as manifestações do zika incluem erupção cutânea, febre baixa, dor nas articulações, dor muscular e conjuntivite. Podem ocorrer complicações neurológicas decorrentes do neurotropismo (preferência do vírus pelo sistema nervoso), tais como: meningoencefalite, mielite ou síndrome de Guillain-Barré



# ZIKA VÍRUS

Conjuntivite é a inflamação da conjuntiva, membrana transparente e fina que reveste a parte da frente do globo ocular (o branco dos olhos) e o interior das pálpebras. Em geral, ataca os dois olhos, pode durar de uma semana a 15 dias e não costuma deixar sequelas.



Mielite é uma patologia que manifesta-se clinicamente por disfunção motora, sensitiva bilateral e/ou autonômica em vários níveis. Suas manifestações motoras incluem redução da força muscular, progredindo para paralisia espástica, com sinais de lesões do primeiro neurônio.



# ZIKA VÍRUS

A síndrome de Guillain Barré é um distúrbio autoimune, ou seja, o sistema imunológico do próprio corpo ataca parte do sistema nervoso, que são os nervos que conectam o cérebro com outras partes do corpo. Se manifesta fraqueza muscular, com redução ou ausência de reflexos.



Em crianças infectadas pelo zika vírus após o nascimento, os sintomas parecem muito com os dos adultos. Os quais envolvem febre, irritação na pele, artralgia e conjuntivite, sendo esses sintomas moderados.



# ZIKA VÍRUS

## e gravidez

Uma grande preocupação é a infecção pelo zika em mulheres grávidas. Caso ocorra a transmissão do vírus para o feto, e este feto desenvolva a síndrome congênita, os danos no cérebro fetal podem ser graves.



É importante reforçar que nem toda mulher grávida exposta ao vírus vai transmitir o ZIKV para o feto, e nem todo feto exposto vai ter a síndrome congênita.

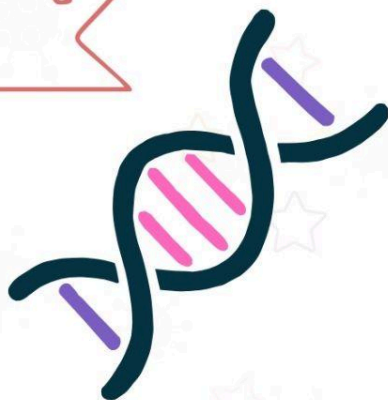


A Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ) compreende um conjunto de anomalias congênitas que podem incluir alterações visuais, auditivas e neuropsicomotoras que ocorrem em indivíduos (embriões ou fetos) expostos à infecção pelo SCZ durante a gestação.

# ZIKA VÍRUS

e gravidez

O zika vírus penetra nas células do feto e pode causar a morte dessas células, que são muito importantes para o desenvolvimento do cérebro e com isso levar a microcefalia, perda da audição, da visão e outros danos.



E essas interferências na modelação cerebral podem provocar também o desdobramento de um Transtorno do Neurodesenvolvimento.

# COVID-19

A Covid-19, diferente da Dengue e do Zika, é uma doença contagiosa, transmitida pelo contato direto de pessoa para pessoa. Enquanto a dengue e o zika precisam de um vetor, que é o mosquito.

O que sabemos sobre os danos da Covid-19 em bebês nascidos de mães infectadas ainda é pouco, portanto não é possível afirmar que a infecção dessas gestantes provoca atrasos no desenvolvimento do feto.



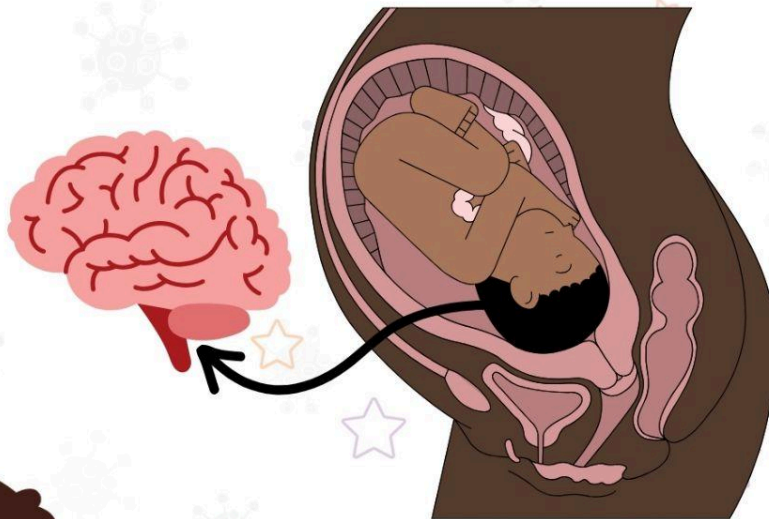
O bebê pode testar positivo para Covid-19 logo após o nascimento, e mesmo que seja assintomático, a infecção sempre carrega a possibilidade de provocar danos neurológicos.

Entretanto, alguns estudos realizados mostraram que os bebês que foram expostos ao Sars-Cov-2 (um dos vírus que causa a Covid-19), apresentaram um desenvolvimento motor, de linguagem e comunicação abaixo da média em relação a crianças que não foram expostas ao vírus.

# DESENVOLVIMENTO NEURAL

Vamos pensar no nosso cérebro como uma massa de modelar. Desde que começamos a nos desenvolver dentro do útero, essa massa precisa ser cuidadosamente modelada pela combinação entre o biológico e o ambiental.

Isso quer dizer que as informações sobre o nosso corpo físico, como por exemplo, a genética, depende das informações que estão no ambiente, como as coisas que aprendemos.

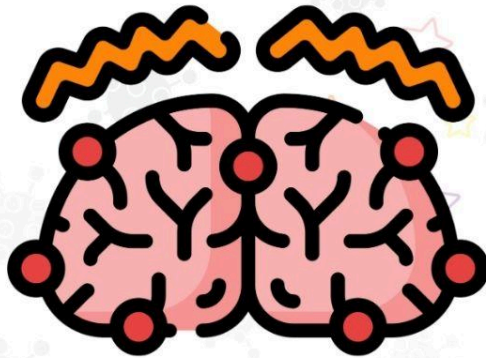


Isso não para quando nascemos, na verdade, o nosso cérebro continua em desenvolvimento e precisa de atividades que auxiliem na sua formação e amadurecimento.



# DESENVOLVIMENTO NEURAL

Então, as desordens neurológicas são certas alterações na modelação dessa massa de modelar que é o nosso cérebro. Essas alterações são bem comuns de acontecer e podem ocorrer por diversos fatores, dentro de dois grandes grupos: genéticos e ambientais.

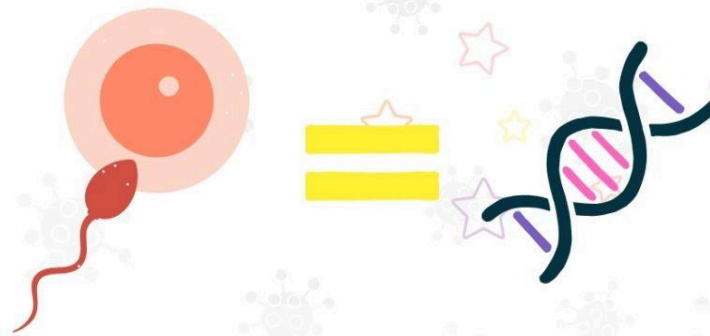


Os genéticos, muitas vezes, são difíceis de serem identificados e modificados. Os ambientais, muitas vezes, podem ser evitados, como, os pais não consumirem álcool ou outras drogas durante a gestação. Outra causa ambiental são infecções por vírus durante a gestação.

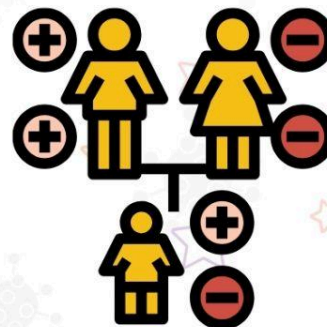
Nessa cartilha será feita uma viagem para desvendarmos o que pode acontecer com o bebê quando existem contaminações infecciosas durante a gestação.

# DESENVOLVIMENTO NEURAL

Falando na nossa massa de modelar, ela precisa começar de algum lugar, certo? Certo! E ela começa com os materiais e informações que recebe do pai e da mãe do embrião. Esse é o material usado para fabricar a massa de modelar.



O espermatozoide e o óvulo trazem consigo todas as informações dos pais, desde a cor dos olhos, da pele, até doenças e traços de personalidade!

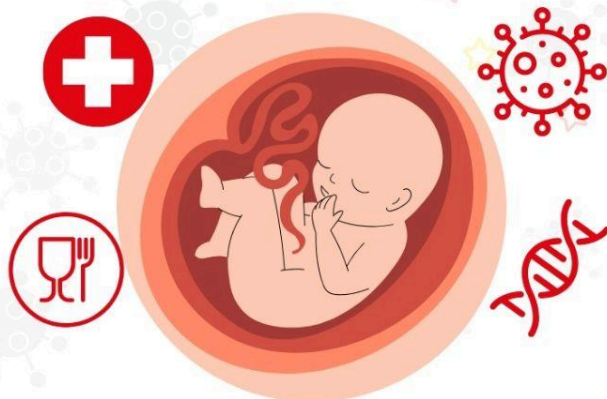


Quando um embrião está se formando, essas informações dos pais se juntam, se combinam, se cruzam e isso vai definir qual de fato será a cor dos olhos, da pele, a presença ou ausência de alguma doença. Esse é um processo muito complexo!

# DESENVOLVIMENTO NEURAL

Então, quando falamos de fatores genéticos que podem influenciar nas alterações da modelação do cérebro, é desse processo de mistura dos elementos genéticos que estamos falando.

Não podemos esquecer que mesmo dentro do útero, o bebê já recebe estímulos do ambiente que ele está.

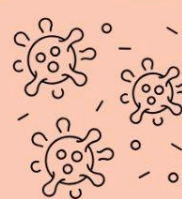


Precisamos lembrar que muitos estímulos recebidos pela mãe também serão recebidos pelo bebê. Os sons que são emitidos perto da mãe já podem ser ouvidos pelo bebê a partir da 20ª semana de gestação. O que a mãe come, é também um tipo de estímulo ambiental muito importante para o bebê.

# DESENVOLVIMENTO NEURAL

Assim, fatores ambientais são ocorrências durante a gestação e o parto que podem também interferir na modelação do cérebro.

Lembra que vimos como a modelação é feita a longo prazo? Pois é! Intercorrências durante a gestação e o parto, como nascimento prematuro, sofrimento fetal, baixo peso neonatal e infecções, são fatores críticos para a modelação do cérebro.



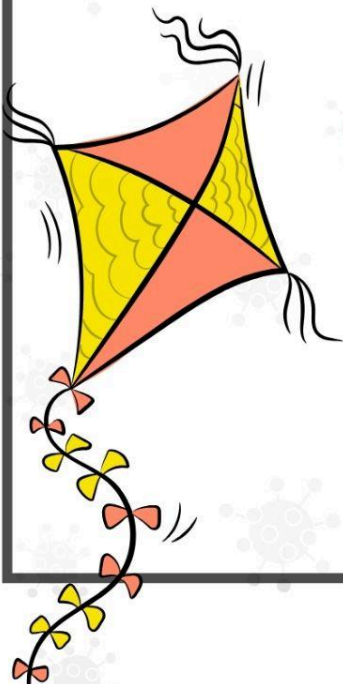
# DESENVOLVIMENTO INFANTIL

## logo após o nascimento



Veremos como o bebê se desenvolve após o nascimento e como você pode identificar sinais de alerta para possíveis transtornos.

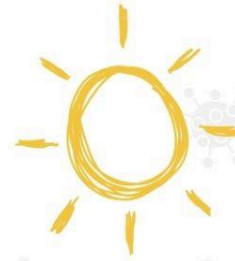
Um preditor muito importante é a idade gestacional: bebês nascidos pré-termo (prematurados) têm maiores chances de apresentar desordens neurológicas, muitas vezes, essas desordens não são identificadas pela equipe médica da maternidade.



### DICA

Caso o seu bebê tenha sido prematuro, é importante ter atenção com alguns marcadores de desenvolvimento. Procure informar com mais detalhes como está o seu bebê durante a consulta pediátrica.

# DESENVOLVIMENTO INFANTIL



Falando em desenvolvimento, agora vamos mostrar alguns marcos do desenvolvimento que você deve prestar atenção se estão acontecendo ou não.

Pequenas alterações podem não ser nada, mas a prevenção é sempre o melhor caminho.

Esses marcos são importantes para identificar transtornos do neurodesenvolvimento.



Como você vai perceber, os períodos nos quais as habilidades estarão desenvolvidas possuem uma amplitude, uma variação, e isso significa que nem sempre um pequeno atraso é sinal de uma desordem, ou seja, não há uma data exata para a criança apresentar a habilidade.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL

Mas se ela não apresentar no período de tempo indicado e for um atraso causado por uma desordem, o diagnóstico precoce poderá ser feito.

Se for apenas uma variação, orientações para estimulação podem melhorar ainda mais o desenvolvimento do bebê.

Assim, a comunicação com um profissional da saúde, das suspeitas e dúvidas observadas pelos pais é o melhor caminho para evitar complicações futuras.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL

As três principais áreas do desenvolvimento são a parte física, cognitiva e psicossocial.

**1**

As habilidades sensoriais, motoras, o crescimento do corpo e do cérebro fazem parte do desenvolvimento físico (motor).

**2**

O que nomeamos de desenvolvimento cognitivo está relacionado à atenção, aprendizagem, memória, linguagem, pensamento, raciocínio e criatividade.

**3**

As emoções, a personalidade que está sendo desenvolvida e as relações sociais são aspectos do desenvolvimento psicossocial.





# DESENVOLVIMENTO INFANTIL

motor

O desenvolvimento motor se caracteriza por várias habilidades simples e depois, habilidades complexas. Vamos aprender um pouco sobre os marcos do desenvolvimento motor!

3 meses

O bebê consegue rolar e pegar algum objeto de tamanho moderado, como um chocalho.



4 meses

Mantém a cabeça ereta (levantada) quando alguém o segura.



5 meses

Senta sem apoio.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL

motor

7 meses

Fica de pé com apoio, consegue segurar objetos menores, como uma ervilha, fazendo movimento de pinça.



8 meses

Pega objetos com o polegar e o indicador (movimento de pinça).



11 meses

Fica em pé sem apoio.



12 meses

Anda.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL

motor

14 meses

Consegue montar uma torre com dois cubos.



16 meses

Sobe escadas.



23 meses

Pula no mesmo lugar.




3 anos

Copia um círculo.

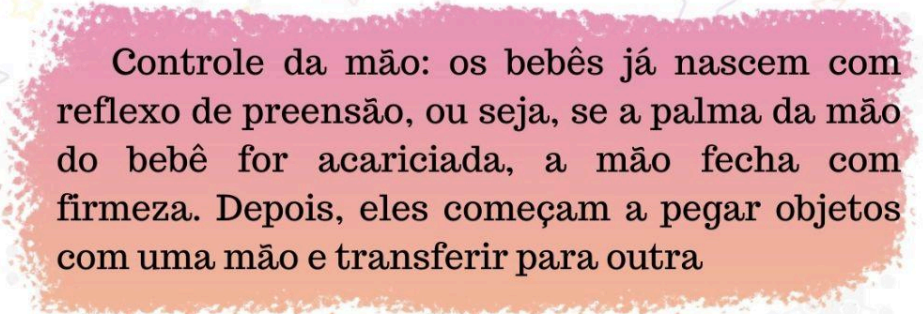


# DESENVOLVIMENTO INFANTIL

motor

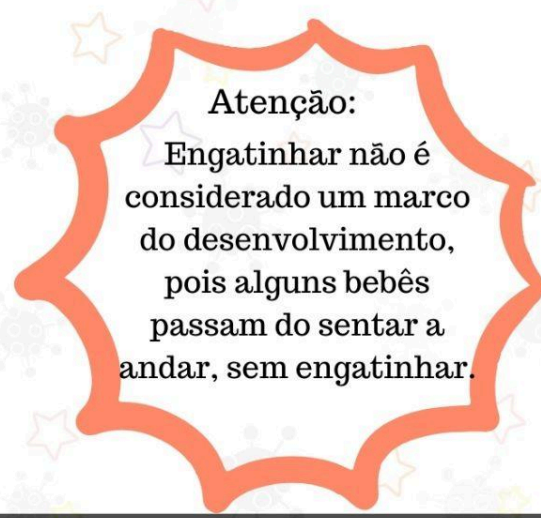


**Controle da cabeça:** ao nascimento, a maioria dos bebês consegue virar a cabeça de um lado para o outro quando estão deitados de costas. Enquanto estão deitados de bruços, também conseguem erguer a cabeça para virá-la.



**Controle da mão:** os bebês já nascem com reflexo de preensão, ou seja, se a palma da mão do bebê for acariciada, a mão fecha com firmeza. Depois, eles começam a pegar objetos com uma mão e transferir para outra

**Atenção:**



Engatinhar não é considerado um marco do desenvolvimento, pois alguns bebês passam do sentar a andar, sem engatinhar.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL da fala e linguagem

O choro é o primeiro meio de comunicação do recém-nascido. Diferentes tons, padrões e intensidades podem sinalizar o que o bebê está sentindo, como fome, sono, dor ou raiva.

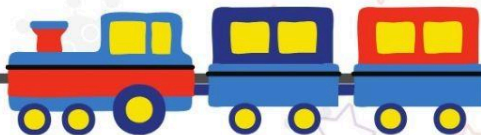
Assim que nasce, o bebê consegue perceber a fala, chorar e responder de alguma forma ao som, como olhar para o local que o som está sendo emitido.

6  
semanas  
a 3 meses

O bebê começa arrulhar quando está feliz, o arrulho é quando emite gritos agudos e pronunciando sons de vogal, como “ahhh”.

1 mês e  
meio a 3  
meses

Emite sons agudos e ri.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL da fala e linguagem

3 meses

Brinca com os sons da fala.

5 a 6  
meses

Reconhece os padrões  
sonoros escutados.

6 a 7  
meses

Reconhece todos os fonemas da  
língua nativa (língua falada no  
país que a criança nasceu).

6 a 10  
meses

Balbucia consoantes e vogais em sequência. O balbucio é a repetição de sequências de consoantes e vogais, por exemplo: “ma-ma-ma-ma”, “pa-pa-pa-pa”. Geralmente, pode ser confundido com a primeira palavra do bebê, pois muitos pensam que estão chamando mamãe quando balbucia “ma-ma” ou papai ao balbuciar “pa-pa”.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL da fala e linguagem

9 meses

Usa gestos para se comunicar e brinca de gesticular.



9 a 10 meses

Imita sons de propósito, porém não entende o significado do som ou da palavra que está imitando.

9 a 12 meses

Utiliza alguns gestos sociais, por exemplo: acenar, dar tchau e jogar beijo.

10 a 12 meses

Não consegue mais discriminar sons que não sejam da sua própria língua.



10 meses a 1 ano e 2 meses

Fala a primeira palavra, ou seja, o nome de alguma coisa, por exemplo: água, banana, mamãe e papai.

# DESENVOLVIMENTO INFANTIL da fala e linguagem

10 meses  
a 1 ano  
e 6 meses

Fala palavras simples.



1 ano a 1  
ano e 1  
mês

Entende a função da nomeação;  
desenvolve o vocabulário passivo, ou  
seja, entende o que as pessoas estão  
dizendo, mas não consegue falar  
para que seja entendido.

1 ano  
e 1  
mês

Faz gestos mais elaborados.



1 ano  
e 2  
meses

Faz gestos simbólicos, ou seja, faz os  
gestos com alguma intenção, como por  
exemplo levantar o polegar para cima.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL da fala e linguagem

1 ano e 4  
meses a  
2 anos

Consegue aprender muitas palavras novas, aumentando de forma rápida o vocabulário expressivo (palavras que a criança tem capacidade de pronunciar).

Entre 1 ano e 4 meses e 2 anos, a criança passa de 50 para 400 palavras! Além disso, consegue utilizar verbos e adjetivos.

1 ano e 6  
meses a  
2 anos

Fala a primeira frase (duas palavras), por exemplo: “me dá”, “eu quero água”, “o cachorro comeu”.

1 ano e  
8 meses

Utiliza menos gestos, nomeia mais coisas.

1 ano e 8  
meses a  
1 ano e 10  
meses

Consegue entender e responder ao que foi dito por outra pessoa.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL da fala e linguagem

2 anos

Utiliza muitas frases de duas palavras; deixa de balbuciar; quer conversar.

Aprende palavras novas quase todos os dias; fala em combinações de três ou mais palavras; comete erros gramaticais.

Consegue dizer até 1.000 palavras, a maioria delas de forma que dê pra entender, comete erros de sintaxe (a função e relação entre as palavras).

2 anos e 6 meses

# DESENVOLVIMENTO INFANTIL da fala e linguagem

## Comunicação: linguagem verbal e não verbal

Na comunicação,  
existem dois tipos de  
linguagem, a verbal e  
a linguagem não  
verbal.

### LINGUAGEM VERBAL

Quando a pessoa consegue se comunicar através da fala oral ou da escrita, por exemplo, emitir sons que formam palavras ao falar.


### LINGUAGEM NÃO VERBAL

Quando a comunicação é através de gestos, imagens e barulhos.

Exemplo de linguagem não verbal: libras (língua de sinais), placas e expressões faciais.

# DESENVOLVIMENTO INFANTIL da fala e linguagem

## Comunicação: linguagem verbal e não verbal



Quando a criança falar alguma palavra errada, o adulto deve falar a mesma palavra de forma correta.

Não precisa dizer que a criança falou errado e nem se irritar ou ficar com raiva por causa do erro. Apenas fale a mesma coisa da forma certa.

### **Dica:**

A imitação é a chave para o início do desenvolvimento da linguagem.

Primeiro, os bebês imitam, sem querer, os sons do idioma. Em geral, eles são reforçados pelas respostas positivas dos pais, o que os incentiva cada vez mais a produzir esses sons. Entre 9 e 10 meses, o bebê imita sons intencionalmente, mas sem entendê-los.

# DESENVOLVIMENTO INFANTIL **habilidades sociais**

0 a 3  
meses

Começa a demonstrar interesse e curiosidade e sorri para as pessoas.

3 a 6  
meses

Consegue antecipar o que está prestes a acontecer e se decepciona se isso não acontece. Os bebês sorriem, arrulham e riem com frequência. Essa é uma fase de trocas entre o cuidador e o bebê.

6 a 9  
meses

Se engaja em “jogos sociais” e tenta obter respostas das pessoas. Consegue “conversar” (fazer balbucios) e tocar as pessoas. Além disso, demonstra alegria, tristeza, medo, raiva e surpresa.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL **habilidades sociais**

9 a 12  
meses

Começa a ter medo de estranhos e agir de forma passiva (falta de iniciativa) em situações novas. Comunica suas emoções de maneira mais clara, demonstrando variações de humor.

1 ano a 1  
ano e 6  
meses

Consegue explorar o seu ambiente utilizando as pessoas a quem estão mais ligadas como base segura.

À medida que vão dominando o ambiente, se tornam mais confiantes.

1 ano e  
meio a  
3 anos

Às vezes, as crianças ficam ansiosas porque percebem o quanto estão se separando do cuidador.

Elaboram a consciência de suas limitações na fantasia, nas brincadeiras e se identificam com os adultos.



# DESENVOLVIMENTO INFANTIL **habilidades sociais**

## EMOÇÕES

Ao nascimento, o bebê pode dar sinais de contentamento, interesse e aflição. As emoções complexas surgem de emoções simples.



Aos 6 meses de vida, os bebês começam a apresentar as emoções, como alegria, tristeza, surpresa, raiva e medo e essas emoções aparecem com um significado.

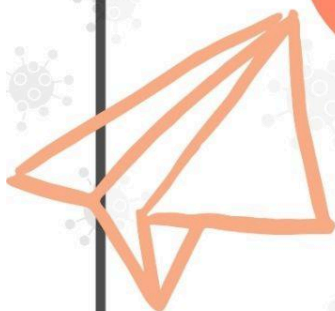


O constrangimento, empatia e a inveja surgem depois que a criança desenvolve a autoconsciência, ou seja, quando ela consegue perceber que tem uma identidade própria, isso ocorre entre 1 ano e 3 meses a 2 anos de idade.

# TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO



1 2 3 4

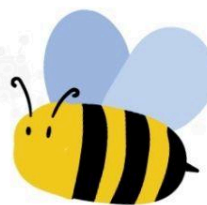


A B C ???



# TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

Antes de falarmos sobre os sintomas de cada transtorno, precisamos te lembrar que eles devem ocorrer de forma frequente



Por isso, é importante estar atento aos marcos do desenvolvimento dos bebês, porque assim você consegue identificar sinais que precisam de atenção e buscar ajuda especializada.

# TRANSTORNO DO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL

A criança apresenta dificuldades em:

aprendizagem  
pela experiência

planejamento

juízo

raciocínio

solução de  
problemas

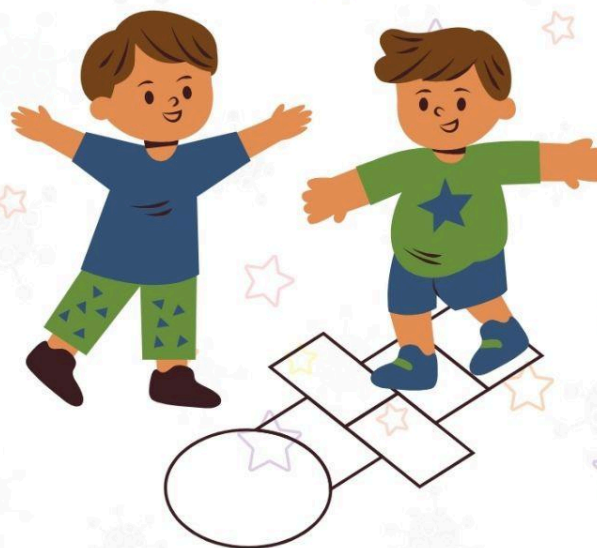
aprendizagem  
acadêmica

pensamento  
abstrato



# ATRASO GLOBAL DE DESENVOLVIMENTO

Inclui os mesmos sintomas do Transtorno do Desenvolvimento Intelectual (Deficiência Intelectual), entretanto o diagnóstico do Atraso Global de Desenvolvimento ocorre até os 5 anos de idade. Após essa idade, o diagnóstico é Transtorno do Desenvolvimento Intelectual.



As crianças com esse diagnóstico também apresentam dificuldades em fazer as coisas de forma independente e ter responsabilidade, apresentando uma imaturidade quando é comparada com crianças da mesma idade.

# TRANSTORNOS DA COMUNICAÇÃO

Os Transtornos da Comunicação são: Transtorno da Linguagem, Transtorno da Fala, Transtorno da Fluência com Início na Infância (Gagueira) e Transtorno da Comunicação Social (Pragmática). Eles serão apresentados a seguir.

Observação: a fala é a produção expressiva de sons, ou seja, quando emitimos algum som.

A linguagem engloba as palavras faladas, linguagem de sinais, palavras escritas e figuras e isso faz com que nós consigamos nos comunicar! A comunicação inclui todo o tipo de comportamento verbal e não verbal.

Observação: as dificuldades não se justificam por deficiência auditiva, ou seja, se a criança apresentar essas dificuldades por causa da deficiência auditiva, ela não pode ser diagnosticada com Transtorno da Comunicação.

# TRANSTORNO DA LINGUAGEM

A criança apresenta dificuldades em:

Usar vocabulário

Adquirir e usar a linguagem, por exemplo: falada, escrita, linguagem de sinais ou outra.



Unir palavras e formar frases.

Apresenta vocabulário reduzido.

Unir frases para explicar eventos ou ter uma conversa.

# TRANSTORNO DA FALA

A criança apresenta  
dificuldades em:

Se  
comunicar  
verbalmente

Produzir a fala,  
interferindo no  
entendimento da  
fala.



# TRANSTORNO DA DA FLUÊNCIA COM INÍCIO NA INFÂNCIA (Gagueira)

A criança apresenta  
dificuldades em:

Dar pausas  
durante a fala  
das palavras.

Prolongar  
o som da fala, como  
ao invés de falar  
“água”, dizer  
“áaaaaaaagua”.

Repetir  
as palavras de  
apenas uma sílaba,  
como “eu-eu-eu-eu-  
eu”.

Dificuldades  
para seguir regras e contar  
histórias, entender o que  
foi dito, saber usar sinais  
verbais e não verbais para  
interagir.

Repetição  
de som e  
sílabas.



# TRANSTORNO DA COMUNICAÇÃO SOCIAL (Pragmática)

A criança apresenta  
dificuldades em:

Se comunicar  
de forma  
verbal e não  
verbal.

Seguir regras  
para conversar e  
contar histórias.

Adaptar a  
comunicação para  
se adequar ao  
contexto social.

Usar a  
comunicação com  
fins sociais, por exemplo,  
saudações e  
compartilhamento de  
informações de forma  
adequada.

Dificuldades  
para  
compreender o  
que não é dito de  
forma explícita.





# TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

A criança apresenta dificuldades em:

interagir com sons, texturas, cheiros e tato.

fazer brincadeiras imaginárias.

comunicação

entender os seus sentimentos e os de outras pessoas

interação social.

reconhecer expressões faciais.

usar gestos de forma adequada

se adaptar a contextos sociais

fala estereotipada e repetitiva

modificar rotinas

contato visual

Movimentos repetitivos

Desenvolver, manter e entender relacionamentos



# TRANSTORNO DO DESENVOLVIMENTO DA COORDENAÇÃO

A criança  
apresenta:

Dificuldade em  
aquisição e  
execução de  
habilidades motoras  
coordenadas.



Lentidão e  
imprecisão no  
desempenho de  
habilidades motoras  
como escrever.

Falta de jeito, por  
exemplo: derrubar  
ou bater em  
objetos.

# OUTROS TRANSTORNOS MOTORES

## Transtorno do Movimento Estereotipado.



Comportamento motor repetitivo, por exemplo: apertar as mãos ou abanar, balançar o corpo, bater a cabeça, se morder.



## Transtornos de Tique.



Múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais.

Observação: tique é um movimento motor ou vocalização repentino, rápido, recorrente e não ritmado.

## AOS PAIS

É muito importante que vocês estejam atentos às infecções que podem ocorrer durante a gestação, em função disso, é importante que a gestante faça o pré-natal e realize todos os exames solicitados pelo obstetra e outros médicos que a acompanham durante a gravidez.



Afinal, infecções durante a gestação, muitas vezes, são fatores para que haja algum comprometimento, tanto no desenvolvimento fetal, neural, quanto no desenvolvimento cognitivo, motor e de linguagem.



## AOS PAIS

Os atrasos que podem ocorrer com os bebês e crianças são fatores para Transtornos do Neurodesenvolvimento.

Portanto, é essencial se consultar com profissionais da saúde, como psicólogos, neuropsicólogos, pediatras, neuropediatras, psiquiatras infantis, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, pedagogos e psicopedagogos.



Além disso, para que a criança seja diagnosticada com algum Transtorno do Neurodesenvolvimento, ela deve passar por uma avaliação minuciosa desses profissionais, principalmente pela avaliação de um(a) neuropsicólogo(a) e um(a) neuropediatra.



# AOS PAIS



Não acreditem em todas as informações que são divulgadas na internet! Para que uma criança seja diagnosticada com algum Transtorno do Neurodesenvolvimento, ela deve apresentar os sintomas com frequência (todos os dias ou quase todos os dias) e intensidade.

Além disso, os sintomas devem ser apresentados em todos os ambientes em que a criança frequenta e todos os contextos que está inserida, por exemplo, o comportamento deve ser apresentado em casa, na escola, na rua, ou seja, em todos os ambientes.



Também não deve existir discriminação entre as pessoas, por exemplo: se a criança apresenta esse comportamento só quando está com um familiar, cuidador ou colega e não apresenta esses comportamentos com outras pessoas, provavelmente não será um transtorno.



Fiquem atentos aos marcos do desenvolvimento e busquem a ajuda de um profissional da saúde!

## AOS PAIS

Dica: realizar a estimulação dos bebês e crianças é muito importante, seja na linguagem, no desenvolvimento motor, cognitivo ou de habilidades sociais.

Para estimular a linguagem, você pode cantar histórias, ler livros, cantar músicas e conversar com o bebê.



## AOS PAIS

Você pode realizar a estimulação motora através de objetos com texturas diferentes, pegar objetos com as mãos, pular corda.



E a estimulação de habilidades sociais pode acontecer através do ensino do reconhecimento das suas próprias emoções e a reconhecer as emoções dos outros, perguntando, por exemplo: “você consegue dar nome ao que você está sentindo nesse momento?”.





## AOS ESPECIALISTAS

É necessário que vocês busquem informações atualizadas, para auxiliar as gestantes na realização de exames obstétricos, em especial exame de TORCH, o qual é realizado como exame de rastreio para identificar as doenças infecciosas que podem ser transmitidas da mãe para o bebê durante a gestação, o parto ou logo após o nascimento.

Além disso, é importante que os profissionais de saúde, em especial os da Atenção Básica estejam sempre atentos aos marcos do desenvolvimento infantil e aos sinais e sintomas dos transtornos do neurodesenvolvimento, mesmo que não trabalhe diretamente com o público infantil, pois é reconhecendo esses marcos, os sinais e os sintomas que conseguimos encaminhar a criança para um profissional especializado que irá realizar uma avaliação do neurodesenvolvimento de forma adequada.



# REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. (2023). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5-TR. Artmed.

Costello, A., Dua, T., Duran, P., Gülmezoglu, M., Oladapo, O. T., Perea, W., Pires, J., Ramon-Pardo, P., Rollins, N., & Saxena, S. (2016). Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(6), 406-406A.  
<https://doi.org/10.2471/blt.16.176990>

Dalgalarondo, P. (2018). *Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais*. Artmed Editora.

Goodman, A. B., Dziuban, E. J., Powell, K. M., Bitsko, R. H., Langley, G., Lindsey, N. P., Franks, J. R., Russell, K.,

Dasgupta, S., Barfield, W. D., Odom, E., Kahn, E. B., Martin, S. W., Fischer, M., & J. Erin Staples. (2016). Characteristics of Children Aged <18 Years with Zika Virus Disease Acquired Postnatally — U.S. States, January 2015–July 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(39), 1082-1085.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6539e2>

Hebb, D. O. (2012). *The organization of behavior : a neuropsychological theory*. Routledge, Taylor & Francis Group. (Original work published 1949)

Jash, S., & Sharma, S. (2022). Pathogenic Infections during Pregnancy and the Consequences for Fetal Brain Development. *Pathogens*, 11(2), 193.  
<https://doi.org/10.3390/pathogens11020193>

Papalia, D., M. G., (2022). *Desenvolvimento humano [recurso eletrônico]*. Porto Alegre Artmed.

## REFERÊNCIAS

Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., & Esmailzadeh, A. (2021). COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*, 23(2). <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>

Mulkey, S. B., Arroyave-Wessel, M., Peyton, C., Bulas, D. I., Fourzali, Y., Jiang, J., Russo, S., McCarter, R., Msall, M. E., du Plessis, A. J., DeBiasi, R. L., & Cure, C. (2020). Neurodevelopmental Abnormalities in Children With In Utero Zika Virus Exposure Without Congenital Zika Syndrome. *JAMA Pediatrics*, 174(3), 269. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5204>

Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A., & Cao-Lormeau, V.-M. (2015). Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 21(2), 359-361. <https://doi.org/10.3201/eid2102.141363>

Ostrander, B., & Bale, J. F. (2019). Congenital and perinatal infections. *Handbook of Clinical Neurology*, 133-153. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64029-1.00006-0>

Pantelis, C., Jayaram, M., Hannan, A. J., Wesselingh, R., Nithianantharajah, J., Wannan, C. M., Syeda, W. T., Choy, K. C., Zantomio, D., Christopoulos, A., Velakoulis, D., & O'Brien, T. J. (2020). Neurological, neuropsychiatric and neurodevelopmental complications of COVID-19. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 55(8), 750-762. <https://doi.org/10.1177/0004867420961472>

## REFERÊNCIAS

Polonio, C. M., da Silva, P., Russo, F. B., Hyppolito, B. R. N., Zanluqui, N. G., Benazzato, C., Beltrão-Braga, P. C. B., Muxel, S. M., & Peron, J. P. S. (2022). microRNAs Control Antiviral Immune Response, Cell Death and Chemotaxis Pathways in Human Neuronal Precursor Cells (NPCs) during Zika Virus Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10282. <https://doi.org/10.3390/ijms231810282>

Santos, M. E. A., Quintão, N. T., & Almeida, R. X. de. (2010). Avaliação dos marcos do desenvolvimento infantil segundo a estratégia da atenção integrada às doenças prevalentes na infância. *Escola Anna Nery*, 14, 591-598.

<https://doi.org/10.1590/S1414-81452010000300022>

Sternberg, R. J. (2010) - *Psicologia Cognitiva* - Tradução da 5ª Edição Norte-Americana. 5 ed. - Cengage Learning ISBN-13: 9788522106783.

- Costello, A., Dua, T., Duran, P., Gülmezoglu, M., Oladapo, O. T., Perea, W., Pires, J., Ramon-Pardo, P., Rollins, N., & Saxena, S. (2016). Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bulletin of the World Health Organization*, *94*(6), 406–406A. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.176990>
- Dalgalarondo, P. (2010). *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. 3 ed. - Porto Alegre: Artmed.
- Goodman, A. B., Dziuban, E. J., Powell, K., Bitsko, R. H., Langley, G., Lindsey, N., Franks, J. L., Russell, K., Dasgupta, S., Barfield, W. D., Odom, E., Kahn, E., Martin, S., Fischer, M., & Staples, J. E. (2016). Characteristics of Children Aged <18 Years with Zika Virus Disease Acquired Postnatally — U.S. States, January 2015–July 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *65*(39), 1082–1085. <https://www.jstor.org/stable/24859077>
- Jash, S., & Sharma, S. (2022). Pathogenic Infections during Pregnancy and the Consequences for Fetal Brain Development. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, *11*(2), 193. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020193>
- Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A., & Cao-Lormeau, V. M. (2015). Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerging infectious diseases*, *21*(2), 359–361. <https://doi.org/10.3201/eid2102.141363>
- Neuronal Precursor Cells (NPCs) during Zika Virus Infection. *International journal of molecular sciences*, *23*(18), 10282. <https://doi.org/10.3390/ijms231810282>
- Ostrander, B.; Bale, J. F. (2019). Congenital and perinatal infections. *Neonatal Neurology*, 133–153. doi:10.1016/b978-0-444-64029-1.00006-0
- Pantelis, C., Jayaram, M., Hannan, A. J., Wesselingh, R., Nithianantharajah, J., Wannan, C. M., Syeda, W. T., Choy, K. C., Zantomio, D., Christopoulos, A., Velakoulis, D.,

- & O'Brien, T. J. (2021). Neurological, neuropsychiatric and neurodevelopmental complications of COVID-19. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 55(8), 750–762. <https://doi.org/10.1177/0004867420961472>
- Polonio, C. M., da Silva, P., Russo, F. B., Hyppolito, B. R. N., Zanluqui, N. G., Benazzato, C., Beltrão-Braga, P. C. B., Muxel, S. M., & Peron, J. P. S. (2022). microRNAs Control Antiviral Immune Response, Cell Death and Chemotaxis Pathways in Human
- Papalia, D., M. G., (2022). Desenvolvimento humano [recurso eletrônico] tradução: Francisco Araújo da Costa; revisão técnica : Maria Adélia Minghelli Pieta, Odette de Godoy Pinheiro, Patricia Santos da Silva. – 14. ed. Odette de Godoy Pinheiro, Patricia Santos da Silva. – 14. ed. ISBN 978-65-5804-013-2
- Santos, M. E. A., Quintão, N. T., & Almeida, R. X. de .. (2010). Avaliação dos marcos do desenvolvimento infantil segundo a estratégia da atenção integrada às doenças prevalentes na infância. *Escola Anna Nery*, 14(3), 591–598. <https://doi.org/10.1590/S1414-81452010000300022>
- Sternberg, R. J. (2010) - Psicologia Cognitiva - Tradução da 5ª Edição Norte-Americana. 5 ed. - Cengage Learning ISBN-13: 9788522106783

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática de literatura e uma cartilha sobre a relação entre as doenças infecciosas congênicas e os atrasos no neurodesenvolvimento psicomotor. O estudo de revisão sistemática apresentou evidências de que a transmissão vertical de agentes infecciosos, como o SARS-CoV-2 podem ser um dos fatores para atrasos do neurodesenvolvimento infantil e isso representa um desafio significativo para a saúde materno-infantil, podendo impactar de maneira profunda o curso do desenvolvimento infantil, como já foi evidenciado em pesquisas mostrando atrasos do desenvolvimento relacionados a infecção congênita por ZIKV (Wheeler et al., 2020; Power et al., 2020, Mitsikas et al., 2021).

A análise dos estudos revisados e dos dados apresentados revela que a presença de agentes infecciosos durante a gravidez pode desencadear uma série de efeitos adversos, desde malformações congênicas até distúrbios neurológicos que influenciam diretamente nas habilidades cognitivas, de linguagem e motoras das crianças afetadas. Os fatores genéticos, imunológicos e ambientais emergem como um ponto crucial na compreensão dessa dinâmica.

Pode-se constatar que medidas preventivas, como a imunização materna e a detecção precoce de infecções, desempenham um papel fundamental na diminuição desses impactos, apontando para a necessidade de estratégias de saúde pública mais desenvolvidas e atuais. Os programas de educação e conscientização para mulheres gestantes, mães e pais de bebês e crianças e profissionais de saúde aliada a políticas públicas, podem facilitar os cuidados pré-natais e a identificação do diagnóstico precoce pode representar um avanço significativo na redução dessas complicações.

Portanto, esta pesquisa contribui para a construção de um conhecimento mais aprofundado sobre as implicações das doenças infecciosas congênicas no desenvolvimento infantil, destacando a importância de abordagens multidisciplinares e integradas na promoção da saúde. Nesse contexto, torna-se evidente a necessidade contínua de investimentos em pesquisa, educação e políticas de saúde que visem não apenas à prevenção, mas também a promoção de um ambiente propício para as crianças que apresentam dificuldades de desenvolvimento ou transtornos do neurodesenvolvimento no futuro.

## 9. REFERÊNCIAS

- Achenbach, T. M. (2011). Child Behavior Checklist. In *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 546–552). Springer New York.  
[https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1529](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1529)
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. *Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.*
- Alves, L. V., Cruz, D. D. C. S., Linden, A. M. C. van der, Falbo, A. R., Mello, M. J. G. de, Paredes, C. E., Silva, G. V. C., Figueiroa, J. N., & Bezerra, P. G. de M. (2016). Epileptic seizures in children with congenital Zika virus syndrome. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 16(suppl 1), S27–S31.  
<https://doi.org/10.1590/1806-9304201600s100003>
- Alves, L. V, Paredes, C. E., Silva, G. C., Mello, J. G., & Alves, J. G. (2018). Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. *BMJ Open*, 8(7), e021304.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021304>
- Andrade, L. de M. (2019). *Avaliação do Neurodesenvolvimento de Crianças Expostas Verticalmente ao Vírus Zika Assintomáticas ao Nascimento e sua Relação com o Período de Exposição Durante a Gestação.* [Fundação Oswaldo Cruz].  
<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/44486>
- American Association on Mental Retardation (1006). *Retardo mental: definição, classificação, sistema de apoio* (10º ed). Artmed.



American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing.

<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>

Barreto, M. L., & Teixeira, M. G. (2008). Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados*, 22(64), 53–72.

<https://doi.org/10.1590/S0103-40142008000300005>

Basu, R., & Tumban, E. (2016). Zika Virus on a Spreading Spree: what we now know that was unknown in the 1950's. *Virology Journal*, 13(1), 165.

<https://doi.org/10.1186/s12985-016-0623-2>

Berk, C., Paul, G., Sabbagh, M. (2014) Investigational drugs in Alzheimer's disease: current progress. *Expert Opin Investig Drugs*. 23(6):837-46. doi:

10.1517/13543784.2014.905542

Bhatt, S., Gething, P. W., Brady, O. J., Messina, J. P., Farlow, A. W., Moyes, C. L., Drake, J. M., Brownstein, J. S., Hoen, A. G., Sankoh, O., Myers, M. F., George, D. B., Jaenisch, T., Wint, G. R. W., Simmons, C. P., Scott, T. W., Farrar, J. J., & Hay, S. I. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446), 504–507. <https://doi.org/10.1038/nature12060>

Bowery, N. G., Bagetta, G., Nisticó, G., Britton, P., & Whitton, P. (1992).

Intrahippocampal tetanus toxin produces generalized convulsions and neurodegeneration in rats: antagonism by NMDA receptor blockers. *Epilepsy Research. Supplement*, 9, 249–256. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1363043>

Brasil, P., Pereira, J. P., Moreira, M. E., Ribeiro Nogueira, R. M., Damasceno, L.,

Wakimoto, M., Rabello, R. S., Valderramos, S. G., Halai, U.-A., Salles, T. S., Zin,

- A. A., Horovitz, D., Daltro, P., Boechat, M., Raja Gabaglia, C., Carvalho de Sequeira, P., Pilotto, J. H., Medialdea-Carrera, R., Cotrim da Cunha, D., ... Nielsen-Saines, K. (2016). Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2321–2334.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>
- Brunoni, D., Blascovi-Assis, S. M., Osório, A. A. C., Seabra, A. G., Amato, C. A. de la H., Teixeira, M. C. T. V., Rocha, M. M. da, & Carreiro, L. R. R. (2016). Microcefalia e outras manifestações relacionadas ao vírus Zika: impacto nas crianças, nas famílias e nas equipes de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 21(10), 3297–3302. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152110.16832016>
- Campos, G. S., Bandeira, A. C., & Sardi, S. I. (2015). Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 21(10), 1885–1886.  
<https://doi.org/10.3201/eid2110.150847>
- Chibueze, E. C., Tirado, V., Lopes, K. da S., Balogun, O. O., Takemoto, Y., Swa, T., Dagvadorj, A., Nagata, C., Morisaki, N., Menendez, C., Ota, E., Mori, R., & Oladapo, O. T. (2017). Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Reproductive Health*, 14(1), 28.  
<https://doi.org/10.1186/s12978-017-0285-6>
- Christian, K. M., Song, H., & Ming, G.-L. (2019). Pathophysiology and Mechanisms of Zika Virus Infection in the Nervous System. *Annual Review of Neuroscience*, 42, 249–269. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-062231>
- Cruz, R. de S. B. L. C., Batista Filho, M., Caminha, M. de F. C., & Souza, E. da S. (2016). Protocols on prenatal care for pregnant women with Zika infection and

children with microcephaly: nutritional approach. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 16(suppl 1), S95–S102.

<https://doi.org/10.1590/1806-9304201600s100008>

Cruz, S., Lifter, K., Barros, C., Vieira, R., Sampaio, A. Neural and psychophysiological correlates of social communication development: Evidence from sensory processing, motor, cognitive, language and emotional behavioral milestones across infancy (2022) *Appl Neuropsychol Child*. 11(2):158-177. doi: 10.1080/21622965.2020.1768392

De Carvalho, N. S., De Carvalho, B. F., Fugaça, C. A., Dóris, B., & Biscaia, E. S. (2016). Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(3), 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.02.006>

Departamento de Vigilância Epidemiológica. (2010). *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso* (8 ed. rev.). Brasília, Brasil. [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/doencas\\_infecciosas\\_parasitaria\\_guia\\_bolso.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf)

Duarte, G., Moron, A. F., Timerman, A., Fernandes, C. E., Mariani Neto, C., Almeida Filho, G. L. de, Werner Junior, H., Espírito Santo, H. F. B. do, Steibel, J. A. P., Bortoletti Filho, J., Andrade, J. B. B. de, Burlá, M., Silva de Sá, M. F., Busso, N. E., Giraldo, P. C., Moreira de Sá, R. A., Passini Junior, R., Mattar, R., & Francisco, R. P. V. (2017). Zika Virus Infection in Pregnant Women and Microcephaly. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, 39(05), 235–248. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603450>

- ElBini Dhoub, I. (2021). Does coronaviruses induce neurodegenerative diseases? A systematic review on the neurotropism and neuroinvasion of SARS-CoV-2. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 14(6), 262–272.  
<https://doi.org/10.5582/ddt.2020.03106>
- Eliks, M., & Gajewska, E. (2022). The Alberta Infant Motor Scale: A tool for the assessment of motor aspects of neurodevelopment in infancy and early childhood. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.927502>
- Feldman, H. M. (2019) How Young Children Learn Language and Speech. *Pediatr Rev.* 40(8):398-411. doi: 10.1542/pir.2017-0325
- Galaburda, A. (2010). Neuroscience, Education, and Learning Disabilities. *Human Neuroplasticity and Education*, Vaticano, v. 27, n. 151, p. 151-166.
- Gauy, F. V., & Guimarães, S. S. (2006). Triagem em saúde mental infantil. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 22(1), 5–15.  
<https://doi.org/10.1590/S0102-37722006000100002>
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., Gao, W. (2018) Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat Rev Neurosci.* 16;19(3):123-137. doi: 10.1038/nrn.2018.1
- González Rabelino, G., Raggio Risso, V., Boidi Hernández, M., Tapié Nicolini, A., & Roche Lowezy, L. (2013). Avances en la identificación etiológica del retraso mental. *Revista de Neurología*, 57(S01), 75.  
<https://doi.org/10.33588/rn.57S01.2013242>

- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Collange, O., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Ohana, M., Anheim, M., & Meziani, F. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*, 382(23), 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Henrique Santos, C. D. B. S., Ramos, F. S., Melo, M. de A. C., Santos, E. H., & Maia, I. de A. M. (2022). Perfil epidemiológico do Zika vírus no estado de Alagoas e no Nordeste brasileiro durante período pandêmico da Covid-19 / Epidemiological profile of Zika virus in Alagoas state and Northeastern region of Brazil during the Covid-19 pandemic period. *Brazilian Journal of Development*, 8(6), 45918–45934. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n6-216>
- Huang, J., Zhu, T., Qu, Y., & Mu, D. (2016). Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 11(4), e0153655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153655>
- Jaan, A., & Rajnik, M. (2023). TORCH Complex. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859075>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010). *Censo: Amostra - Pessoas com Deficiência Mental/Intelectual* <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3425#resultado>
- Karimi, L., Vahedian-Azimi, A., Makvandi, S., Sahebkar, A. (2021). A Systematic Review of 571 Pregnancies Affected by COVID-19. In: Guest, P.C. (eds) Clinical, Biological and Molecular Aspects of COVID-19. *Advances in Experimental Medicine and Biolog*, vol 1321. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59261-5\\_26](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59261-5_26)

- Kaul, V., Gallo de Moraes, A., Khateeb, D., Greenstein, Y., Winter, G., Chae, J., Stewart, N. H., Qadir, N., Dangayach, N. S. (2020) Medical Education During the COVID-19 Pandemic. *Chest*. 159(5):1949-1960. doi: 10.1016/j.chest.2020.12.026.
- Kuszpit, K., Hollidge, B. S., Zeng, X., Stafford, R. G., Daye, S., Zhang, X., Basuli, F., Golden, J. W., Swenson, R. E., Smith, D. R., & Bocan, T. M. (2018). [18F]DPA-714 PET Imaging Reveals Global Neuroinflammation in Zika Virus-Infected Mice. *Molecular Imaging and Biology*, 20(2), 275–283. <https://doi.org/10.1007/s11307-017-1118-2>
- Laros, J.; Tellegen, P.; Jesus, G. R.; Karino, C. A. (2015). *Teste Não-Verbal de Inteligência*. Hogrefe.
- Lima, S. S. de, Sivini, M. A. V. C., Oliveira, R. de C. de, Lima, P. M. S., Azevedo, B. A. S. de, Dias, C. C., Lopes, A. S. A., Torres, P. M., Assunção, R. S., Carvalho, P. I. de, & Albuquerque, L. C. (2018). A strategy action from the Cievs/Pernambuco in response to the emergency on Congenital Syndrome associated to Zika virus infection: an integrative action. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 18(2), 437–442. <https://doi.org/10.1590/1806-93042018000200010>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Massetti, T., Herrero, D., Alencar, J., Silva, T., Moriyama, C., Gehrke, F., Tonks, J., Fonseca, F., Watson, S., Monteiro, C., & Voos, M. (2020). Clinical characteristics

- of children with congenital Zika syndrome: a case series. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78(7), 403–411. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200020>
- Melo, A. S. de O., Aguiar, R. S., Amorim, M. M. R., Arruda, M. B., Melo, F. de O., Ribeiro, S. T. C., Batista, A. G. M., Ferreira, T., dos Santos, M. P., Sampaio, V. V., Moura, S. R. M., Rabello, L. P., Gonzaga, C. E., Malinger, G., Ximenes, R., de Oliveira-Szejnfeld, P. S., Tovar-Moll, F., Chimelli, L., Silveira, P. P., ... Tanuri, A. (2016). Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Neurology*, 73(12), 1407. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3720>
- Milian, Q. G., & Wechsler, S. M. (2013). *D eficiência intelectual : doze anos de publicações na base S ci ELO. February.*
- Mitsikas, D., Gabrani, C., Giannakou, K., & Lamnisis, D. (2021). Intrauterine exposure to Zika virus and hearing loss within the first few years of life: A systematic literature review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 147, 110801. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110801>
- Moore, C. A., Staples, J. E., Dobyns, W. B., Pessoa, A., Ventura, C. V., Fonseca, E. B. da, Ribeiro, E. M., Ventura, L. O., Neto, N. N., Arena, J. F., & Rasmussen, S. A. (2017). Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatrics*, 171(3), 288. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>
- Opitz, J. M., & Holt, M. C. (1990). Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 10(2), 175–204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2211965>

- Ostrander, B., & Bale, J. F. (2019). *Congenital and perinatal infections* (pp. 133–153).  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00006-0>
- Paploski, I. A. D., Prates, A. P. P. B., Cardoso, C. W., Kikuti, M., Silva, M. M. O.,  
Waller, L. A., Reis, M. G., Kitron, U., & Ribeiro, G. S. (2016). Time Lags between  
Exanthematous Illness Attributed to Zika Virus, Guillain-Barré Syndrome, and  
Microcephaly, Salvador, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 22(8), 1438–1444.  
<https://doi.org/10.3201/eid2208.160496>
- Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., Honein, M. A., & Petersen, L. R. (2016). Zika Virus  
and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *New England Journal  
of Medicine*, 374(20), 1981–1987. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1604338>
- Rojas, V., Rivera, A., Nilo, N. (2019) Actualización en diagnóstico e intervención  
temprana del Trastorno del Espectro Autista *Rev Chil Pediatr.* 90(5):478-484.  
Spanish. doi: 10.32641/rchped.v90i5.1294
- Russell, K., Oliver, S. E., Lewis, L., Barfield, W. D., Cragan, J., Meaney-Delman, D.,  
Staples, J. E., Fischer, M., Peacock, G., Oduyebo, T., Petersen, E. E., Zaki, S.,  
Moore, C. A., Rasmussen, S. A., Agus, M., Bailey, D. B., Bale, J., Beckmann, K.  
A., Bhatia, J., ... Ysern, F. (2016). Update: Interim Guidance for the Evaluation and  
Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United  
States, August 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(33),  
870–878. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6533e2>
- Salandy, S., Rai, R., Gutierrez, S., Ishak, B., Tubbs, R. S. (2019) Neurological  
examination of the infant: A Comprehensive Review. *Clin Anat.* 32(6):770-777.  
doi: 10.1002/ca.23352. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30848525



- Sánchez-González, M. C., Palomo-Carrión, R., De-Hita-Cantalejo, C., Romero-Galisteo, R. P., Gutiérrez-Sánchez, E., Pinero-Pinto, E. (2022) Visual system and motor development in children: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 100(7):e1356-e1369. doi: 10.1111/aos.15111
- Santos, G. R. B. dos, Aragão, F. B. A., Lobão, W. J. de M., Lima, F. R., Andrade, L. M. R. L. de, Furtado, Q. R., & Batista, J. E. (2018). Relationship between microcephaly and Zika virus during pregnancy: a review. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 64(7), 635–642. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.07.635>
- Santos, J. C., Saquetto, M.B., Gomes Neto, M., Santos, J. L. D., Silva, L. R. (2021) Neuropsychomotor Development In Children And Adolescents With Liver Diseases: Systematic Review With Meta-Analysis. *Arq Gastroenterol.* 58(2):217-226. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-40
- Henrique Santos, C. D. B. S., Ramos, F. S, de Melo, M. de A. C., Santos, E. H., Maia, I. de A. M. (2022) “Perfil epidemiológico Do Zika vírus No Estado De Alagoas E No Nordeste Brasileiro Durante período Pandêmico Da Covid-19 / Epidemiological Profile of Zika Virus in Alagoas State and Northeastern Region of Brazil During the Covid-19 Pandemic Period”. *Brazilian Journal of Development*, vol. 8, no. 6 doi: 45918-34, doi:10.34117/bjdv8n6-216
- Severino, M., Geraldo, A. F., Utz, N., Tortora, D., Pogledic, I., Klonowski, W., Triulzi, F., Arrigoni, F., Mankad, K., Leventer, R. J., Mancini, G. M. S., Barkovich. J. A., Lequin, M. H., Rossi, A. (2020). Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain*. doi: 10.1093/brain/awaa174.

Soares de Oliveira-Szejnfeld, P., Levine, D., Melo, A. S. de O., Amorim, M. M. R., Batista, A. G. M., Chimelli, L., Tanuri, A., Aguiar, R. S., Malinge, G., Ximenes, R., Robertson, R., Szejnfeld, J., & Tovar-Moll, F. (2016). Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology*, *281*(1), 203–218.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2016161584>

Teixeira, M. D. G., Barreto, M. L., & Guerra, Z. (1999). Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue. *Informe Epidemiológico Do SUS*, *8*(4), 5–33.  
<https://doi.org/10.5123/S0104-16731999000400002>

Tinanoff, N., Baez, R. J., Diaz Guillory, C., Donly, K. J., Feldens, C. A., McGrath, C., Phantumvanit, P., Pitts, N. B., Seow, W. K., Sharkov, N., Songpaisan, Y., & Twetman, S. (2019). Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: Global perspective. *International Journal of Paediatric Dentistry*, *29*(3), 238–248.  
<https://doi.org/10.1111/ipd.12484>

van der Linden, V., Pessoa, A., Dobyns, W., Barkovich, A. J., Júnior, H. van der L., Filho, E. L. R., Ribeiro, E. M., Leal, M. de C., Coimbra, P. P. de A., Aragão, M. de F. V. V., Verçosa, I., Ventura, C., Ramos, R. C., Cruz, D. D. C. S., Cordeiro, M. T., Mota, V. M. R., Dott, M., Hillard, C., & Moore, C. A. (2016). Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *65*(47), 1343–1348.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6547e2>

- Vandormael, C., Schoenhals, L., Hüppi, P. S., Filippa, M., Borradori Tolsa, C. Language in Preterm Born Children: Atypical Development and Effects of Early Interventions on Neuroplasticity. *Neural Plast.* 2019 Feb 25;2019:6873270. doi: 10.1155/2019/6873270
- VHP, L., Aragão, M., Pinho, R., Hazin, A., Paciorkowski, A., Penalva de Oliveira, A., & Masruha, M. R. (2020). Congenital Zika Virus Infection: a Review with Emphasis on the Spectrum of Brain Abnormalities. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(11), 49. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01072-0>
- Vital Statistics for England and Wales, 1922. (1923). *BMJ*, 1(3239), 173–173. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3239.173>
- Wheeler, A. C., Toth, D., Ridenour, T., Lima Nóbrega, L., Borba Firmino, R., Marques da Silva, C., Carvalho, P., Marques, D., Okoniewski, K., Ventura, L. O., Bailey, D. B., & Ventura, C. V. (2020). Developmental Outcomes Among Young Children With Congenital Zika Syndrome in Brazil. *JAMA Network Open*, 3(5), e204096. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4096>
- Wielewicki, A., Gallo, A. E., & Grossi, R. (2011). Instrumentos na prática clínica: CBCL como facilitador da análise funcional e do planejamento da intervenção. *Temas Em Psicologia*, 19(2), 513–523.
- Williams, L. C. A.; Aiello, A. L. R. (2018). *Manual do Inventário Portage Operacionalizado - Avaliação do Desenvolvimento de Crianças de 0-6 Anos*. Juruá Editora.

World Health Organization. (2022). *Zika epidemiology update*.

<https://www.who.int/publications/m/item/zika-epidemiology-update---february-2022>

2

Wouk, J., Rechenchoski, D. Z., Rodrigues, B. C. D., Ribelato, E. V., & Faccin-Galhardi,

L. C. (2021). Viral infections and their relationship to neurological disorders.

*Archives of Virology*, 166(3), 733–753.


<https://doi.org/10.1007/s00705-021-04959-6>

# ANA CLARA SANTOS ALVES DE OLIVEIRA FREITAS

## “Impactos das Infecções Virais Congênitas no Neurodesenvolvimento”


Esta dissertação foi julgada adequada à obtenção do grau de Mestre em Psicologia da Saúde e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

Vitória da Conquista – BA, 19/12/2023.

Documento assinado digitalmente  
 PATRICIA MARTINS DE FREITAS  
Data: 10/04/2024 07:22:58-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Martins de Freitas (Orientadora)  
(Universidade Federal da Bahia)

Documento assinado digitalmente  
 FERNANDA DE OLIVEIRA FERREIRA ANDRADE  
Data: 10/04/2024 17:24:38-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda de Oliveira Ferreira (Examinadora Interna)  
(Universidade Federal de Juiz de Fora)

Documento assinado digitalmente  
 FABRICIO FREIRE DE MELO  
Data: 11/04/2024 10:43:37-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Fabricio Freire de Melo (Examinador Externo)  
(Universidade Federal da Bahia)