

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FONOAUDIOLOGIA

BIANCA BORTOLAI SICCHIERI

**ASPECTOS DA LINGUAGEM E DO COMPORTAMENTO DE CRIANÇAS SEM
MICROCEFALIA EXPOSTAS À INFECÇÃO MATERNA PELO VÍRUS ZIKA**

MARÍLIA

2021

BIANCA BORTOLAI SICCHIERI

**ASPECTOS DA LINGUAGEM E DO COMPORTAMENTO DE CRIANÇAS SEM
MICROCEFALIA EXPOSTAS À INFECCÃO MATERNA PELO VÍRUS ZIKA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências - UNESP - Campus de Marília, para obtenção do título de Mestre em Fonoaudiologia.

Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

Orientadora: Dra. Natalia Freitas Rossi

Coorientadora: Dra. Patrícia Pupin Mandrá.

MARÍLIA

2021

Bortolai Sicchieri, Bianca.

Aspectos da linguagem e do comportamento de crianças sem microcefalia expostas à infecção materna pelo vírus Zika/
Bianca Bortolai Sicchieri, 2021

74 f.

Orientadora: Natalia Freitas Rossi

Dissertação (Mestrado)-Universidade Estadual

Paulista. Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília, 2021

Linguagem Infantil. 2. Comportamento. 3. Desenvolvimento Infantil. 4. Infecção por vírus Zika. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Filosofia e Ciências II. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

BIANCA BORTOLAI SICCHIERI

**ASPECTOS DA LINGUAGEM E DO COMPORTAMENTO DE CRIANÇAS SEM
MICROCEFALIA EXPOSTAS À INFECÇÃO MATERNA PELO VÍRUS ZIKA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia para qualificação do mestrado em Fonoaudiologia, da Faculdade de Filosofia e Ciências, da Universidade Estadual Paulista - UNESP - Campus de Marília, para obtenção do título de Mestre em Fonoaudiologia.

Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação Humana

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Dra. Natalia Freitas Rossi

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Marília, SP

Prof^a. Dra. Célia Maria Giacheti

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Marília, SP

Prof^a. Dra. Luciana Paula Maximino

Universidade de São Paulo “Faculdade de odontologia de Bauru” – FOB – Bauru, SP

Marília, 22 de outubro de 2021

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho aos meus pais, **Paulo e Margarete**, meus maiores e melhores orientadores na vida e que sempre me incentivaram a estudar e investiram no meu futuro, oferecendo-me amor e proteção para que nenhum obstáculo me fizesse parar. Assim, demonstraram, com seus exemplos de força e muito trabalho, o melhor caminho a ser seguido.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Dra. Natalia Freitas Rossi**, agradeço pelas contribuições teóricas que foram ímpares para o meu desenvolvimento acadêmico e com toda sensibilidade soube me apoiar nos grandes obstáculos no processo acadêmico e pessoal.

À minha coorientadora, **Dra. Patrícia Pupin Mandrá**, que ainda na graduação me incentivou e me deu força para seguir com a pesquisa, confiando sempre no meu potencial.

À Profa. Dra. **Marisa Márcia Mussi Pinhata**, do Núcleo de Estudos sobre Infecção Materna, Perinatal e Infantil (NEIMPI) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) e coordenadora do projeto “Zika na Gestação: história natural da infecção pelo vírus Zika em gestantes e consequências para a gestação, o feto e a criança” (Estudo ZIG)” pela colaboração e incentivo na realização deste estudo.

À Dra. **Silvia Fabiana Biason de Moura Negrini**, Gerente de Pesquisas Clínicas do Núcleo de Estudos sobre Infecção Materna, Perinatal e Infantil (NEIMPI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto FMRP- USP pelo auxílio na consulta e levantamento de informações no banco de dados do Estudo ZIG.

À Dra. **Adriana Ribeiro Tavares Anastasio** pelo auxílio e parceria durante toda a coleta de informações e pela disponibilidade de sempre ajudar.

Às **famílias** do estudo, que mesmo em uma fase difícil, que está sendo a pandemia, estiveram presentes para que este estudo pudesse ser realizado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da UNESP de Marília, pelos auxílios e suportes dispensados durante esta pesquisa

À minha **família**, por sempre torcer, vibrar e me apoiar nas minhas escolhas pessoais e profissionais.

Ao meu noivo, **Rodrigo**, por todo apoio e paciência em todo esse processo.

Aos meus **amigos** de infância, de graduação e que fiz durante o processo de pós graduação, minha gratidão por estarem do meu lado, principalmente à Pamela, que além de uma irmã, é doutorando e esteve do meu lado o tempo todo me aconselhando e me motivando.

RESUMO

Introdução: Os efeitos da infecção intraútero do vírus Zika sobre o cérebro em formação foram recentemente descritos, sendo a microcefalia uma das principais manifestações. Ainda dispomos de poucos conhecimentos sobre os efeitos desta infecção sobre a trajetória neurodesenvolvimental das crianças consideradas assintomáticas ao nascimento. **Objetivo:** Investigar aspectos da linguagem e do comportamento de crianças sem microcefalia expostas à infecção materna pelo vírus Zika (ZIKV). **Método:** Foi conduzido estudo observacional, transversal numa coorte de crianças nascidas em 2016, cujas mães foram infectadas pelo ZIKV na gestação. Participaram 38 crianças sem microcefalia, sendo 19 expostas ao ZIKV que foram comparadas à 19 não expostas e com histórico neurodesenvolvimental típico. Trinta minutos de interação lúdica e dialógica foi utilizado para investigar aspectos pragmáticos da linguagem e do comportamento do brincar os quais foram registos por meio do Protocolo de Observação Comportamental (PROC). O vocabulário expressivo foi investigado por meio do Teste de Nomeação Infantil (TIN) e pelo inventário de vocabulário expressivo do Questionário de Desenvolvimento de Linguagem (LDS), parte do inventário comportamental *Child Behavior Checklist* (CBCL) para crianças de 1.5-5 anos. O CBCL também foi utilizado para o levantamento de problemas comportamentais. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva e inferencial. **Resultados:** Diferenças estatisticamente significantes foram encontradas entre os grupos ZIKV e Comparativo. Crianças do grupo ZIKV apresentaram desempenho inferior nos aspectos pragmáticos da linguagem, menor uso de funções comunicativas (informativa e narrativa), nível inferior de meios de comunicação verbal, de contextualização, de compreensão verbal e vocabulário expressivo quando comparadas às crianças do grupo comparativo. Também apresentaram pontuação inferior no nível de organização do brinquedo. Mais escores clínicos foram encontrados para as crianças do grupo ZIKV nas escalas individuais de problemas de atenção e agressividade, e nas escalas orientadas pelo DSM-5 de estresse, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e Transtorno Opositivo Desafiador. Correlação negativa foi encontrada entre aspectos pragmáticos da linguagem com problemas comportamentais. **Conclusão:** Os resultados obtidos indicaram possíveis efeitos da exposição intraútero ao vírus Zika sobre o desenvolvimento da linguagem e do comportamento das crianças neste estudo. Estudos adicionais e com amostra ampliada ainda são necessários para

confirmar se as manifestações observadas constituem parte de um espectro de manifestações causadas pelo vírus Zika.

Palavras-chave: Linguagem Infantil. Comportamento. Desenvolvimento Infantil. Infecção por Vírus Zika.

ABSTRACT

Introduction: The effects of intrauterine Zika virus infection on the developing brain have been recently described, with microcephaly being one of the main manifestations. We still have little knowledge about the effects of this infection on the neurodevelopmental trajectory of children considered asymptomatic at birth. **Objective:** To investigate language and behavior aspects of children without microcephaly exposed to maternal Zika virus (ZIKV) infection. **Method:** An observational, cross-sectional study was conducted in a cohort of children born in 2016, whose mothers were infected with ZIKV during pregnancy. Thirty-eight children without microcephaly participated, being 19 exposed to ZIKV who were compared to 19 not exposed and with typical neurodevelopmental history. Thirty minutes of playful and dialogic interaction was used to investigate pragmatic aspects of language and play behavior, which were recorded through the Behavioral Observation Protocol (PROC). Expressive vocabulary was investigated using the Child Naming Test (TIN) and the expressive vocabulary inventory of the Language Development Questionnaire (LDS), part of the Child Behavior Checklist (CBCL) behavioral inventory for children aged 1.5-5 years. The CBCL was also used to survey behavioral problems. Data were analyzed using descriptive and inferential statistics. **Results:** Statistically significant differences were found between the ZIKV and Comparative groups. Children in the ZIKV group showed lower performance in the pragmatic aspects of language, less use of communicative functions (informative and narrative), lower level of means of verbal communication, contextualization, verbal comprehension and expressive vocabulary when compared to children in the comparative group. They also had lower scores in the toy organization level. More clinical scores were found for children in the ZIKV group on the individual scales of attention problems and aggression, and on the DSM-5-oriented scales of stress, Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, and Oppositional Defiant Disorder. Negative correlation was found between pragmatic aspects of language and behavioral problems. **Conclusion:** The results obtained indicated possible effects of intrauterine exposure to the Zika virus on the language development and behavior of children in this study. Additional studies with an expanded sample are still needed to confirm whether the observed manifestations are part of a spectrum of manifestations caused by the Zika virus.

Keywords: Child Language. Behavior. Child Development. Zika Virus Infection.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. Cenário epidemiológico do vírus ZIKA.....	16
2.2. Efeitos da infecção materna pelo vírus Zika na criança.....	17
3. OBJETIVO	24
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	25
4.1. Desenho do estudo e aspectos éticos da pesquisa	25
4.2. Critérios de inclusão e procedimentos para seleção dos participantes	25
4.3. Participantes	28
4.4. Procedimentos de coletas e análise dos dados	29
4.4.1. Aspectos pragmáticos da linguagem	30
4.4.2. Vocabulário Expressivo	33
4.4.3. Problemas comportamentais.....	34
4.5. Análise estatística	35
5. RESULTADOS	36
5.1. Aspectos pragmáticos da linguagem e comportamento do brincar	36
5.2. Vocabulário Expressivo	43
5.2.2. Problemas Comportamentais.....	44
5.3. Correlação entre aspectos da linguagem, do comportamento e trimestre da infecção pelo vírus Zika na gestação	52
6. DISCUSSÃO.....	60
7. CONCLUSÃO.....	67

REFERÊNCIAS	68
ANEXOS	73

1. INTRODUÇÃO

A linguagem constitui um dos domínios neurodesenvolvimentais mais pesquisados nos estudos que abordam trajetórias desenvolvimentais típicas e desviantes, exatamente por ser um importante marcador do desenvolvimento e que informa sobre o funcionamento cerebral, juntamente com outros domínios como desenvolvimento: motor, social, cognitivo, comportamental e socioemocional (BISHOP, 2014).

Já o comportamento da criança, sob a ótica do desenvolvimento, também tem sido pesquisado ao longo dos anos na busca pelos qualificadores (tipo) e intensificadores (frequência de ocorrência) de problemas que podem estar presentes numa determinada faixa etária e sexo, a fim de estabelecer os limiares clínicos e não clínicos desses problemas, bem como a sua relação com outros domínios do neurodesenvolvimento (EMERICH et al., 2012).

Não é rara a existência de prejuízos na comunicação decorrentes de alterações no desenvolvimento da linguagem e que ocorrem em comorbidade com problemas comportamentais (HENTGES et al., 2021) e dentre os fatores considerados de risco para que tais problemas se manifestem em comorbidade no desenvolvimento da criança, a infecção viral materna no período gestacional tem sido apontada como um fator de predisposição (PATTERSON, 2002; SMITH et al., 2007; WEBER-STADLBAUER, 2017).

O surto epidemiológico ocorrido no Brasil em 2015 pelo vírus Zika trouxe uma nova demanda para o sistema de saúde público e também um novo desafio para a comunidade científica nacional e internacional, requerendo esforços para o enfrentamento e descrição da história natural desta nova condição clínica.

Apesar da microcefalia ser considerada a principal e mais grave manifestação do fenótipo da síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika (EICKMANN et al., 2016), a literatura têm descrito variabilidade de manifestações, o que possivelmente pode ser explicado pelas diferentes fases do período gestacional de ocorrência da infecção viral pelo ZIKV, sendo as manifestações mais brandas possivelmente decorrentes de infecções no 3º trimestre de gestação e que podem se manifestar com alterações neuroanatômicas menores e/ou alterações neurofuncionais (MOORE et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016; LIMA et al., 2019).

O vírus Zika é neurotrópico e tem predileção por infectar células progenitoras corticais (TANG et al., 2016), desencadeando a destruição do tecido adjacente, causando a morte celular do sistema nervoso em desenvolvimento (VIANNA et al., 2018). Assim, uma vez reconhecido que há uma relação entre a infecção congênita pelo ZIKV e alterações do sistema nervoso central, entende-se que há a necessidade de avanços em outras direções, como a descrição do conjunto de características físicas, sistêmicas e desenvolvimentais que constituem o fenótipo Zika (RASMUSSEN et al., 2016). Para isso são necessários estudos que permitam identificar as reais habilidades e dificuldades dessas crianças (BRUNONI et al., 2016).

Até o momento não há evidências científicas para concluir sobre os possíveis efeitos deste vírus sobre as diferentes fases do desenvolvimento cerebral no período gestacional. Estudos publicados até o momento em coortes de crianças brasileiras e que nasceram sem a microcefalia mostraram até o momento dados divergentes e basicamente extraídos de um único instrumento de avaliação, a Escala Bayley-III. O estudo de GERZSON et al. (2020) não encontrou prejuízos nos domínios avaliados (motor, cognitivo e linguagem) enquanto que os estudos de Faiçal et al. (2019), Peçanha et al. (2020), Cranston et al. (2020), Abtibol-Bernardino et al. (2020) e Marbán-Castro (2021) que identificaram uma porcentagem de crianças que apresentaram prejuízos nos domínios desenvolvimentais avaliados, sendo a escala de linguagem a mais prejudicada.

Deste modo, o presente estudo foi proposto a fim de investigar aspectos da linguagem e do comportamento de uma coorte de crianças sem microcefalia e que foram expostas à infecção pelo vírus Zika no período gestacional, provenientes da região de Ribeirão Preto, interior de São Paulo

Ribeirão Preto foi uma das cidades do interior paulista com maior número de grávidas com infecção confirmada pelo vírus ZIKA (MARTINS et al., 2019) e grande parte da motivação para a realização deste estudo nasceu do estudo “Zika na Gestação: história natural da infecção pelo vírus Zika em gestantes e consequências para a gestação, o feto e a criança”, Estudo ZIG” do Núcleo de Estudos sobre Infecção Materna, Perinatal e Infantil (NEIMPI) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, (FMRP-USP). Os achados deste estudo, recentemente publicados por Key et al. (2021), identificaram por meio da Escala Bayley-III um ritmo de desenvolvimento semelhante ao de crianças não expostas ao vírus, entre os 3 e 23 meses nos aspectos motor e cognitivo. Mas inferior para o desenvolvimento da linguagem de crianças normocefálicas.

Portanto, para a proposição deste estudo assumiu-se que a exposição intraútero à infecção pelo vírus Zika é um fator de risco para o desenvolvimento da criança. A partir disso foram elaboradas as seguintes hipóteses: (1) crianças expostas ao vírus ZIKA no período gestacional e que nasceram sem a microcefalia apresentariam desempenho inferior nos aspectos semânticos e pragmáticos da linguagem e (2) mais problemas comportamentais quando comparadas às crianças não expostas ao vírus, de mesma idade cronológica e com histórico de neurodesenvolvimento típico.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Neste capítulo será apresentada a revisão da literatura, iniciando com considerações sobre o cenário epidemiológico do vírus Zika passando para os efeitos da infecção materna pelo vírus Zika na criança, incluindo os estudos que investigaram crianças com a Síndrome da Infecção Congênita pelo Vírus Zika até crianças consideradas assintomáticas ao nascimento (sem microcefalia).

2.1. Cenário epidemiológico do vírus ZIKA

O vírus Zika (ZIKV) foi descoberto pela primeira vez na África Oriental em 1947 pela Fundação Rockefeller durante investigações sobre a ecologia da febre amarela. A chegada deste vírus no Brasil ainda não é completamente conhecida, sendo uma das hipóteses durante a Copa do Mundo de futebol realizada no em 2014 (MUSSO, GLUBER et al. 2016).

Este vírus tem como principal vetor o mosquito *Aedes aegypti* que é um arbovírus presente em quase todos os países das américas, exceto Canadá e Chile continental e tem como principais manifestações a ocorrência de febre baixa, erupções cutâneas (exantema maculopapular), dor da cabeça, dos nas articulações, dor muscular e conjuntivite não purulenta ao redor do segundo e sétimo dia da infecção (Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde, 2019).

De França et al. (2018) apresentou a linha temporal da epidemia causada pelo vírus Zika no Brasil. O pico de notificações de casos ocorre no período de Novembro de 2015, seguida de redução até Abril de 2016 e estabilização no números de casos até o mês de Agosto de 2016. Dentre as regiões do Brasil, a região Nordeste foi a de maior número de municípios afetados, afetando 1.049 (58,5%) dos 1.794 municípios da região e a região Sudeste foi a segunda região mais afetada (20,6%).

Segundo dados epidemiológicos reportados no estudo de Martins et al. (2019), a cidade de Ribeirão Preto, localizada na região nordeste do estado de São Paulo (cerca de 315 Km da capital) foi uma das cidades com maior número de grávidas com infecção confirmada pelo vírus ZIKA e que representa parte da coorte deste estudo.

Segundo dados do calendário epidemiológico do Ministério da Saúde, fornecidos para a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) e Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2017,

entre a semana epidemiológica 1 e 22 no período de 2016 a 2017, foram reportadas um total de 26.066 mulheres grávidas com suspeita de infecção pelo vírus ZIKA, sendo destes 11.546 confirmados.

Segundo dados disponibilizados no boletim epidemiológico 41 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde publicado em outubro de 2020, até a semana epidemiológica 36, foram notificados 597 casos prováveis de Zika em gestantes, sendo 186 casos confirmados. O Espírito Santo foi o estado com maior ocorrência (39 casos), seguido do Pará (36 casos), Bahia (23 casos), Mato Grosso (21 casos) e Rio de Janeiro (13 casos).

Embora o cenário atual não configure estado de epidemia, até 2020 ocorreram notificações de grávidas com confirmação pela infecção do vírus Zika, o que reforça a necessidade de manter os esforços no controle e prevenção do principal vetor.

Parte desses esforços realizados e que vem sendo mantido inclui a formação de uma rede de especialistas de diferentes áreas e países, os quais se reuniram para o enfrentamento da epidemia mundial da epidemia – Rede Nacional de Especialistas em Zika e Doenças Correlatas (RENEZIKA). Esta rede tem como principais objetivos contribuir com ações de prevenção, elaboração e aperfeiçoamento de protocolos, produção de conhecimento sobre o vírus Zika e doenças correlatas, por meio de estudos multicêntricos para o acompanhamento do desenvolvimento dessas crianças nos primeiros 2 anos de vida.

No entanto, é válido mencionar que há pouco esclarecimento quanto aos esforços em prol do acompanhamento de crianças que foram consideradas assintomáticas, sem o diagnóstico da Síndrome da Infecção Congênita pelo Vírus Zika.

2.2. Efeitos da infecção materna pelo vírus Zika na criança

A microcefalia diagnosticada ainda intraútero é um dos principais e primeiros efeitos identificados da infecção viral materna causada pelo vírus Zika. Seguido a isso, um conjunto de manifestações foram descritas o que culminaram na denominação “Síndrome Congênita do Zika Vírus” ou “Congenital Zika Syndrome” (CZS). Nesta síndrome a microcefalia congênita é a manifestação mais grave do espectro clínico, ocorrendo conjuntamente com tensão excessiva da musculatura, irritabilidade, reação exacerbada de reflexos comuns no recém-nascido

(hiperexcitabilidade), choro excessivo, disfagia, crises convulsivas com aumento da frequência a partir dos três meses de vida, prejuízos auditivos e visuais, sinais de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade de do Transtorno do Espectro do Autismo (EICKMANN et al., 2016).

Outras alterações em domínios desenvolvimentais (motor e comunicação) (WHEELER et al., 2018) e prejuízos significativos dos aspectos do sono (WHEELER et al., 2018; PINATO et al., 2018) também já foram descritas como parte da síndrome.

Hajra et al. (2016) mencionaram que, além da microcefalia congênita, outras patologias estão associadas com a infecção do ZIKV, tais como síndrome de Guillain-Barré, mielite e meningoencefalite, sendo todas alterações neurológicas.

Ribeiro et al. (2017), fizeram uma a revisão de literatura sobre os achados de tomografia craniana e ressonância magnética de crianças com CZS e os resultados indicaram uma alteração relevante no sistema nervoso central, sendo elas desproporção craniofacial com aspecto microcefálico associada, calcificações predominando na junção córtico-subcortical, malformações do desenvolvimento cortical, ventriculomegalia e anormalidades na formação do corpo caloso. Assim como no estudo anterior, os autores relatam que a microcefalia pode estar presente ou não na SC pelo vírus Zika.

Lima (2017) em sua dissertação, avaliou o desempenho funcional e o sono de crianças com SCZ, entre 6 meses e 18 meses de idade. O estudo foi realizado em hospitais, serviços de reabilitação e ONGs do estado de Pernambuco, os critérios de inclusão foram casos infecção congênita por STORCH+Zika e casos de infecção congênita pelo vírus Zika e excluídas aquelas crianças com infecção congênita confirmadas para STORCH e que realizaram cirurgia para fixação articular. Os resultados mostraram atraso nas habilidades de autocuidado (alimentação e cuidado pessoal), da comunicação, na interação social e alterações de sono.

Estudo realizado por Fonteles et al. (2018), com amostra de 54 crianças brasileira com SCZ provenientes de Fortaleza-CE, identificou que essas crianças apresentam frênulo lingual coberto por mucosa o que confere aparente ausência do frênulo, sendo possível observá-lo apenas com a aplicação de uma manobra para elevação das margens laterais e posteriorização da língua. Este achado foi observado em 37% das crianças avaliadas.

Leal et al. (2018) conduziram estudo descritivo e retrospectivo de uma série de casos de 9 crianças com a síndrome congênita do vírus Zika que apresentavam microcefalia. Por meio de Videofluoroscopia da Deglutição os autores identificaram a presença de disfagia com alterações importantes na fase oral da deglutição, levando à aspiração de líquido. O estudo chamou a atenção para a necessidade de avaliação objetivas da deglutição dos casos com a síndrome congênita do vírus Zika e recomenda o seguimento clínico interdisciplinar com nutricionista, gastroenterologista, fonoaudiólogo e otorrinolaringologista.

Estudo realizado por Pinato et al. (2018) investigou aspectos do sono por meio do inventário “Brief Infant Sleep Questionnaire” aplicado a 136 crianças com SCZ e comparadas à crianças com desenvolvimento típico não expostas ao vírus. Resultados indicaram que 34,1% das crianças com SCZ apresentaram problemas relacionados ao sono, sendo que 15% delas permaneciam acordadas durante longos períodos a noite e 24% dormiam menos de 9 horas por noite. O tempo total de sono noturno dessas crianças também se encontrava reduzido.

Carvalho et al. (2019) relataram o caso de duas crianças que apresentaram hidrocefalia após o primeiro ano de vida. Também observaram tendência ao atraso na erupção da primeira dentição, postura linguagem inadequada e encurtamento do frênulo labial e lingual.

A dissertação de mestrado de Bicas (2019) investigou 30 crianças de seis a 38 meses de vida com microcefalia e provável CZS. O estudo analisou o potencial evocado auditivo cortical e mostrou que o complexo de componentes P1-N1-P2-N2-P3 esteve presente nas crianças, sinalizando a capacidade para decodificarem estímulos sonoros pelo córtex cerebral, embora não seja possível confirmar que o padrão de decodificação sonora e associação auditivo-linguística é o mesmo que o de crianças típicas.

Teixeira et al. (2020) realizaram uma revisão de literatura para analisar o conceito de Síndrome Congênita pelo Zika Vírus, para isso utilizaram duas perguntas norteadoras: 1) o conceito de Síndrome congênita pelo Zika vírus? 2) Quais as características que possam auxiliar na identificação da Síndrome congênita pelo Zika vírus? Realizaram uma busca através dos bancos de dados, MeSH e Decs, em dezembro de 2016 até janeiro de 2017, utilizaram as seguintes palavras chaves, Anormalidades Congênitas *and* Microcefalia *and* Infecção pelo Zika vírus; Microcefalia *and* Infecção pelo Zika virus; Anormalidades Congênitas *and* Infecção pelo Zika

vírus. Foi realizada análise conceitual de Walker e Avant. Os critérios de inclusão foram, artigos completos, manuais do ministério da saúde e manuais da Organização mundial de Saúde., foram excluídos aqueles que não estavam na íntegra. Os resultados encontrados mostram que todas as crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus apresentam calcificação intracraniana, ventrículomegalia, volume cerebral diminuído, podendo causar alterações neurológicas, motoras, visuais, auditivas ou oculares. O estudo concluiu que a Síndrome Congênita pelo Zika Vírus pode vir associada a microcefalia ou não, sendo um alerta para a síndrome, mas não um fator determinante. Ao final enfatizaram que o olhar dos profissionais deveria ir além da presença de microcefalia.

O impacto nas famílias de crianças afetadas pela infecção congênita do vírus Zika têm sido investigados pelos pesquisadores. Mendes et al (2020) pesquisaram as implicações sociais da síndrome congênita do vírus Zika (SCVZ) para as famílias. O estudo qualitativo contou com a participação de 15 mães que responderam uma entrevista semiestruturada. Os resultados demonstram a dificuldade do acesso às políticas públicas, o preparo dos profissionais da saúde para acolher e informar as famílias sobre o diagnóstico e as incertezas de uma nova doença, o estudo mostra os efeitos positivos da troca de experiência das mulheres que passam por isso e a religiosidade se torna um acalento as famílias.

Garbin et al. (2021) analisaram o conhecimento e a atitude de gestantes de alto risco sobre o Zika. O estudo transversal, quantitativo foi realizado no Ambulatório Médico de Especialidades (AME) de Araçatuba, com 201 gestantes de alto risco, que responderam um instrumento auto administrado, de múltipla escolha, relacionado ao tema conhecimento e atitude gestante de alto risco, com base em questionários da OMS. Os resultados indicaram que o grupo de gestantes não tinha conhecimento sobre a doença sua prevenção. Assim, concluíram que há necessidade de disseminação das políticas públicas e de informações sobre o ZIKA através de mídias sociais.

Costa et al. (2021) investigaram a percepção da qualidade de vida das mães de crianças portadoras de microcefalia associada ao Zika vírus. Foi realizado um estudo qualitativo no Hospital Universitário Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) e na Casa de Apoio Ninar, participaram 10 mulheres que realizaram uma entrevista semiestruturada. Os

resultados mostraram precariedade do cuidado, baixa qualidade de vida, falta de tempo livre, e sem perspectiva para o futuro.

De acordo com Niemeyer et al. (2017), a ausência de microcefalia ou de achados de neuroimagem não deveriam excluir a possibilidade da ocorrência da CZS.

Teixeira et al. (2020) afirmaram que o conceito da CZS ainda está sendo construído pela comunidade científica, a medida em que os estudos avançam e o conhecimento vem sendo disseminado. Segundo dados levantados pelos autores, basicamente é possível encontrar três modelos clínicos: mãe infectada na gestação e o bebê com microcefalia ao nascimento, mãe infectada na gestação e a criança com perímetro cefálico normal ao nascimento e mãe assintomática e bebê com microcefalia ao nascimento.

Poucos estudos se detiveram a investigação de aspectos do neurodesenvolvimento de crianças assintomáticas que foram expostas ao vírus ZIKV na gestação. Todos os estudos encontrados utilizaram o mesmo instrumento de avaliação, sendo para isso utilizada a Escala Bayley-III.

Gerlzon et al. (2019) avaliou o desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor de uma coorte de 37 crianças do Estado do Mato Grosso do Sul, sendo 17 infectadas, mas sem microcefalia e 20 crianças do grupo controle, com idade entre 18 meses a 29 meses. Os autores realizaram uma entrevista semiestruturada e aplicaram a Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil e Infantil (Bayley III). Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significante entre os dois grupos em relação ao desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor e que, mas enfatizaram a necessidade de estudos com maior número de participantes.

Faiçal et al. (2019) avaliaram uma coorte de 29 de crianças não microcefálicas e que foram expostas à infecção pelo vírus Zika. As crianças eram provenientes da cidade de Salvador-Ba. No estudo foram realizados exames de neuroimagem, avaliação do desenvolvimento pela Escala Bayley-III e avaliação audiológica. Todas as crianças apresentavam audição normal e o desempenho na Bayley identificou que 10 (34%) das crianças apresentaram ao menos um domínio desenvolvimental prejudicado, sendo na linguagem o desempenho pior. Analisando de forma mais detalhada os dados, os autores verificaram que os prejuízos de linguagem foram mais evidentes na escala de linguagem expressiva.

O estudo de Peçanha et al. (2020) avaliaram uma coorte de 84 crianças brasileiras, assintomáticas e que foram expostas intraútero a infecção materna pelo vírus ZIKV. Essas crianças foram acompanhadas ao longo de 2 anos por meio da Escala Bayley-III. Os resultados mostraram que mais da metade das crianças (N=42) apresentaram atraso em um dos três domínios desenvolvimentais, dessas 42 crianças, 4 apresentaram atraso no domínio cognitivo, 31 na linguagem e 20 no desempenho motor. O estudo concluiu que uma proporção muito elevada de crianças assintomáticas e expostas ao vírus ZIKV na gestação apresentaram prejuízos neurodesenvolvimentais, sendo a área de linguagem a mais prejudicada.

Cranston et al. (2020) investigaram o desenvolvimento de 162 crianças do Rio de Janeiro que nasceram sem microcefalia e foram expostas à infecção materna pelo vírus Zika. Neste estudo os pesquisadores realizaram o acompanhamento audiológico das crianças (3 e 6 meses de vida) e desenvolvimental por meio da Escala Bayley-III. Os resultados indicaram que 26,8% apresentaram desempenho abaixo 1º desvio padrão em pelo menos um dos domínios desenvolvimentais e 8,9% abaixo do 2º desvio. Neste estudo não foram excluídas crianças que apresentavam alterações menores em achados de neuroimagem, assim como crianças nascidas prematuras ou com baixo peso ao nascimento.

Abtibol-Bernardino et al. (2020) descreveram uma série de casos de 26 crianças não microcefálicas que tiveram exposição intraútero à infecção pelo vírus Zika. As crianças eram provenientes de Manaus, capital do estado do Amazonas. Todas as crianças foram avaliadas por meio da escala Bayley-III nos domínios de cognição, linguagem e motor. Os resultados indicaram que 34,6% das crianças apresentaram prejuízos no desenvolvimento, sendo a escala de linguagem a mais prejudicada. Neste estudo os autores não excluíram os casos que apresentavam alterações neurológicas estruturais, outras infecções como HIV e toxoplasmose. Dentre os casos com prejuízos mais acentuados nas escalas desenvolvimentais, uma criança foi diagnosticada com perda auditiva neurosensorial bilateralmente associada a mutação do gene GJB2 e outra criança apresentava hemiparesia espástica. Dois casos foram diagnosticados com Transtorno do Espectro do Autismo, sendo que um dos casos teve exposição à infecção pelo vírus Zika e HIV e o outro ao Zika e Toxoplasma Gondii.

Recentemente estudo publicado por Marbán-Castro (2021) investigou uma coorte de 28 crianças espanholas potencialmente expostas ao ZIKV durante a gestação, quando suas mães viajaram para áreas endêmicas (Bolívia, Brasil, Colômbia, Honduras, Tailândia, Guiné Equatorial, Equador e El Salvador). Das 28 crianças, apenas quatro tiveram a confirmação laboratorial de infecção materna pelo vírus ZIKV. As demais foram consideradas potencialmente prováveis por terem apresentado as principais manifestações clínicas da infecção (rash cutâneo, febre, mialgia, atalga, conjuntivite). Das 28 crianças que realizaram o seguimento, estudo identificou que 21 crianças apresentaram prejuízo no domínio de linguagem da Escala Bayley-III.

Coutinho et al. (2021) estudaram uma coorte de 511 mulheres infectadas com o Zika vírus na região de Ribeirão Preto, interior de São Paulo. Neste estudo foram acompanhadas 470 crianças consideradas assintomáticas ao nascimento e que realizaram seguimento oftalmológico, neuroimagem e screening auditivo. Os resultados mostraram que 1,3% apresentaram alguma alteração oftálmica, 8,0% algum sinal de alerta na avaliação neurológica clínica, 0,5% alterações estruturais observadas em ultrassom de crânio e nenhum caso com perda auditiva. O estudo concluiu que alterações mais graves foram observadas nas crianças em que a infecção viral ocorreu abaixo da 11^a semana gestacional.

Os efeitos neurodesenvolvimentais e longitudinais da exposição à infecção pelo vírus Zika na gestação em crianças sem microcefalia foram publicados recentemente por Key et al. (2021). Numa coorte de 194 crianças provenientes da região de Ribeirão Preto e que foram acompanhadas entre 3 e 24 meses de vida por meio da Escala Bayley-III, os pesquisadores verificaram que os ganhos desenvolvimentais observados no domínio motor grosso e específico, bem como no cognitivo foram semelhantes aos ganhos observados em crianças típicas, no entanto, diferente para os ganhos observados no domínio da linguagem.

3. OBJETIVO

O objetivo do estudo foi investigar aspectos da linguagem e do comportamento de crianças sem microcefalia expostas ao vírus Zika (ZIKV) na gestação.

A partir do objetivo geral propôs-se como objetivos específicos:

- a) analisar e comparar crianças sem microcefalia expostas ao vírus Zika (ZIKV) na gestação e crianças não expostas ao vírus, de mesma idade cronológica e sexo, com histórico de trajetória neurodesenvolvimental típica nos aspectos pragmáticos da linguagem (habilidades comunicativas e compreensão verbal para ordens em função do contexto),
- b) analisar e comparar as ações e jogos simbólicos pelo comportamento do brincar (manipulação do objeto, simbolismo e organização do brinquedo);
- c) analisar e comparar o vocabulário expressivo;
- d) analisar e comparar os tipos de problemas comportamentais reportados pelos pais;
- e) e explorar possíveis correlações entre aspectos da linguagem e do comportamento com o período gestacional em que ocorreu a infecção pelo vírus ZIKV.

4. MATERIAL E MÉTODO

Neste capítulo serão apresentadas as informações referentes ao desenho do estudo e aspectos éticos da pesquisa, critérios de inclusão e procedimentos para seleção dos participantes e descrição dos procedimentos de coleta e análise estatística dos dados.

4.1. Desenho do estudo e aspectos éticos da pesquisa

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal e prospectivo realizado numa coorte de crianças nascidas em 2016, cujas mães foram expostas à infecção pelo vírus ZIKA (ZIKV) no período gestacional.

O presente estudo é parte de um estudo mais amplo denominado “Linguagem e funcionamento cerebral em trajetórias neurodesenvolvimentais típicas e desviantes: contribuições para o fenótipo Zika” e foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Filosofia e Ciências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, campus de Marília (CAEE nº. 89565718.0.3003.5406 – Anexo 1) e pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP (CAEE nº. 89565718.0.0000.5440 – Anexo 2).

Os pais dos participantes foram convidados a participarem do estudo. Os objetivos da pesquisa foram apresentados e aqueles que manifestaram interesse em participar foi realizada leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento para as crianças.

Todos os participantes tiveram sua participação autorizada de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde – CNS 466/12 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

4.2. Critérios de inclusão e procedimentos para seleção dos participantes

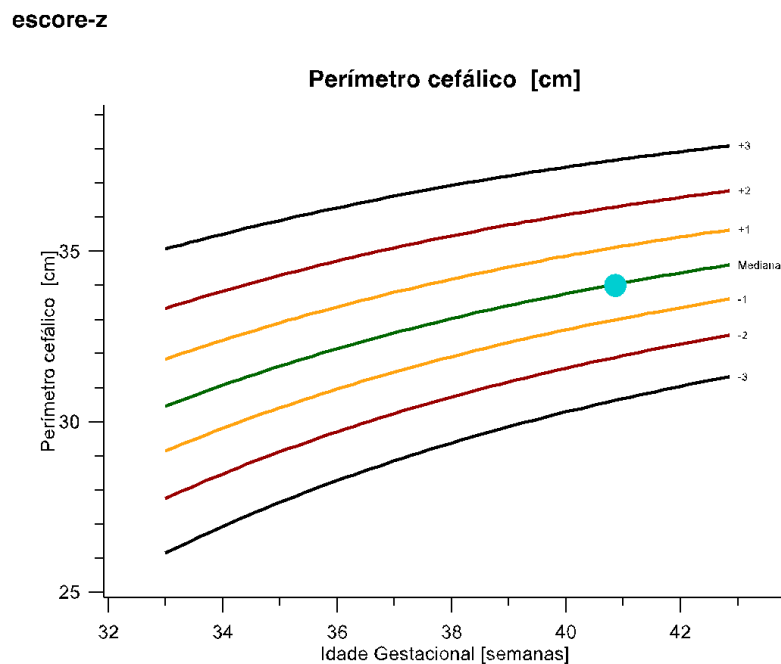
Os participantes do grupo amostral (Grupo ZIKV) foram selecionados a partir do banco de dados do projeto “Zika na Gestação: história natural da infecção pelo vírus Zika em gestantes e consequências para a gestação, o feto e a criança” (Estudo ZIG)” do Núcleo de Estudos sobre Infecção Materna, Perinatal e Infantil (NEIMPI) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,

(FMRP-USP).

De uma coorte de 501 crianças que fazem parte do estudo ZIG, foram identificadas 470 que apresentavam perímetro cefálico (pré e pós-natal) dentro dos padrões de normalidade, segundo curva padrão internacional do crescimento do recém-nascido – *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century* (INTERGROWTH-21st – Figura 1, Anexo 1 a 2), adotados pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde. Dessas 470 crianças, foram identificadas 179 consideradas candidatas à participarem deste estudo, por atenderem aos seguintes critérios de inclusão:

- (a) História positiva para exposição ao ZIKV durante a gestação com sorologia materna positiva para IgM específicos contra o ZIKV.
- (b) Sorologia negativa para outras infecções maternas no período gestacional (e.g., citomegalovírus, HIV, toxoplasmose, dengue, chicungunya).
- (c) Perímetro cefálico dentro dos padrões de normalidade (sem microcefalia), INTERGROWTH-21st.
- (d) Ausência de qualquer outra alteração física ou neuroanatômica estrutural, detectada por meio de ultrassonografia de crânio ou alteração oftalmológica.
- (e) Nascimento com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas.
- (f) Peso ao nascimento maior ou igual a 2.500 gramas.
- (g) Não apresentar síndrome genética
- (h) Não apresentar história de uso de álcool ou drogas no período gestacional.
- (i) Investigação audiológica dentro dos padrões de normalidade.
- (j) Não ter realizado ou estar realizando intervenção fonoaudiológica no momento da avaliação.

Figura 1 – Representação da curva padrão internacional do crescimento do recém-nascido – *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st)*, gerada a partir dos dados de nascimento do P1 do grupo ZIKV.



Das 179 crianças que atendiam aos critérios de inclusão deste estudo, 30 foram selecionadas ao acaso para que fosse realizado contato telefônico com os pais a fim de apresentar os objetivos do estudo e convidá-los para participarem. Destes 30 convidados, 20 aceitaram participar do estudo e um caso foi excluído por apresentar histórico de uso de álcool e drogas no período gestacional.

Os participantes do grupo comparativo (GC) foram recrutados na comunidade do município de Ribeirão Preto, localizado no interior de São Paulo, seguindo os critérios de inclusão especificados a seguir:

- (a) História negativa para exposição pré-natal ao ZIKV e para outras infecções maternas no período gestacional (e.g., citomegalovírus, HIV, toxoplasmose, dengue, chicungunya).
- (b) Histórico de trajetória neurodesenvolvimental típica para a idade nos principais marcos neurodesenvolvimentais (motor, fala e linguagem).
- (c) Idade cronológica, sexo e estrato socioeconômico semelhante aos participantes

do grupo ZIKV.

Os demais critérios de inclusão foram os mesmo adotados para o grupo ZIKV (nascimento com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, perímetro cefálico dentro dos padrões de normalidade segundo curva INTERGROWTH-21st, peso ao nascimento maior ou igual a 2.500 gramas, não apresentar síndrome genética ou outra condição médica associada a Transtorno do Neurodesenvolvimento, não apresentar histórico de uso de álcool ou drogas no período gestacional e audição dentro dos padrões de normalidade. Os dados foram obtidos por meio de anamnese com a mãe. Para definição do estrato socioeconômico foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil (ABEP, 2018).

4.3. Participantes

No total foram selecionadas 38 crianças com idade entre 2 anos e 5 meses a 4 anos e 11 meses, de ambos os sexos e pertencentes ao estrato socioeconômico B1, B2 e C1 (ABEP, 2018).

Das 39 crianças, 19 crianças com história de exposição pré-natal à infecção pelo vírus Zika (Grupo ZIKV) compareceram para avaliação, sendo 7 da faixa etária de 2 anos e 12 da faixa etária de 4 anos (6 do sexo feminino e 13 do sexo masculino) e que não apresentavam microcefalia ou outras alterações físicas ou sistêmicas sugestiva da Síndrome Congênita do Zika Vírus.

As outras 19 crianças compuseram o grupo de crianças sem exposição pré-natal ao ZIKV e com histórico neurodesenvolvimental típico (Grupo Comparativo), sendo 7 da faixa etária de 2 anos e 12 da faixa etária de 4 anos (9 do sexo feminino e 12 do sexo masculino).

Na Tabela 1 estão as informações das 19 crianças que compuseram o grupo ZIKV, incluindo dados quanto à idade, sexo, período gestacional da infecção pelo ZIKV, dados do nascimento (idade gestacional, peso, estatura, perímetro cefálico) e resultado do exame audiológico realizado durante a execução do estudo ZIG no segundo ano de vida.

Tabela 1 – Caracterização das crianças que compuseram o grupo ZIKV quanto ao sexo, idade, trimestre da infecção pelo ZIKV, dados de nascimento e audição.

Participante	Sexo	IC	Trimestre infecção ZIKV	Nascimento				Audição
				IG	PN (Kg)	Estatura (cm)	PC	
P1	M	2a.5m	1	41,5	3975	51	36	normal
P2	M	2a.6m	3	40,4	3510	50	34	normal
P3	M	2a.6m	1	37,5	2725	48	35	normal
P4	M	2a.9m	2	39,1	3655	35	33,5	normal
P5	M	2a.9m	2	38,5	2945	47,5	33,5	normal
P6	M	2a.9m	3	39,5	3410	47	35	normal
P7	F	2a.10m	3	38	2810	44,5	33	normal
P8	F	4a.3m	1	38,3	3250	47,3	34	normal
P9	M	4a.4m	3	39	3250	50	34	normal
P10	F	4a.4m	1	40,6	3315	50,5	34	normal
P11	M	4a.4m	3	39,3	3420	50	35	normal
P12	F	4a.5m	2	38,2	3350	48	35	normal
P13	F	4a.6m	2	39,1	3310	50,5	35	normal
P14	M	4a.7m	2	40,1	3375	49	35,5	normal
P15	F	4a.8m	3	39,1	4000	51	34	normal
P16	M	4a.8m	3	38	3300	48	34	normal
P17	M	4a.9m	3	40,1	3440	51	36	normal
P18	M	4a.9m	2	38	3320	50	34	normal
P19	M	4a.10m	2	38,4	3360	48	35	normal

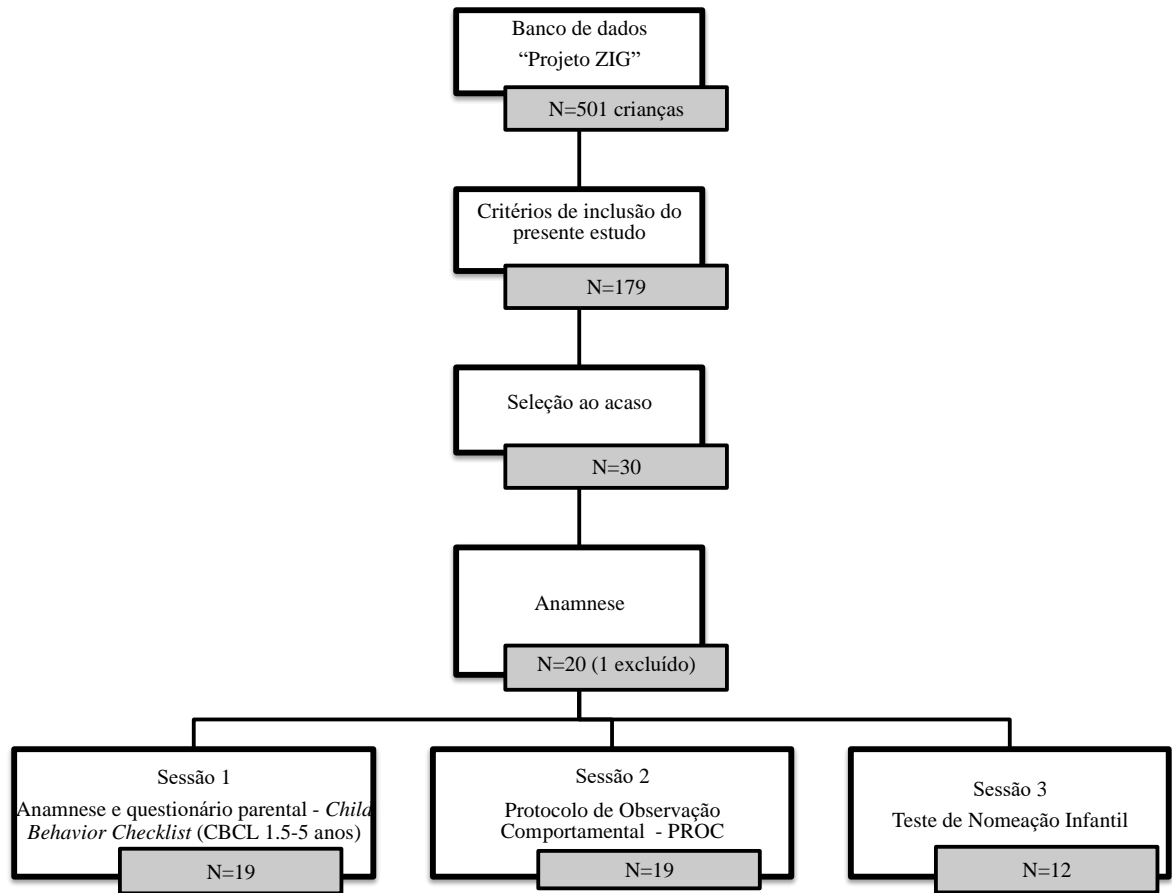
Legenda: IC= idade cronológica; IG= idade gestacional; PN= peso ao nascimento; PC= perímetro cefálico.

Fonte: banco de dados do estudo “Zika na Gestação: história natural da infecção pelo vírus Zika em gestantes e consequências para a gestação, o feto e a criança”, Estudo ZIG” do Núcleo de Estudos sobre Infecção Materna, Perinatal e Infantil (NEIMPI) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, (FMRP-USP).

4.4. Procedimentos de coleta e análise dos dados

A figura 2 representa o fluxograma do estudo desde a seleção dos participantes até a aplicação dos procedimentos previstos neste estudo, bem como o número de participantes em cada um dos procedimentos.

Figura 2 – Fluxograma do estudo para seleção da amostra e coleta de dados



Fonte: Elaborada pela autora

A coleta de dados foi realizada em três sessões com duração de aproximadamente 40 minutos a 1 hora (cada). Os procedimentos foram aplicados em sala de atendimento silenciosa que dispunha de mesa, cadeiras e materiais (brinquedos) adequados para a população infantil.

4.4.1. Aspectos pragmáticos da linguagem

Para análise dos aspectos pragmáticos da linguagem e do nível de desenvolvimento cognitivo foram utilizados 30 minutos de filmagem realizada com as crianças em situação de atividade lúdica e dialógica com o avaliador.

Para registro dos dados foi utilizado o Protocolo de Observação Comportamental (PROC), de Zorzi e Hage (2004) que permite observar os seguintes aspectos que compreendem parte das habilidades pragmáticas da linguagem:

- Habilidades comunicativas: As habilidades dialógicas ou conversacionais incluem a

intenção comunicativa, conversação/interação, resposta ao interlocutor, aguarda o seu turno e atividade dialógica. Atribui-se pontuação de 0 à 3, sendo 0 se a habilidade estiver ausente, 2 presente raramente e 3 habilidade presente. No item de funções comunicativas são analisadas a ocorrência de uso de função: instrumental, protesto, interativa, nomeação, informativa e heurística e narrativa, atribuindo-se pontuação 0 se a habilidade estiver ausente, 1 se estiver presente raramente e 2 se a habilidade presente frequentemente. Quanto aos meios de comunicação deve-se verificar os meios não verbais, atribuindo-se 0 ponto para ausência de vocalizações, 1 ponto para vocalizações não articuladas e 2 pontos para vocalizações não articuladas e articuladas com entonação da língua (jargão). Para os meios não verbais (gestos) atribui-se 1 ponto para gestos não simbólicos elementares, 2 pontos para gestos não simbólicos convencionais e 5 pontos para gestos simbólicos. Para os meios verbais (palavras, frases e discurso), atribui-se 7 pontos para palavras isoladas, 9 pontos para enunciados de 2 palavras, 11 pontos para frases com 3 ou mais palavras, telegráficas ou não, 13 pontos para relato de experiências imediatas contendo frases com 5/6 palavras e 15 pontos para relato de experiências não imediatas. O último, item das habilidades comunicativas é o nível de contextualização da linguagem. Atribui-se 5 pontos quando a linguagem refere-se somente a situação imediata e concreta, 10 pontos quando a linguagem referencia passado ou futuro imediato, sem ultrapassar o contexto imediato e 15 pontos quando a linguagem vai além da situação imediata, referindo-se a eventos mais distantes no tempo (passado e futuro). A pontuação total possível para este item são 70 pontos. O item subdivide-se em habilidades dialógicas ou conversacionais, funções comunicativas, meios de comunicação e níveis de contextualização.

- Compreensão verbal: A parte destinada à compreensão verbal do PROC destina-se ao registro da resposta da criança frente ao uso da linguagem por parte do avaliador e leva em consideração para esta análise desde a não resposta à linguagem até a compreensão de ordens, solicitações ou comentários. Ao final, uma análise descritiva desta resposta também leva em consideração a compreensão dessas ordens frente ao contexto comunicativo (imediato ou não ligado ao contexto imediato). Sendo assim, este item também foi considerado parte dos aspectos pragmáticos observado neste estudo. A pontuação total para este item são 60 pontos. Atribui-se 0 ponto quando a criança não apresenta resposta à linguagem, 10 pontos quando responde não sistematicamente a uma solicitação, comentário ou quando chamada, 20 quando atende ao ser chamada, 30 pontos compreende ordens situacionais com uma ação acompanhadas de gestos, 40

pontos quando compreende ordens situacionais com uma ação não acompanhadas de gestos, 50 pontos quando compreende duas ordens não relacionadas e 60 pontos quando compreende ordens com 3 ou mais ações, solicitações ou comentários.

O PROC também inclui o registro do comportamento do brincar da criança, informando assim sobre as ações e jogos simbólicos da criança, os quais estão contemplados neste protocolo no item de “Aspectos do desenvolvimento cognitivo”, descrito a seguir.

- Aspectos do desenvolvimento cognitivo: Avalia-se inicialmente as formas de manipulação dos objetos, atribuindo-se 0 ponto quando não se interessa pelos objetos ou quando desiste da atividade mediante algum obstáculo, 1 ponto quando explora objetos por meio de poucas ações ou explora os objetos de modo rápido e superficial ou explora os objetos um a um de modo repetitivo. Atribui-se 2 pontos quando persistem na atividade mediante algum obstáculo ou atua de modo repetitivo sobre dois ou mais objetos ao mesmo tempo relacionando-os ou explora os objetos um a um de modo diversificado. Atribui-se 5 pontos quando explora objetos de maneira diversificada e 10 pontos quando atua de maneira diversificada sobre dois ou mais objetos ao mesmo tempo relacionando-os. Em relação ao nível de desenvolvimento do simbolismo atribui-se 0 ponto quando não apresenta condutas simbólicas, somente sensório-motoras, 1 ponto quando faz uso convencional dos objetos, 2 pontos quando apresenta esquemas simbólicos no próprio corpo, 3 pontos quando usa bonecos ou outros parceiros no brinquedo simbólico, 4 pontos quando organiza ações simbólicas em uma sequência, 5 pontos quando cria símbolos fazendo uso de objetos substitutos ou gestos simbólicos para representar objetos ausentes ou faz uso da linguagem verbal para relatar o que está acontecendo na situação de brinquedo. Em relação ao nível de organização do brinquedo atribui-se 0 ponto quando manipula objetos sem organização dos mesmos, 1 ponto quando organiza as miniaturas em pequenos grupos, reproduzindo situações parciais, mas sem uma organização de todo o conjunto ou faz pequenos agrupamentos de dois ou três objetos, 2 pontos quando enfileira os objetos, 3 pontos quando organiza os objetos distribuindo-os de modo a configurar os diversos cômodos da casa, 4 quando agrupa os objetos em categorias definidas, formando classes ou seria os objetos por tentativa e erro e 5 pontos seria os objetos de acordo com as diferenças, seguindo um critério. Na imitação gestual, atribui-se 0 ponto quando não reage a solicitações, 1 ponto quando faz imitação de gesto visíveis no próprio corpo e 3 pontos para imitação de gestos não visíveis no próprio corpo. Na imitação sonora atribui-se 0 ponto quando não reage, 2 pontos para imitação de sílabas, 3 pontos para imitação de onomatopéias, 5 pontos

para imitação de palavras e 6 pontos para imitação de frases. A pontuação total para este item são 70 pontos. este item inclui as formas de manipulação do objetos, nível de desenvolvimento do simbolismo, nível de organização do brinquedo e imitação.

4.4.2. Vocabulário expressivo

Para investigação do vocabulário expressivo foram utilizados dois procedimentos, sendo um de observação indireta por meio de inventário parental e outro por meio de observação direta da criança.

O inventário parental utilizado para levantamento do vocabulário expressivo foi o questionário de desenvolvimento de linguagem para idade de 18 a 35 meses (LDS) foi aplicado para verificar o vocabulário expressivo das crianças, segundo a percepção dos pais. Este questionário faz parte do *Child Behavior Checklist* (CBCL) 1.5-5 anos (ACHENBACH; RESCORLA, 2000), versão traduzida de Linhares et al. (2010) e foi aplicado individualmente com as mães das crianças.

O questionário é composto por 310 palavras organizadas nas seguintes categorias: alimentos, ambiente, animais, partes do corpo, meios de transporte, ações, objetos pessoais, lugares, modificadores, roupas, pessoas e outros. As mães foram solicitadas a identificar quais palavras eram produzidas espontaneamente pela criança (sem considerar erros fonológicos). Para este estudo contabilizou-se o número total de palavras identificadas pela mãe.

O Teste Infantil de Nomeação (TIN), versão reduzida, de Seabra et al., (2012) foi aplicado para verificar o desempenho em vocabulário expressivo. O teste é composto por 60 figuras alvo dispostas duas a duas numa folha retangular, preto e branco em que a criança deveria nomear cada uma delas, atribuindo-se um ponto para cada item-alvo nomeado corretamente, independente dos processos fonológicos.

O escore bruto foi obtido realizando-se a pontuação direta dos itens nomeados corretamente e posteriormente convertidos em escore padrão, a partir das tabelas de conversão por idade, segundo dados normativos para a crianças brasileiras com idade entre 3 e 14 anos. O escore padrão médio previsto no teste é de 100, com desvio padrão de mais ou menos 15. A classificação do desempenho no teste foi estabelecida a partir do escore padrão, segundo normas de interpretação do instrumento: <70=muito baixa, entre 70 e 84=baixa, 85 e 114=média, 115 e 129=alta e maior ou igual a 130=muito alta (Trevisan et al., 2012).

4.4.3. Problemas Comportamentais

Para o levantamento dos problemas comportamentais foi utilizado o *Child Behavior Checklist* para as idades de 1 ano e meio a 5 anos (CBCL-1.5-5) de Achenbach e Rescorla (2000), versão traduzida de Linhares et al. (2010). Este instrumento é um inventário comportamental que visa obter informações sobre problemas comportamentais de crianças com idade entre 1 ano e meio e cinco anos e 11 meses, segundo a percepção dos pais.

O inventário está organizado em afirmações sobre problemas comportamentais. Para cada afirmação foi solicitado ao informante escolher numa escala de *Likert* de três pontos qual a resposta que melhor representava a afirmação sobre o comportamento do seu filho(a): 0=não é verdadeira, 1=um pouco verdadeira e 3=muito verdadeira.

No total são 99 afirmações, sendo a centésima destinada ao registro de qualquer outro problema comportamental observado pela família.

O inventário foi aplicado de forma individual e com o auxílio do pesquisador. Neste estudo todos os informantes eram mães.

A frequência de problemas comportamentais informada pelos pais são agrupados em 7 escalas síndromes (Reatividade Emocional, Ansiedade, Queixas Somáticas, Retraimento, Problemas com o Sono, Problemas de Atenção e Problemas com Agressão) e 6 escalas individuais orientadas pelas categorias diagnósticas do DSM-5 (APA, 2013): Problemas de Estresse, Problemas de Depressão, Problemas de Ansiedade, Problemas de Transtorno do Espectro do Autismo, Problemas de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e Problemas de Transtorno Opositivo Desafiador.

As respostas foram analisadas quanto a frequência total de afirmações agrupadas por escala comportamental e também foi realizada a conversão destas em escores padronizados (Escore T) para informar a faixa que sujeito se encontra (normal, limítrofe ou clínico).

Os escores padronizados foram gerados a partir de um conjunto de normas multiculturais por meio do software ADM (ASEBA Brasil) a fim de permitir a comparação entre sujeitos nas diferentes faixas etárias entre 1 ano e meio e 5 anos e 11 meses e também para informar se a classificação do mesmo corresponde a faixa de normalidade, limítrofe ou clínica, sendo as duas últimas indicativos de mais problemas comportamentais em relação ao esperado para a faixa etária da criança.

Os valores de referência do escore T para as escalas individuais sindrômicas e orientadas

pelo DSM-5 são os mesmos; a saber: <65=normal, entre 65 e 70=limítrofe e >70=clínico. Para as escalas internalizante, externalizante e total de problemas comportamentais os valores de referência do escore T nos são: <60=normal, entre 60 e 64=limítrofe e >64=clínico.

4.5. Análise estatística

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva e inferencial. A estatística descritiva foi utilizada para obter os valores de média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo de cada variável analisada, sendo os dados apresentados em tabelas e figuras.

A distribuição dos dados para cada uma das variáveis estudadas e obtidas a partir dos procedimentos aplicados – Protocolo de Observação Comportamental (PROC), Teste Infantil de Nomeação (TIN) e *Child Behavior Checklist* (CBCL) 1.5-5 anos – foi testada individualmente para aderência à normalidade. Para isso foi utilizado o teste Shapiro-Wilk, recomendado para amostras menores que 30 sujeitos (MIOT, 2017).

Para comparação entre duas amostras independentes (Grupo ZIKV e Grupo Comparativo) com distribuição normal foi utilizado o t de *Student* e para distribuição não normal foi utilizado o teste não paramétrico de Mann Whitney. Para análise de correlação entre duas variáveis contínuas foi utilizado o teste de *Pearson* e a correlação de *Spearman* entre variáveis ordinais.

O nível de significância adotado no estudo foi de 5% (0,05). A análise dos dados foi realizada utilizando o programa Minitab 1.6.

5. RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados das análises descritivas e inferenciais realizadas para fins de comparação entre os grupos ZIKV e Comparativo nos aspectos da linguagem (pragmáticos e semânticos) e do comportamento (comportamento do brincar e problemas comportamentais). Na sequência serão apresentados os resultados das análises de correlação entre variáveis da linguagem e do comportamento e por fim, dessas com o trimestre gestacional em que ocorreu a exposição à infecção pelo vírus Zika.

5.1. Aspectos pragmáticos da linguagem e comportamento do brincar

A tabela 2 apresenta os valores descritivos e a comparação dos grupos ZIKV e Comparativo quanto aos aspectos pragmáticos da linguagem e que foram registrados por meio do Protocolo de Observação Comportamental (PROC): Habilidades Comunicativas (habilidades dialógicas/conversacionais, funções comunicativas e meios de comunicação e nível de contextualização da linguagem); Compreensão Verbal e do comportamento do brincar, registrado no item de Desenvolvimento Cognitivo (formas de manipulação dos objetos, nível de desenvolvimento do simbolismo, nível de organização do brinquedo e imitação).

O teste de *Mann Whitney* foi utilizado para a comparação entre os grupos, ZIKV e Comparativo. Conforme mostrado na tabela 2, diferenças estatisticamente significantes foram encontradas nas habilidades comunicativas, mais especificamente nas funções comunicativas, meios de comunicação e níveis de contextualização da linguagem.

Nas funções comunicativas, o grupo ZIKV apresentou raramente as funções comunicativas do tipo “informativa” e “narrativa” enquanto que o grupo comparativo utilizou frequentemente essas funções comunicativas a interação dialógica e conversacional.

Quanto ao meio de comunicação verbal de crianças de 4 anos do grupo ZIKV verificou-se que ainda há o uso predominante de frases (2 crianças) e relato de experiências imediatas (4 crianças), enquanto que no grupo comparativo de mesma idade, todas as crianças já utilizam relatos de experiências não imediatas.

No nível de contextualização da linguagem, verificou-se que todas as crianças com 2 anos do grupo ZIKV apresentaram o primeiro nível de contextualização (linguagem que refere somente a situações imediatas e concretas), sendo este mesmo nível observado em apenas 1 criança de 2 anos do grupo Comparativo. O primeiro nível também foi observado em 1 criança de 4 anos do

grupo ZIKV e em nenhuma criança de 4 anos do grupo Comparativo. Já o segundo nível de contextualização da linguagem (descreve ação realizada e faz referência ao passado e/ou futuro no contexto imediato), foi utilizado pela maioria das crianças de 2 anos do grupo Comparativo (4 de 5 crianças). Este mesmo nível ainda aparece nas crianças do grupo ZIKV de 4 anos (5 de 12 crianças) e em nenhuma criança do grupo Comparativo de 4 anos. Todas as crianças do grupo Comparativo de 4 anos utilizaram o último nível de contextualização da linguagem (linguagem vai além da situação imediata, referindo-se a eventos futuros).

Tabela 2 – Comparação dos grupos ZIKV e Comparativo nas habilidades comunicativas

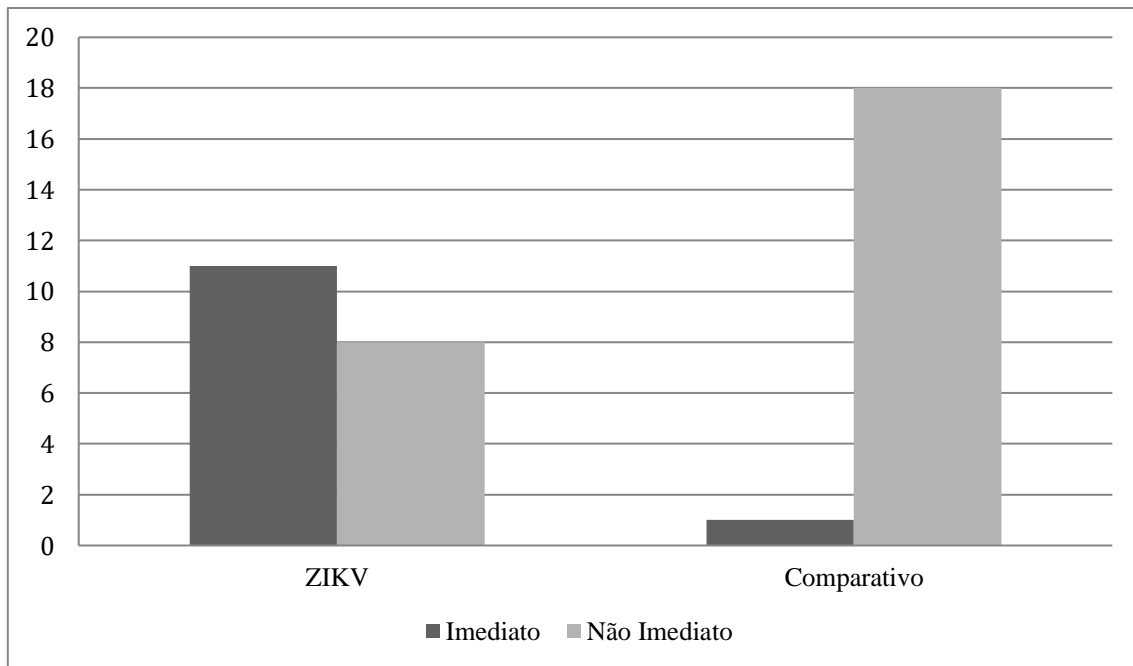
Habilidades Comunicativas	ZIKV				Comparativo				P
	M	Md	DP	Min.- Max.	M	Md	DP	Min.- Max.	
1a. Hab. Dial./Conv.									
Intenção comunicativa	3,8	4	0,6	2-4	4,0	4	0,0	4-4	0,187
Inicia conversação	3,2	4	1,4	0-4	3,7	4	0,7	2-4	0,365
Responde interlocutor	3,3	4	1,0	2-4	3,8	4	0,6	2-4	0,170
Aguarda turno	2,8	2	1,0	2-4	3,5	4	0,9	2-4	0,099
alterna turno	2,9	2	1,0	2-4	3,6	4	0,8	2-4	0,099
Total 1a	16,0	16,0	3,9	10-20	18,5	20,0	2,5	12-20	0,455
1b. Funções Comunicativas									
Instrumental	1,9	2,0	0,2	1-2	2,0	2,0	0,0	2-2	1,000
Protesto	1,8	2,0	0,4	1-2	2,0	2,0	0,0	2-2	1,000
Interativa	1,8	2,0	0,5	0-2	2,0	2,0	0,0	2-2	1,000
Nomeação	1,9	2,0	0,3	1-2	2,0	2,0	0,0	2-2	1,000
Informativa	0,9	1,0	0,7	0-2	1,9	2,0	0,2	1-2	0,000**
Heurística	1,4	1,0	0,5	0-2	2,0	2,0	0,0	2-2	1,000
Narrativa	0,6	0,0	0,8	0-2	1,7	2,0	0,5	1-2	0,000**
Total 1b	10,1	10,0	2,3	6-14	13,7	14,0	0,6	12-14	0,000**
1c. Meios de Comunicação									
Gestual	4,7	5,0	0,9	2-5	5,0	5,0	0,0	5-5	1,000
Verbal	12,4	11,0	1,9	9-15	13,9	15,0	1,92	9-15	0,021*
Total 1c	17,0	16,0	2,5	11-20	18,9	20,0	1,9	14-20	0,017*
1d. Nível de Contextualização da Linguagem									
Total 1d	7,9	5,0	3,8	5-15	13,4	15,0	2,9	5-15	0,000**
Total Habilidades Comunicativas									
Comunicativas	50,8	50,0	8,7	37-67	64,6	69,0	6,0	47-69	0,000**
Teste de Mann Whitney	p<0,05*		p<0,01**						

Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo

Na classificação descritiva referente às características gerais das habilidades comunicativas, segundo o Protocolo de Observação Comportamental (PROC), verificou-se que todas as crianças apresentaram comunicação por meio de atividade dialógica.

Dentre as características dialógicas observadas, das 19 crianças do grupo ZIKV, 16 (84,2%) apresentaram linguagem referenciando passado e/ou futuro no contexto imediato, enquanto somente 5 crianças (26,3%) do grupo comparativo apresentaram esta característica e predominantemente nas crianças mais novas. No grupo comparativo das 19 crianças, 14 (73,7%) apresentaram linguagem referindo a situações de contexto não imediato, o que foi observado somente em 3 crianças (15,8%) do grupo ZIKV (Figura 3).

Figura 3 – Distribuição dos participantes nos descritores qualitativos das características gerais das habilidades comunicativas, quanto ao contexto (imediato e não imediato) na atividade dialógica.



A Tabela 3 apresenta os valores descritivos e a comparação dos grupos ZIKV e Comparativo quanto às ações e jogos simbólicos observados no comportamento do brincar, parte do Desenvolvimento Cognitivo do Protocolo de Observação Comportamental (PROC): formas de manipulação dos objetos, nível de desenvolvimento do simbolismo, nível de organização do brinquedo e imitação).

Conforme mostrado nesta tabela 3, diferença estatisticamente significante foi encontrada no Nível de Organização do Brinquedo. No grupo ZIKV, a maioria das crianças de 2 anos, 6 de 7 crianças não agruparam objetos formando classes, o que foi realizado por todas as crianças do grupo Comparativo de 2 anos. Já as crianças de 4 anos do grupo ZIKV apresentaram mais dificuldade para organização do conjunto de brinquedos em suas categorias e classes, o que não foi observado no grupo comparativo de 4 anos.

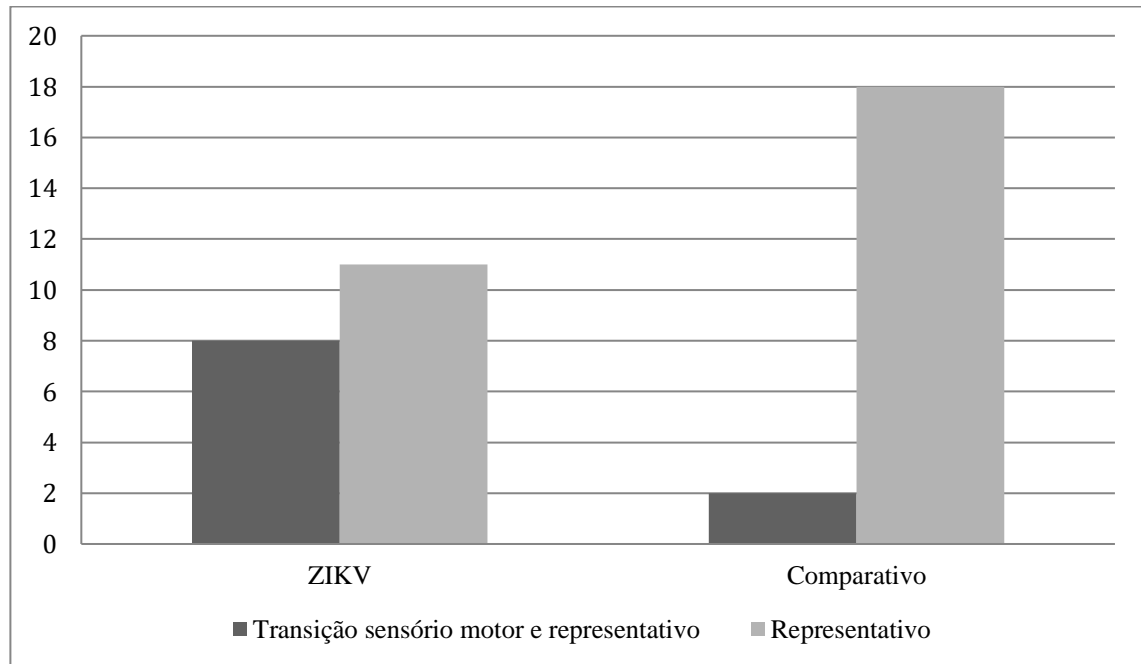
Tabela 3 – Comparação dos grupos ZIKV e Comparativo quanto as ações, jogos simbólicos e imitação.

Comportamento do Brincar	ZIKV				Comparativo				P
	M	Md	DP	Min.-Max.	M	Md	DP	Min.-Max.	
Man. Objetos	7,0	10,0	3,4	2-10	8,7	10,0	2,3	5-10	0,166
Simbolismo	15,0	15,0	4,7	10-20	18,1	20,0	3,4	10-20	0,056
Org. Brinquedo	11,0	11,0	2,8	7-15	18,5	20,0	2,8	11-20	0,000**
Imitação									
Gestual	4,0	4,0	0,0	4-4	4,0	4,0	0,0	4-4	0,189
Verbal	15,8	16,0	0,4	15-16	16,0	16,0	0,0	16-16	0,175
	53,0								
Total	5	56,0	8,7	38-65	62,1	66,0	8,4	42-69	0,001
Teste de Mann Whitney	p<0,05*		p<0,01**						

Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo

Verificou-se na classificação descritiva do Desenvolvimento Cognitivo do Protocolo de Observação Comportamental (PROC), que ambos os grupos, ZIKV e Comparativo, apresentaram maior número de crianças na fase representativa, porém no grupo ZIKV, das 19 crianças, 8 crianças (42,1%) estão na transição sensorio motor para representativo, em que a criança está transferindo a brincadeira concreta para a mental e 11 crianças (57,9%) estão na fase representativa, ou seja, realizam eventos mentalmente, como o faz de conta. Já no grupo comparativo, das 19 crianças, 2 crianças (10,5%) estão na fase de transição sensorio motor para representativo e 17 crianças (89,5%) estão na fase de representativo (figura 4).

Figura 4 - Distribuição dos participantes nos descritores qualitativos das características gerais do desenvolvimento cognitivo (ações e jogos simbólicos).



Quanto à Compreensão Verbal foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre os grupos ZIKV e Comparativo (tabela 4). A pontuação das crianças do Grupo ZIKV foi inferior a obtida pelas crianças do grupo Comparativo. Dentre os níveis de complexidade de resposta à linguagem previsto no PROC (sete níveis), verificou-se que no grupo Comparativo as crianças pontuaram para os dois últimos níveis mais complexos (ordens com 3 ou mais ações, solicitações e comentários no contexto imediato e não imediato, penúltimo e último nível respectivamente). As crianças do grupo ZIKV de 2 anos pontuaram para o penúltimo nível (4 de 7 crianças), mas também para nível intermediário (3 de 7 crianças - ordens com até duas ações), e as crianças de 4 anos a maioria para o nível mais complexo (8 de 12), mas também pontuaram para os níveis inferiores.

Tabela 4 – Comparação do nível de compreensão verbal das crianças do grupo ZIKV e Comparativo.

Compreensão Verbal	ZIKV				Comparativo				p
	M	Md	DP	Min.-Max.	M	Md	DP	Min.-Max.	
	42,1	50	10,8	30-60	54,7	60	9,1	40-60	0,001**
Teste de Mann Whitney	p<0,05*	p<0,01**							

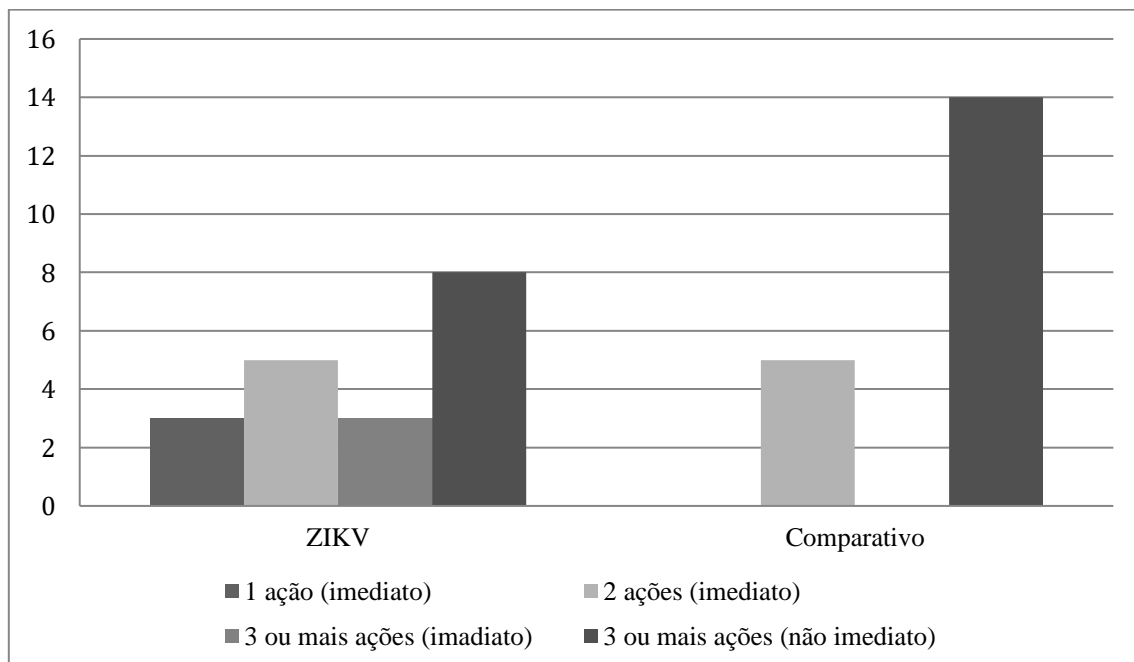
Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo

Na classificação descritiva das características gerais da compreensão da linguagem oral do Protocolo de Observação Comportamental (PROC), verificou-se que nenhuma crianças de ambos os grupos, ZIKV e Comparativo não demonstrou compreensão de ordens. Foi possível verificar que das 19 crianças do grupo ZIKV, 3 crianças (15,8%) foram capazes de compreender ordens com uma ação ligada ao contexto imediato, sendo este nível mais baixo não observado no grupo Comparativo. As crianças do grupo ZIKV que apresentaram este nível de compreensão eram da faixa etária de 2 anos.

Também, 5 das 19 crianças (26,3%) do grupo ZIKV foram classificadas no nível de compreensão de duas ações ligadas ao contexto imediato, sendo que quatro crianças tinham 2 anos e uma 4 anos. No grupo Comparativo todas as 5 crianças deste nível de compreensão eram da idade de 2 anos.

A compreensão de três ou mais ações ligadas ao contexto imediato foi observado apenas para o grupo ZIKV em 3 das 19 crianças (15,8%), sendo elas da idade de 4 anos. Por sua vez, todas as crianças do grupo Comparativo com idade de 4 anos apresentaram o nível descritivo mais complexo, com compreensão para 3 ou mais ações ligadas ao contexto não imediato. Este nível foi apresentado por 8 das 19 crianças do grupo ZIKV (42,8%), também com 4 anos de idade (Figura 5).

Figura 5 – Distribuição dos participantes nos descritores qualitativos das características gerais da compreensão da verbal, quanto ao contexto (imediato e não imediato) em que ocorrem as ações ou comentários.



5.2. Vocabulário expressivo

As pontuações totais obtidas no questionário de desenvolvimento de linguagem para idade de 18 a 35 meses (LDS) das crianças do grupo ZIKV e Comparativo foram comparadas utilizando-se o teste de *Mann Whitney*.

Na tabela 9 é possível observar diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos grupos, com valor inferior no número de palavras identificadas pelas mães das crianças do grupo ZIKV em relação ao número de palavras pertencentes ao vocabulário expressivo das crianças do grupo Comparativo.

Tabela 5 – Comparação número de palavras no inventário de vocabulário expressivo (LDS) realizado com as mães dos grupos ZIKV e Comparativo

		M (DP)	Md	Mín.–Máx.	P
Palavras	ZIKV	277,0 (36,7)	290,0	171 – 308	0,000**
	Comparativo	303,9 (5,64)	305,0	290 – 310	
Teste de Mann Whitney		p<0,05*	p<0,01**		

Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo

Na Tabela 6 estão os valores descritivos do escores bruto e padrão do grupo ZIKV e do grupo Comparativo no Teste de Nomeação Infantil (TIN). Foi possível verificar que na comparação entre o grupo por meio do teste estatístico de Mann Whitney foi encontrada diferença estatisticamente significativa, tanto entre os escores bruto quanto escores padrão, com escores inferiores para o grupo ZIKV.

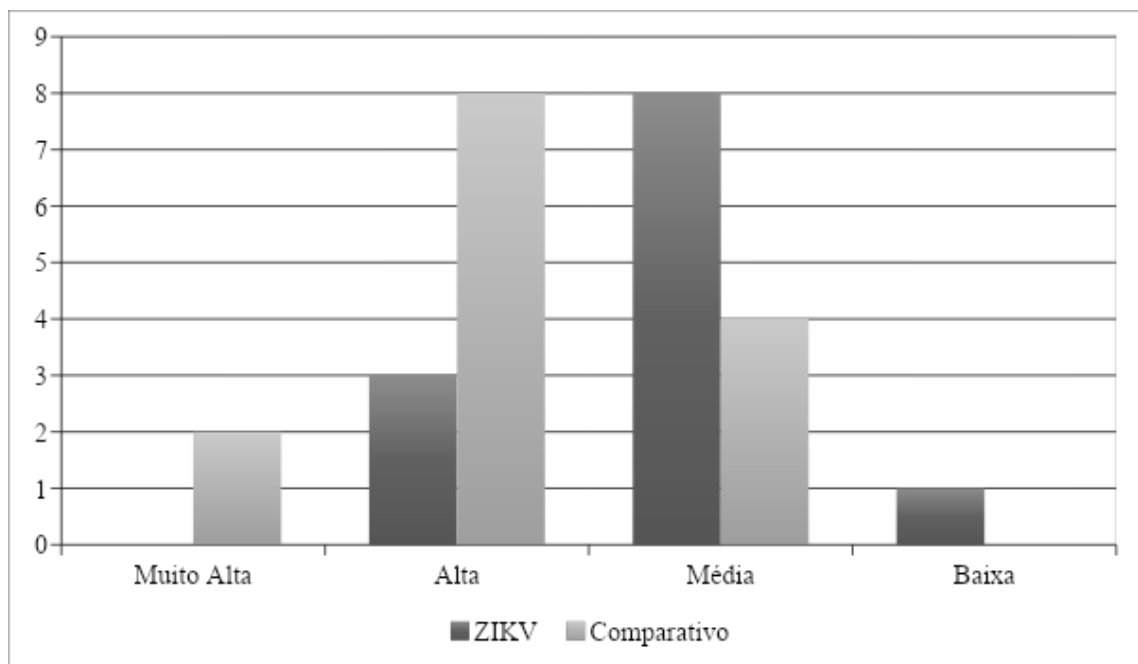
Tabela 6 – Escores bruto e padrão no Teste Infantil de Nomeação (TIN) do grupo ZIKV e Comparativo.

Escores		M (DP)	Md	Mín.–Máx.	P
Bruto	ZIKV	17,6 (4,3)	5,5	8 – 26	0,047*
	Comparativo	17,7 (4,4)	13,5	6 – 20	
Padrão	ZIKV	105,0 (11,7)	105,0	84 – 122	0,008**
	Comparativo	118,6 (11,7)	122,0	98 – 138	
Teste de Mann Whitney		p<0,05*	p<0,01**		

Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo

Quanto a classificação de desempenho dos participantes dos grupos ZIKV e Comparativo no Teste de Nomeação Infantil (TIN), verificou-se que a maioria dos sujeitos do grupo ZIKV recebeu classificação média, enquanto que os sujeitos do grupo Comparativo receberam classificação alta. Não houve no grupo ZIKV classificação muito alta, assim como não houve no grupo Comparativo classificação baixa (Figura 4).

Figura 6 – Número de sujeitos por classificação de desempenho no Teste de Nomeação Infantil dos grupos ZIKV e Comparativo



5.2.2. Problemas comportamentais

Foi calculada a frequência de problemas comportamentais relatados pelos pais das crianças do grupo ZIKV e Comparativo para cada escala comportamental do CBCL-1.5-5 (Tabelas 2 e 3).

Dentre os problemas comportamentais mais frequentemente percebidos pelas mães das crianças do grupo ZIKV estão os problemas relacionados que se agrupam nas escalas de agressividade ($M=14,3$; $DP=7,1$), seguido pelos problemas comportamentais de atenção ($M=4,1$; $DP=1,8$). Nas escalas orientadas pelo DSM-5, os problemas relacionados com TDAH ($M=7,0$; $DP=2,5$) e TOD ($M=4,7$; $DP=2,6$) foram os mais frequentes (Tabela 7). Também houve uma maior ocorrência de problemas externalizantes ($M=18,5$; $DP=8,1$).

Tabela 7 – Frequência de problemas comportamentais agrupados por escala no CBCL 1.5-5 do grupo ZIKV.

Escalas individuais	M (DP)	Md	Mín.–Máx.
Reatividade Emocional	3,5 (2,3)	3,0	0 – 9
Ansiedade / Depressão	3,3 (2,2)	3,0	3 – 8
Queixas Somáticas	1,5 (2,0)	1,0	0 – 8
Retraimento	1,9 (1,2)	2,0	0 – 4
Problemas com o Sono	2,8 (2,6)	2,0	0 – 9
Problemas de Atenção	4,1 (1,8)	4,0	1 – 8
Problemas com Agressividade	14,3 (7,1)	12,0	4 – 34
Escalas Totais			
Internalizante	10,3 (5,5)	9,0	3 – 24
Externalizante	18,5 (8,1)	17,0	5 – 41
Total de Problemas	43,0 (19,0)	43,0	13 – 94
Escalas orientadas pelo DSM-5			
Problemas de Estresse	3,6 (1,8)	3,0	1 – 8
Problemas de Depressão	2,8 (1,5)	3,0	1 – 6
Problemas de Ansiedade	3,6 (2,4)	4,0	0 – 8
Problemas de TEA	2,7 (2,1)	2,0	0 – 7
Problemas de TDAH	7,0 (2,5)	7,0	3 – 12
Problemas de TOD	4,7 (2,6)	4,0	1 – 11

Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo; TEA=Transtorno do Espectro do Autismo; TDAH=Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; TOD=Transtorno Opositivo Desafiador

Assim como no grupo ZIKV no grupo Comparativo observou-se que os problemas comportamentais mais frequentemente percebidos pelas mães foram os problemas que se agrupam nas escalas de agressividade (M=3,5; DP=4,2), seguido pelos problemas de atenção (M=1,0; DP=1,6). Nas escalas orientadas pelo DSM-5, os problemas relacionados com TDAH (M=1,8; DP=2,6) e TOD (M=1,5; DP=1,8) também foram os mais frequentes (Tabela 8). Também houve uma maior ocorrência de problemas externalizantes (M=18,5; DP=8,1).

Tabela 8 – Frequência de problemas comportamentais agrupados por escala no CBCL 1.5-5 do grupo Comparativo.

Escalas individuais	M (DP)	Md	Mín.–Máx.
Reatividade Emocional	0,4 (0,7)	0,0	0 – 2
Ansiedade / Depressão	0,6 (1,0)	0,0	0 – 3
Queixas Somáticas	1,1 (2,1)	0,0	0 – 9
Retraimento	0,1 (0,3)	0,0	0 – 1
Problemas com o Sono	0,8 (1,1)	0,0	0 – 4
Problemas de Atenção	1,0 (1,6)	0,0	0 – 6
Problemas com Agressividade	3,5 (4,2)	2,0	0 – 16
Escalas Totais			
Internalizante	2,3 (2,7)	1,0	0 – 9
Externalizante	4,5 (5,2)	2,0	0 – 19
Total de Problemas	10,0 (9,0)	6,0	1 – 28
Escalas orientadas pelo DSM-5			
Problemas de Estresse	1,1 (1,5)	1,0	0 – 5
Problemas de Depressão	0,5 (0,9)	0,0	0 – 3
Problemas de Ansiedade	0,9 (1,2)	0,0	0 – 4
Problemas de TEA	0,1 (0,3)	0,0	0 – 1
Problemas de TDAH	1,8 (2,6)	1,0	0 – 9
Problemas de TOD	1,5 (1,8)	1,0	0 – 7

Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo; TEA=Transtorno do Espectro do Autismo; TDAH=Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; TOD=Transtorno Opositivo Desafiador.

Foi realizada a comparação entre os grupos ZIKV e Comparativo quanto a frequência de problemas comportamentais nas escalas do CBCL 1.5-5. Para isso foi utilizado o teste estatístico *t* de *Student*.

O resultado desta análise indicou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ZIKV e Comparativo, com médias superiores para o grupo ZIKV em todas as escalas comportamentais, exceto de queixas somáticas (Tabela 9).

Tabela 9 – Comparação entre a frequência de problemas comportamentais agrupados por escala no CBCL 1.5-5 do grupo ZIKV e grupo Comparativo.

Escala	ZIKV	Comparativo	t	P
	M (DP)	M (DP)		
Escala				
Reatividade Emocional	3,5 (2,3)	0,4 (0,7)	5,64	0,000*
Ansiedade / Depressão	3,3 (2,2)	0,6 (1,0)	4,72	0,000*
Queixas Somáticas	1,5 (2,0)	1,1 (2,1)	0,54	0,595
Retraimento	1,9 (1,2)	0,1 (0,3)	6,35	0,000*
Problemas com o Sono	2,8 (2,6)	0,8 (1,1)	3,01	0,006*
Problemas de Atenção	4,1 (1,8)	1,0 (1,6)	5,51	0,000*
Problemas com Agressividade	14,3 (7,1)	3,5 (4,2)	5,68	0,000*
Escala Totais				
Internalizante	10,3 (5,5)	2,3 (2,7)	5,66	0,000*
Externalizante	18,5 (8,1)	4,5 (5,2)	6,28	0,000*
Total de Problemas	43,0 (19,0)	10,0 (9,0)	6,82	0,000*
Escala orientadas pelo DSM-5				
Problemas de Estresse	3,6 (1,8)	1,1 (1,5)	4,42	0,000*
Problemas de Depressão	2,8 (1,5)	0,5 (0,9)	5,54	0,000*
Problemas de Ansiedade	3,6 (2,4)	0,9 (1,2)	4,36	0,000*
Problemas de TEA	2,7 (2,1)	0,1 (0,3)	5,20	0,000*
Problemas de TDAH	7,0 (2,5)	1,8 (2,6)	6,07	0,000*
Problemas de TOD	4,7 (2,6)	1,5 (1,8)	4,33	0,000*
Teste t de Student; *p<0,05 **p<0,01				

Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; TEA=Transtorno do Espectro do Autismo; TDAH=Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; TOD=Transtorno Opositivo Desafiador

A estatística descritiva referente aos escores T obtidos nas escalas comportamentais do *Child Behavior Checklist* (CBCL-1.5-5) do grupo ZIKV e Comparativo está apresentada nas Tabelas 10 e 11, respectivamente.

Tabela 10 – Escores T das crianças do grupo ZIKV nas escalas comportamentais do CBCL 1.5-5

Escalas individuais	M (DP)	Md	Mín.–Máx.
Reatividade Emocional ¹	57,0 (6,4)	52,0	29 – 70
Ansiedade / Depressão ¹	55,0 (6,0)	55,0	50 – 69
Queixas Somáticas ¹	53,3 (6,0)	52,0	50 – 72
Retraimento ¹	55,8 (4,3)	50,0	50 – 63
Problemas com o Sono ¹	54,3 (6,0)	56,0	50 – 70
Problemas de Atenção ¹	58,8 (6,7)	51,0	50 – 73
Problemas com Agressividade ¹	57,8 (10,0)	57,0	50 – 91
Escalas Totais			
Internalizante ²	53,7 (7,7)	53,0	41 – 69
Externalizante ²	57,2 (9,6)	56,0	40 – 85
Total de Problemas ²	55,3 (8,6)	57,0	39 – 75
Escalas orientadas pelo DSM-5			
Problemas de Estresse ¹	60,7 (7,8)	58,0	51 – 78
Problemas de Depressão ¹	55,8 (4,9)	56,0	51 – 67
Problemas de Ansiedade ¹	54,9 (5,2)	54,0	50 – 67
Problemas de TEA ¹	54,6 (5,7)	51,0	50 – 68
Problemas de TDAH ¹	58,3 (7,4)	57,0	50 – 76
Problemas de TOD ¹	56,3 (7,8)	52,0	50 – 77

Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo; TEA=Transtorno do Espectro do Autismo; TDAH=Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; TOD=Transtorno Opositivo Desafiador

¹Escalas individuais sindrômicas e orientadas pelo DSM-5: <65=normal, entre 65 e 70=limítrofe e >70=clínico.

²Escala internalizante, externalizante e total de problemas comportamentais: <60=normal, entre 60 e 64=limítrofe e >64=clínico.

Tabela 11 – Escores T das crianças do grupo Comparativo nas escalas comportamentais do CBCL 1.5-5

Escalas individuais	M (DP)	Md	Mín.–Máx.
Reatividade Emocional ¹	50,1 (8,9)	50,0	30 – 51
Ansiedade / Depressão ¹	50,3 (0,5)	50,0	50 – 52
Queixas Somáticas ¹	52,2 (5,9)	50,0	50 – 74
Retraimento ¹	50,1 (0,3)	50,0	50 – 51
Problemas com o Sono ¹	50,6 (1,4)	50,0	50 – 56
Problemas de Atenção ¹	51,4 (4,1)	50,0	50 – 67
Problemas com Agressividade ¹	50,5 (2,0)	50,0	50 – 59
Escalas Totais			
Internalizante ²	36,5 (7,7)	33,0	29 – 53
Externalizante ²	37,9 (8,2)	35,0	28 – 58
Total de Problemas ²	35,6 (6,8)	33,0	28 – 48
Escalas orientadas pelo DSM-5			
Problemas de Estresse ¹	52,6 (5,3)	51,0	50 – 67
Problemas de Depressão ¹	50,8 (1,8)	50,0	50 – 56
Problemas de Ansiedade ¹	50,2 (0,9)	50,0	50 – 54
Problemas de TEA ¹	50,0 (0,2)	50,0	50 – 51
Problemas de TDAH ¹	51,2 (3,4)	50,0	50 – 64
Problemas de TOD ¹	51,0 (3,2)	50,0	50 – 64

Legenda: M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo; TEA=Transtorno do Espectro do Autismo; TDAH=Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; TOD=Transtorno Opositivo Desafiador

¹Escalas individuais sindrômicas e orientadas pelo DSM-5: <65=normal, entre 65 e 70=limítrofe e >70=clínico.

²Escala internalizante, externalizante e total de problemas comportamentais: <60=normal, entre 60 e 64=limítrofe e >64=clínico.

A partir dos escores T nas escalas comportamentais foi calculada a porcentagem de crianças que apresentaram escores com classificação na faixa normal, clínica e limítrofe para ambos os grupos, ZIKV e Comparativo (Tabelas 12 e 13).

Nota-se pela distribuição de sujeitos que há mais crianças do grupo ZIKV nas faixas “limítrofe” e “clínica” quando comparado às crianças do grupo Comparativo. No grupo ZIKV, todas as escalas apresentaram crianças com classificação limítrofe ou clínica, exceto as escalas “Retraimento” e “Problemas de TEA”.

Tabela 12 – Frequência e porcentagem de crianças do grupo ZIKV com escores nas faixas: normal, limítrofe e clínica no CBCL 1.5-5 por escala comportamental.

Escalas individuais	Normal	Limítrofe	Clínica
	N (%)	N (%)	N (%)
Reatividade Emocional	16 (84,2)	3 (15,7)	0 (0)
Ansiedade / Depressão	17 (89,4)	2 (10,5)	0 (0)
Queixas Somáticas	18 (94,7)	1 (5,2)	0 (0)
Retraimento	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Problemas com o Sono	17 (89,4)	2 (10,5)	0 (0)
Problemas de Atenção	16 (84,2)	2 (10,5)	1 (5,2)
Problemas com Agressividade	16 (84,2)	2 (10,5)	1 (5,2)
Escalas Totais			
Internalizante	15 (78,9)	2 (10,5)	2 (10,5)
Externalizante	14 (73,6)	2 (10,5)	3 (15,7)
Total de Problemas	16 (84,2)	1 (5,2)	2 (10,5)
Escalas orientadas pelo DSM-5			
Problemas de Estresse	13 (68,4)	4 (21,0)	2 (10,5)
Problemas de Depressão	18 (94,7)	1 (5,2)	0 (0)
Problemas de Ansiedade	18 (94,7)	1 (5,2)	0 (0)
Problemas de TEA	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Problemas de TDAH	16 (84,1)	1 (5,2)	2 (10,5)
Problemas de TOD	16 (84,2)	1 (5,2)	2 (10,5)

No grupo Comparativo, não houveram crianças com classificação clínica. Uma criança recebeu classificação limítrofe na escala “Problemas de Atenção” e duas na escala orientada pelo DSM-5 “Problemas de Estresse” (Tabela 13).

Tabela 13 – Frequência e porcentagem de crianças do grupo Comparativo com escores nas faixas: normal, limítrofe e clínica no CBCL 1.5-5 por escala comportamental.

Escala individual	Normal	Limítrofe	Clínica
	N (%)	N (%)	N (%)
Reatividade Emocional	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Ansiedade / Depressão	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Queixas Somáticas	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Retraimento	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Problemas com o Sono	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Problemas de Atenção	18 (94,7)	1 (5,2)	0 (0)
Problemas com Agressividade	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Escala Total			
Internalizante	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Externalizante	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Total de Problemas	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Escala orientada pelo DSM-5			
Problemas de Estresse	17 (89,4)	2 (10,5)	0 (0)
Problemas de Depressão	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Problemas de Ansiedade	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Problemas de TEA	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Problemas de TDAH	19 (100)	0 (0)	0 (0)
Problemas de TOD	19 (100)	0 (0)	0 (0)

5.3. Correlação entre aspectos da linguagem, do comportamento e trimestre da infecção pelo vírus Zika na gestação

Para explorar possíveis associações entre as variáveis da linguagem (aspectos pragmáticos e vocabulário expressivo), do comportamento do brincar com os problemas de comportamentais foi realizada análise de correlação por meio do teste de *Pearson*.

A força da relação encontrada para as análises realizadas com o grupo ZIKV foi negativa, indicando direção oposta entre as variáveis testadas. Os resultados indicaram correlação estatisticamente significativa entre variáveis que compreendem parte das habilidades pragmáticas e do comportamento do brincar (ações e jogos simbólicos). Não foram encontradas correlações estatisticamente significantes entre as medidas de vocabulário expressivo (inventário e nomeação) e problemas comportamentais (Tabela 14).

Na análise dos dados do grupo Comparativo a força da relação foi positiva, mas sem correlação estatisticamente significativa entre as variáveis da linguagem (aspectos pragmáticos e vocabulário expressivo), do comportamento do brincar com os problemas de comportamentais.

Tabela 14 – Correlação entre as variáveis da linguagem (aspectos pragmáticos e vocabulário expressivo), do comportamento do brincar com os problemas de comportamentais.

Problemas Comportamentais	Habilidades Pragmáticas			Vocabulário Expressivo	
	Habilidade Comunicativa	Compreensão Verbal	Desenvolvimento Cognitivo (Brincar)	Inventário	Nomeação
Escalas Totais	-0,458	-0,532	-0,444	-0,208	-0,144
	0,049*	0,019*	0,059	0,393	0,656
Internalizante	-0,47	-0,426	-0,413	-0,319	-0,361
	0,042*	0,069	0,079	0,182	0,249
Externalizante	-0,486	-0,475	-0,483	-0,361	-0,313
	0,035*	0,041*	0,036*	0,129	0,321
Escalas Orientadas pelo DSM-5					
Problemas de Estresse	-0,222	-0,112	0,071	-0,072	-0,089
	0,362	0,647	0,772	0,771	0,784
Problemas de Depressão	-0,173	-0,202	0,108	-0,212	-0,192
	0,48	0,407	0,661	0,383	0,549
Problemas de Ansiedade	-0,252	-0,283	-0,207	-0,139	0,005
	0,299	0,24	0,397	0,571	0,989
Problemas de TEA	-0,318	-0,619	-0,583	-0,397	0,144
	0,185	0,005**	0,009**	0,093	0,656
Problemas de TDAH	-0,463	-0,289	-0,216	-0,256	-0,055
	0,046*	0,23	0,374	0,290	0,864
Problemas de TOD	-0,305	-0,323	-0,341	-0,351	-0,101
	0,205	0,177	0,153	0,140	0,756

Foi realizada análise de correlação por meio do teste de *Spearman* entre as variáveis da linguagem (aspectos pragmáticos e vocabulário expressivo), comportamentais (brincar e problemas de comportamento) e o trimestre gestacional em que ocorreu a exposição da criança ao vírus Zika. Não foi encontrada correlação estatisticamente significante.

Na análise exploratória dos dados apresentados nas Figuras 7 a 9, levando em consideração a idade cronológica da criança, o trimestre gestacional da infecção e as variáveis da linguagem e comportamento nota-se que as crianças que tiveram infecção no segundo, mas principalmente no terceiro trimestre gestacional tendem a apresentar melhores pontuações nas habilidades comunicativas (Figura 7), de compreensão verbal (Figura 8), no nível de desenvolvimento cognitivo - comportamento do brincar (Figura 9) e no vocabulário expressivo, inventário parental

(Figura 10) e nomeação (Figura 11).

Figura 7 – Pontuação nas habilidades comunicativas em relação à idade da criança e o trimestre gestacional que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika

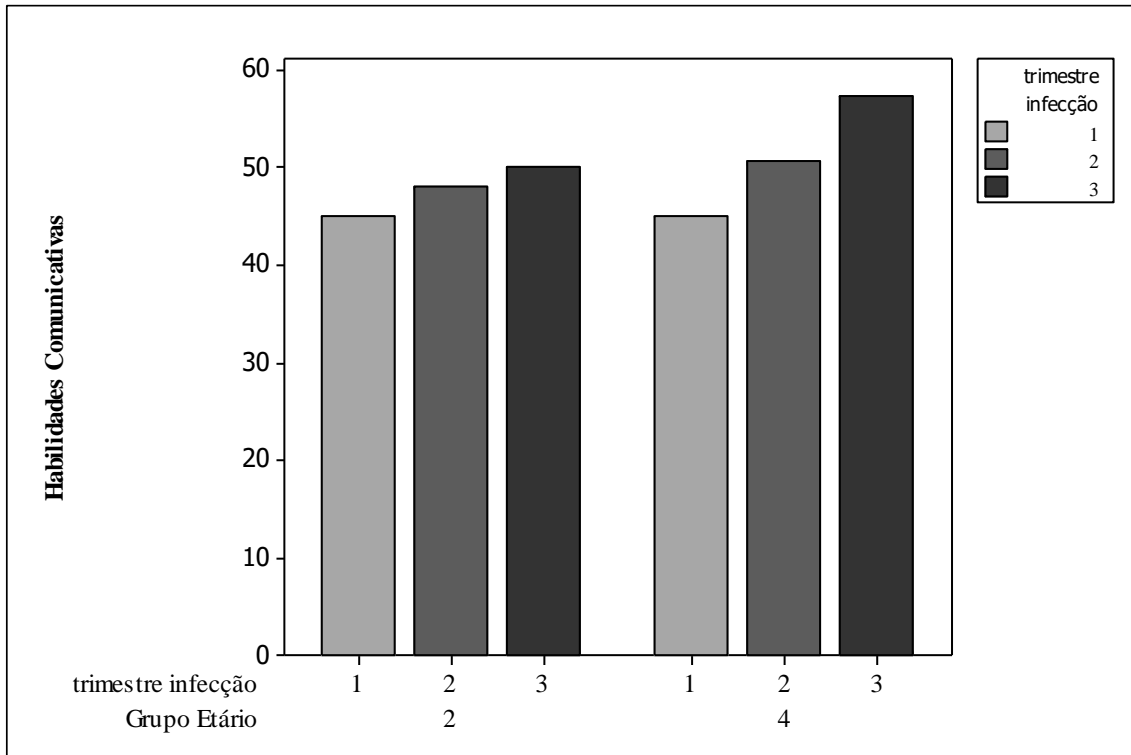


Figura 8. Pontuação do Nível de Compreensão Verbal em relação à idade da criança e o trimestre gestacional que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika

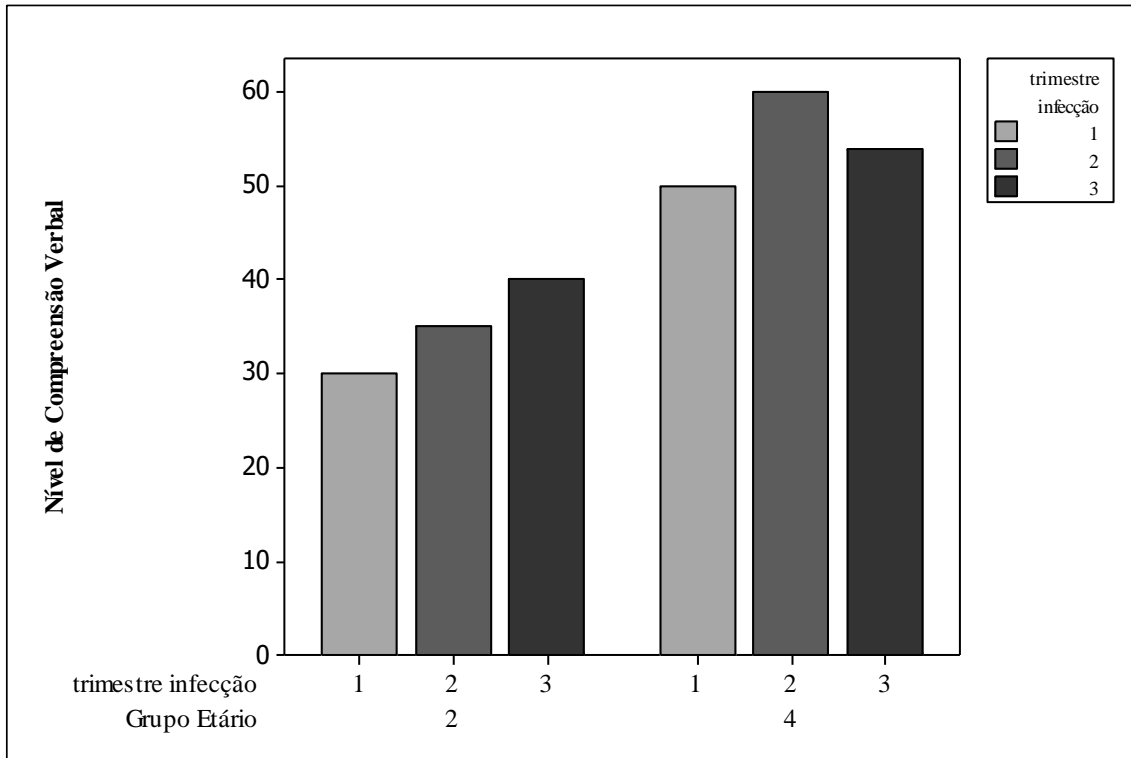


Figura 9. Pontuação do Nível de Desenvolvimento Cognitivo em relação à idade da criança e o trimestre gestacional que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika

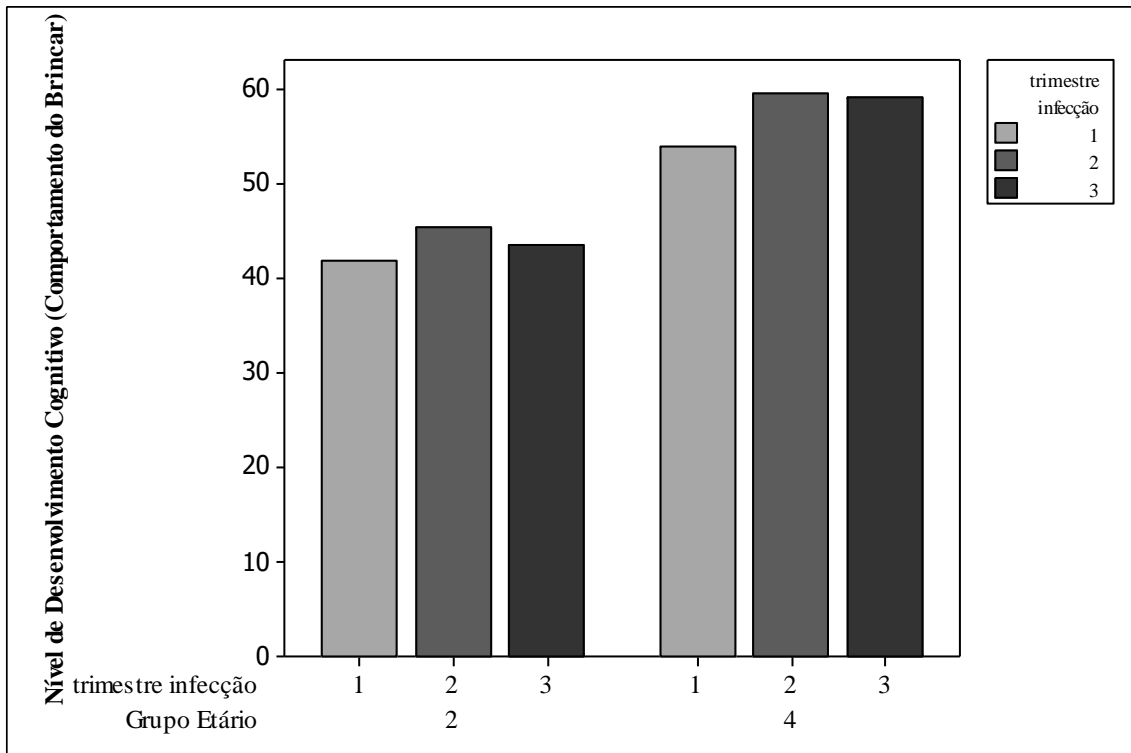


Figura 10 - Pontuação do Vocabulário Expressivo (Inventário LDS) em relação à idade da criança e o trimestre gestacional que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika.

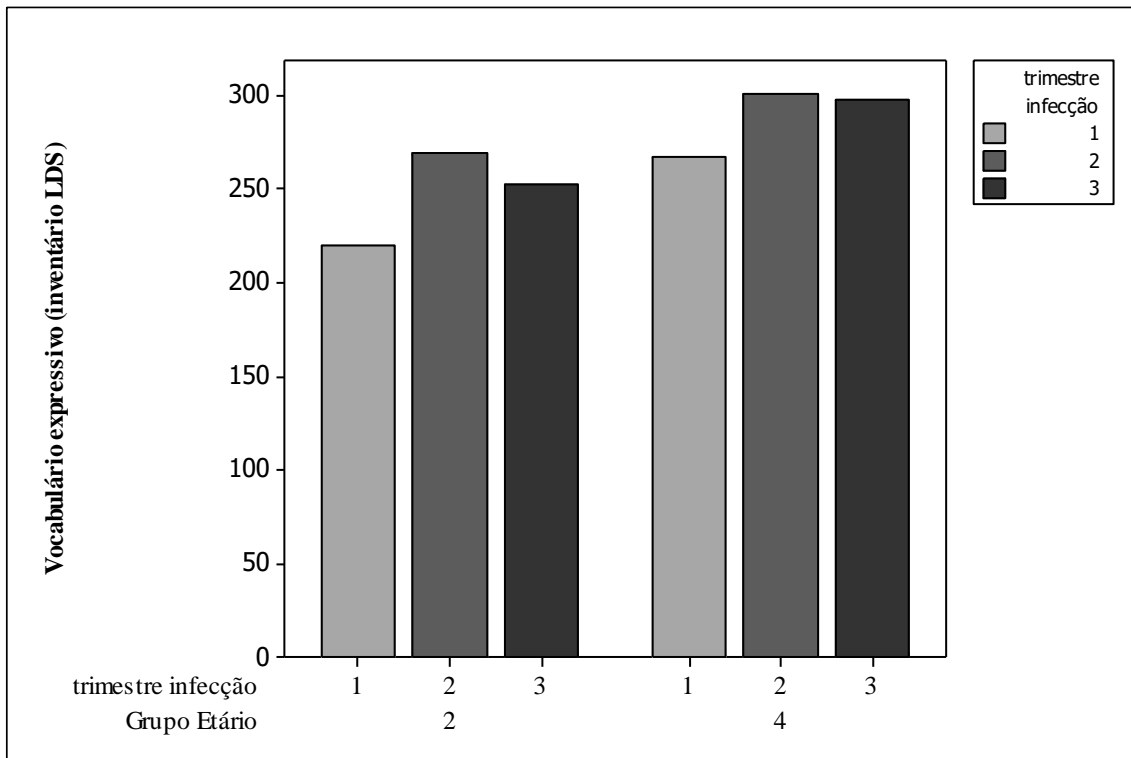
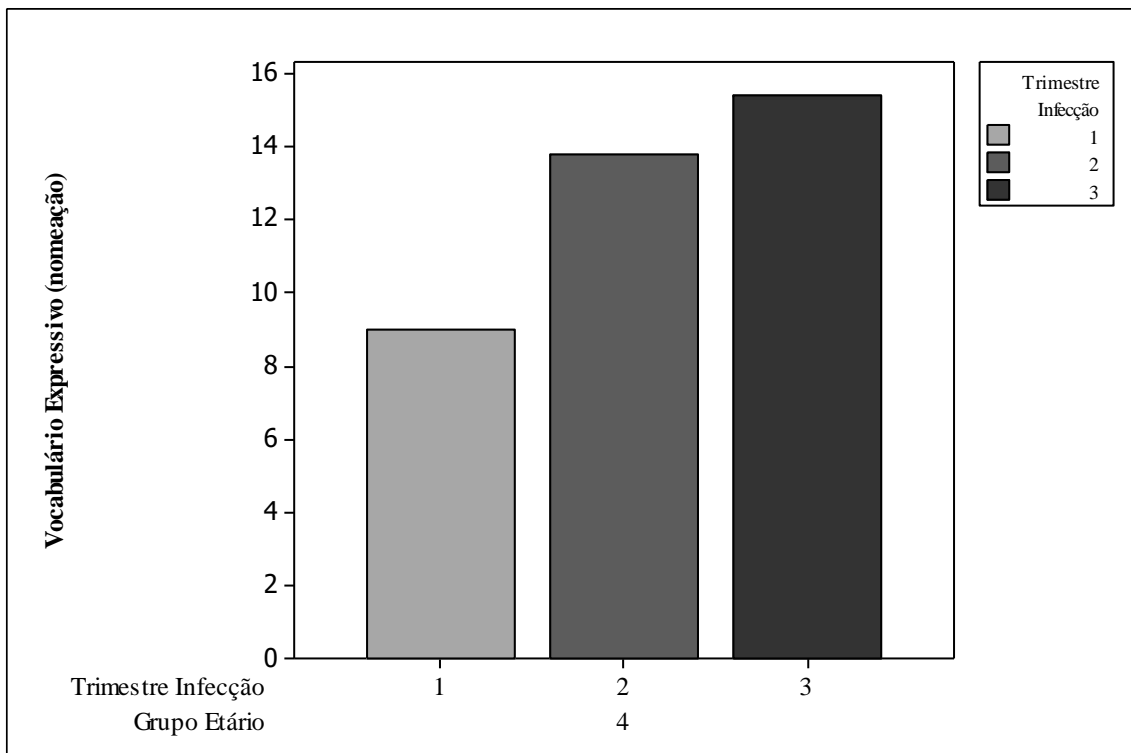


Figura 11- Pontuação do Vocabulário Expressivo (Nomeação) em relação à idade da criança e o trimestre gestacional que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika.

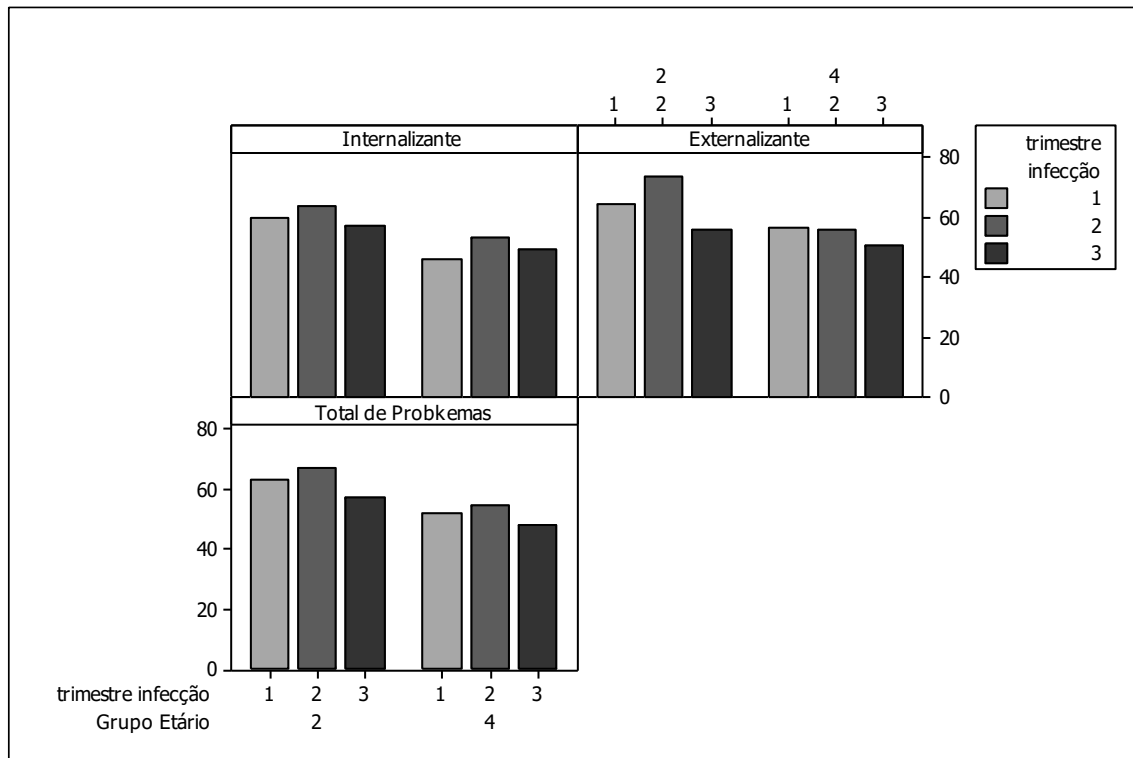


Quanto aos problemas comportamentais, pela distribuição dos dados em função da idade cronológica e trimestre da infecção materna pelo vírus Zika nota-se que em relação aos problemas Internalizantes, as mães das crianças de 2 anos apresentaram mais relatos de problemas as que foram expostas no segundo trimestre, em seguida as que foram expostas no primeiro trimestre e por fim as que foram expostas no último trimestre. Já as o grupo de crianças de 4 anos, verifica-se que o grupo que apresenta relato de maiores problemas são as crianças expostas no segundo semestre, posteriormente as expostas no último semestre e as que apresentaram menor número de problemas Internalizantes foram as expostas no primeiro semestre.

Em relação aos Problemas Externalizantes, verificou-se que as crianças de 2 anos, expostas no segundo semestre obtiveram maior número de problemas, seguindo das expostas no primeiro semestre e por fim as expostas no terceiro trimestre. No grupo de crianças de 4 anos, verificou-se que as crianças expostas no primeiro semestre tiveram maiores problemas externalizantes, em seguida as exposta no segundo trimestre e por fim as expostas no terceiro trimestre.

Na figura 12 de modo geral, observamos que as crianças do grupo de 2 anos tiveram um Escore-T no CBCL aumentado tanto para os problemas internalizantes para o externalizante e para o total de problemas. Em relação ao trimestre da infecção, observa-se um discreto rebaixamento do escore em relação ao primeiro e ao segundo trimestre nas três escalas individuais (Internalizante, Externalizante e Total de Problemas). Nota-se que as crianças expostas no segundo trimestre tiveram escore superior nas três escalas individuais em ambas as faixas etárias (2 e 4 anos), exceto na escala Externalizante para o grupo de 4 anos, onde o escore foi semelhante ao das crianças expostas no terceiro trimestre.

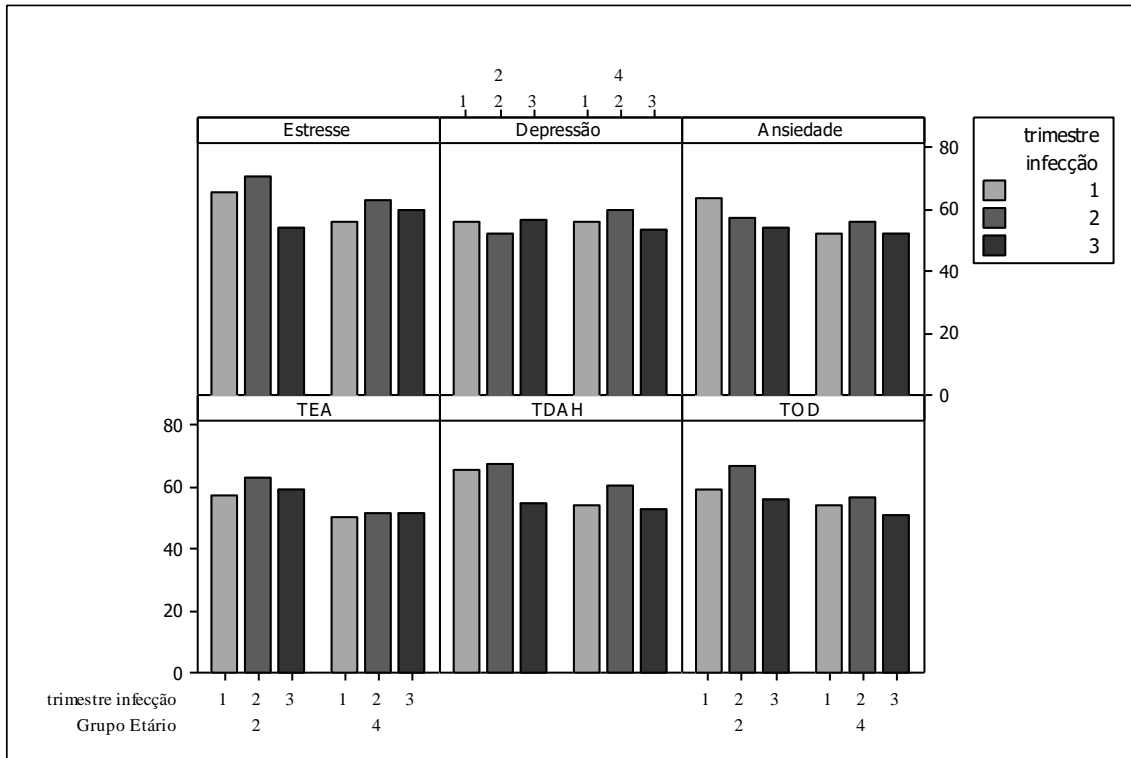
Figura 12. Escore-T nas escalas individuais do CBCL em função da idade cronológica e do trimestre gestacional em que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika



A figura 13 mostra a distribuição dos Escores-T do CBCL nas escalas orientadas pelo DSM-5 em relação à idade cronológica das crianças e trimestre gestacional de exposição ao vírus Zika. Nesta figura foi possível observar que das 6 escalas orientadas pelo DSM-5 (estresse, depressão, ansiedade, TEA, TDAH e TOD) na escala de problemas de TEA as crianças de 4 anos expostas no terceiro trimestre de gestação apresentaram escore semelhante ao crianças expostas no primeiro e segundo trimestre.

Nas demais escalas, as crianças expostas no terceiro trimestre tendem a ter um rebaixamento no escore-t em relação aos dois primeiros trimestres gestacionais. Nota-se também que as crianças da faixa etária de 2 anos, principalmente expostas no primeiro e segundo trimestre de gestação apresentaram score superiores as crianças da faixa etária de 4 anos, exceto na escala de depressão

Figura 13 – Escore-T nas escalas orientadas pelo DSM-5 em função da idade cronológica e do trimestre gestacional em que ocorreu a infecção materna pelo vírus Zika.



6. DISCUSSÃO

O presente estudo investigou aspectos da linguagem e do comportamento numa coorte de crianças sem microcefalia, cujas mães foram infectadas pelo vírus Zika (ZIKV) no período gestacional. Essas crianças são provenientes de uma região do interior de São Paulo, Ribeirão Preto, que foi uma das cidades com maior número de grávidas com infecção confirmada pelo vírus ZIKA, conforme mostrou o estudo epidemiológico realizado por Martins et al. (2019).

Conforme apresentado, neste estudo assumiu-se que a exposição intraútero à infecção pelo vírus Zika seria um fator de risco para o desenvolvimento da criança. As diferenças observadas nas habilidades pragmáticas, mais especificamente nas funções comunicativas (informativa e narrativa), no meio de comunicação verbal, no nível de contextualização da linguagem, bem como na compreensão verbal e nas habilidades semânticas investigadas pelo vocabulário expressivo sugerem que um dos efeitos da exposição à infecção pelo vírus Zika pode ser a capacidade da criança desenvolver algumas habilidades da linguagem, confirmando a hipótese deste estudo.

Especificamente sobre o aspecto da linguagem não temos como realizar uma comparação mais direta com dados da literatura, uma vez que estudos nesta direção ainda não foram realizados com crianças não microcefálicas e expostas à infecção materna pelo vírus Zika. No entanto, nossos dados corroboram a presença de diferenças no desenvolvimento da linguagem, conforme apontado em estudos realizados com a Escala Bayley (FAIÇAL et al., 2019; PEÇANHA et al., 2020; CRANSTON et al., 2020; ABTIBOL-BERNARDINO et al., 2020 e MARBÁN-CASTRO, 2021; KEY et al., 2021).

As habilidades pragmáticas estão na dimensão da linguagem oral que se refere ao uso intencional da linguagem em contextos de comunicação (ACOSTA et al., 2003). Para registro e sistematização das observações a partir da interação lúdica e dialógica foi utilizado neste estudo o Protocolo de Observação Comportamental (PROC). Segundo Hage, Pereira e Zorzi (2012) o PROC permite verificar dentre os aspectos do desenvolvimento comunicativo da criança, as habilidades mais especificamente relacionadas com os aspectos da pragmática da linguagem e da compreensão verbal em contexto discursivo e aspectos da ação simbólica da criança.

Conforme apresentado nos resultados deste estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nas habilidades dialógicas ou conversacionais, o que indica que as crianças do grupo ZIKV apresentaram desempenho semelhante aos seus pares quanto à intenção comunicativa, iniciação da conversa/interação, resposta ao interlocutor e participação da atividade

dialógica. No entanto, as crianças expostas à infecção pelo vírus Zika na gestação apresentaram menor pontuação nos itens de habilidades comunicativas total do PROC, sendo tal desempenho justificado pelo uso pouco frequente das funções comunicativas informativa e narrativa, que seriam esperadas principalmente para as crianças da faixa etária de 4 anos.

Para essas duas funções comunicativas, informativa e narrativa, há a necessidade do uso da linguagem por meio de frases de modo que o uso da palavra de forma isolada não é capaz de sustentar interações comunicativas mais complexas, havendo a necessidade da criança tanto dominar os aspectos estruturais da linguagem (sintaxe e fonologia), quanto de conteúdo (semântica) e uso (pragmática). E a partir dos 2-3 anos de idade a conversação assume o principal meio de intercâmbio comunicativo, requerendo o domínio de certas regras específicas como a organização formal dos turnos, a capacidade para manter o tema e a capacidade para adotar o ponto de vista do outro (habilidades dêiticas).

Outro aspecto que contribuiu para o desempenho inferior das crianças do grupo ZIKV nas habilidades comunicativa foi o uso do meio de comunicação verbal. No PROC os dois últimos níveis (mais complexos) de pontuação diferem pela capacidade de relatar experiências não imediatas, o que foi menos observado no grupo das crianças ZIKV de 4 anos, o que já seria esperado.

Em relação ao nível de contextualização, a maioria das crianças do grupo ZIKV apresentaram contextualização da linguagem, que descreve ação realizada e faz referência ao passado e/ou futuro no contexto imediato, já o grupo Comparativo apresentou o nível mais complexo de contextualização, que se refere a linguagem além do contexto imediato.

Conforme apresentado nos resultados, na parte destinada à compreensão verbal, as crianças do grupo ZIKV apresentaram pontuação inferior aos seus pares. Tais diferenças ocorreram principalmente em função dos dois últimos níveis de pontuação que leva em consideração para esta análise a compreensão de ordens, solicitações ou comentários frente ao contexto comunicativo (imediato ou não ligado ao contexto imediato) e que no caso das crianças do grupo ZIKV foram observadas respostas à linguagem predominantemente frente ações ou comentários ligados ao contexto imediato.

A compreensão da linguagem depende dos aspectos linguísticos (sintaxe, semântica, fonologia), mas também da interação destes fatores como os fatores contextuais, de modo que o indivíduo consiga não somente responder ao uso da linguagem no contexto imediato do aqui e

agora, como também ser capaz de utilizar contextos não imediatos que estão ligados à informações futuras ou do seu conhecimento de mundo (RYDER; LEINONEN 2014), o que mostrou ser mais difícil para algumas crianças do grupo ZIKV alcançarem.

Tais dificuldades podem impactar no domínio de regras estruturais e de organização em níveis mais complexos do uso da linguagem no contexto social. As habilidades conversacionais e de narrativa estão dentre esses níveis mais complexos e que refletem parte da competência pragmática no período de desenvolvimento da linguagem (PEARSON; de VILLIERS, 2006), embora neste estudo a narrativa foi analisada enquanto função comunicativa não sendo realizada uma análise específica das habilidades de produção e compreensão.

Quanto às ações e jogos simbólicas informados pelo comportamento do brincar durante a interação lúdica foi possível observar que as crianças do grupo ZIKV apresentaram desempenho semelhante aos seus pares na maioria dos itens que informam sobre o desenvolvimento cognitivo no PROC. No entanto, especificamente o comportamento observado para a organização dos brinquedos foi o que diferenciou as crianças do grupo ZIKV apresentaram mais dificuldade para organização do conjunto de brinquedos em suas categorias e classes, tanto nas crianças com 2 quanto de 4 anos. Este achado pode explicar a presença de mais crianças do grupo ZIKV no período de transição sensorio-motor e representativo frente ao maior número de crianças do grupo Comparativo no período representativo.

As ações e jogos simbólicos assumem papel fundamental no desenvolvimento da criança a partir dos 2-3 anos de idade uma vez que o jogo e o autocontrole e monitoramento tornam-se mutuamente interdependentes. O comportamento do brincar para cumprir seu papel na interação exige da criança inibir seus impulsos, assumir voluntariamente o controle e direcionamento do foco da atenção, predizer ações simbólicas do outro e antecipar consequências, como o término da brincadeira caso o seu comportamento não atinja adequadamente a expectativa do seu interlocutor. Portanto, brincar requer um conjunto de funções executivas (FOLEY, 2017).

A dificuldade apresentada por algumas crianças do grupo ZIKV para a organização dos brinquedos pode ser um indicador de prejuízos futuros de funções executivas e prejuízos em níveis representacionais mais complexos, o que deverá ser avaliador ao longo dos anos dessas crianças. Principalmente se considerarmos que a pontuação na organização do brincado foi inversamente proporcional a pontuação total nas escalas individuais de problemas comportamentais do CBCL e na escala orientada pelo DSM-5 para problemas de TEA.

A associação entre problemas de comportamento, prejuízos na comunicação social e funcionamento executivo tem sido descrita em estudos com crianças diagnosticadas com Transtorno do Neurodesenvolvimento, não exclusivamente como parte do espectro do autismo (ANDRÉS-ROQUETA et al., 2021).

Analisando o desempenho no vocabulário expressivo em tarefa de nomeação pelo TIN verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ZIKV e Comparativo. No entanto, na análise descritiva do desempenho, observou-se que apenas uma criança do grupo ZIKV apresentou classificação baixa. Também foi observado pelo inventário parental que as mães das crianças do grupo ZIKV informaram um menor número de palavras que são utilizadas pelos seus filhos. Este dado sugere que apesar do desempenho da maioria das crianças do grupo ZIKV ser considerado adequado segundo os valores normativos do teste, o desenvolvimento lexical de crianças com história de infecção materna pelo vírus Zika pode sinalizar a necessidade de atenção e acompanhamento evolutivo para os níveis mais complexos de linguagem, como nas habilidades narrativas e de aprendizagem.

Crianças que têm maior domínio de representações semânticas conseguem acessar mais rapidamente o significado das palavras, o que influencia na sua competência comunicativa (GÂNDARA; BEFI-LOPES, 2010). Também, o maior domínio do vocabulário expressivo, influencia no número de palavras utilizadas numa sentença, de modo que crianças com melhor vocabulário poderão estruturar frases mais extensas e complexas (BEFI-LOPES; NUÑES; CÁCERES, 2013; NORO; MOTA, 2019).

Os resultados permitiram identificar que em ambos os grupos avaliados, ZIKV e Comparativo, os tipos de problemas comportamentais mais frequentemente reportados pelos pais foram os mesmos: problemas de agressividade, seguido pelos problemas de atenção nas escalas individuais, TDAH e TOD nas escalas orientadas pelo DSM-5, o que justifica o fato de haver predomínio de problemas externalizantes.,

Na análise dos dados pelo escore T que leva em consideração dados da base multicultural para classificar o indivíduo em “normal”, “limítrofe” e “clínico” verificou-se que o grupo ZIKV apresentou maior número de indivíduos nas classificações limítrofe e clínica. Apenas as escalas “Retraimento” e “TEA” tiveram todos com classificação “normal”. Já no grupo Comparativo, apenas as escalas “Problemas de Atenção” e “Estresse” tiveram classificação limítrofe, sendo as demais escalas todas com classificação “normal”.

Especificamente sobre os problemas relacionados com o Transtorno do Espectro do Autismo, obtido a partir da escala orientada pelo DSM-5 no CBCL-1.5-5 neste estudo, pode-se dizer que estes não foram problemas frequentemente citados pelos pais, o que não exclui a necessidade de investigação mais aprofundada por meio de escalas específicas para esta finalidade e de observação direta da criança.

Um aspecto a ser considerado em conjunto com os achados da linguagem, mais especificamente dos aspectos pragmáticos são as correlações encontradas neste estudo para os problemas comportamentais. Conforme apresentado, as mães das crianças do grupo ZIKV apresentaram mais problemas comportamentais, do que as mães das crianças do grupo Comparativo. Este dado foi observado principalmente nas escalas individuais de problemas de atenção e agressividade, e nas escalas orientadas pelo DSM-5 de estresse, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e Transtorno Opositivo Desafiador.

Principalmente as escalas TDAH e TEA foram as que apresentaram correlação estatisticamente significativa com aspectos da pragmática (habilidades comunicativas, compreensão verbal). Embora haja especificidades nas suas manifestações, prejuízos nas habilidades pragmáticas têm sido frequentemente descritos em estudos com indivíduos diagnosticados com TDAH e/ou com TEA (ANDRÉS-ROQUETA et al., 2021).

Quanto aos problemas comportamentais percebidos pelas mães, verificou-se que a frequência foi significativamente superior à do grupo Comparativo, confirmando também a hipótese do estudo que crianças expostas à infecção materna pelo vírus Zika apresentam mais problemas comportamentais do que as crianças com trajetória neurodesenvolvimental típica e não expostas ao vírus. Dentre os estudos que foram realizados até o momento com crianças não microcefálicas e que foram expostas à infecção pelo vírus Zika na gestação, não foram encontrados dados sobre as características comportamentais dessas crianças para que pudesse ser realizada uma discussão, exceto a menção de que entre algumas coortes investigadas foram identificados dois casos com Transtorno do Espectro do Autismo (ABTIBOL-BERNARDINO et al., 2020), mas que também apresentava outras infecções virais maternas além da infecção pelo vírus Zika.

Também foi proposto neste estudo explorar possíveis correlações entre aspectos da linguagem e do comportamento com o período gestacional em que ocorreu a infecção pelo vírus Zika.

Conforme apresentado, os resultados sugerem que as pontuações nos aspectos pragmáticos da linguagem (habilidades comunicativas e nível de compreensão verbal) e no nível de desenvolvimento cognitivo (ações e jogos simbólicos) bem como no vocabulário expressivo tendem a ser inferiores para crianças expostas no primeiro trimestre da gestação. Observando a distribuição dos escores-T do CBCL nas escalas individuais (Internalizante, Externalizante e Total de Problemas) e orientadas pelo DSM-5 (Estresse, Depressão, Ansiedade, TEA, TDAH e TOD) também verifica-se uma tendência ao aumento do escore-T para as crianças expostas nos dois primeiros trimestres gestacionais. No entanto, estes resultados devem ser analisados com cautela, uma vez que o tamanho amostral não permitiu uma análise robusta dos dados.

Os resultados apresentados nesta pesquisa permitiram identificar que as crianças com exposição intraútero à infecção pelo vírus Zika apresentaram características de linguagem e comportamentais que sugerem um padrão neurodesenvolvimental diferente do apresentado pelos seus pares de mesma idade, sexo e que não foram expostos à infecção pelo ZIKA vírus.

Por ser uma condição relativamente nova no cenário científico mundial, não se sabe ao certo qual definição do fenótipo da Síndrome Congênita do Vírus Zika ainda está sendo construída pela comunidade científica, na medida que os estudos avançam com esta população (Teixeira et al., 2020), o que incluiu a iniciativa deste estudo, voltada para a investigação de crianças consideradas assintomáticas, segundo parâmetros físicos e neuroanatômicos.

Uma característica dos estudos conduzidos até o momento com crianças não microcefálicas e que foram expostas intraútero à infecção pelo vírus Zika é que há uma grande variabilidade nos critérios de inclusão adotados, incluindo desde casos expostos a outras infecções (Toxoplasmose e HIV) à casos com perda auditiva genética, alterações cerebrais estruturais (Abtibol-Bernardino et al., 2020) e prematuridade (Cranston et al., 2020). Considerando que outras infecções virais maternas são fatores reconhecidos como de risco para o desenvolvimento (VIANNA et al., 2018), assim como a prematuridade (WALLOIS; ROUTIER; BOUREL-PONCHEL, 2020) procuramos excluir essas variáveis para explorar de forma mais direta os possíveis efeitos da infecção viral causada pelo vírus Zika sobre o desenvolvimento cerebral intraútero.

Apesar dos resultados apresentados neste estudo serem provenientes de uma amostra pequena é possível considerar que tais resultados podem contribuir para a discussão dos efeitos da infecção materna pelo vírus Zika na criança, indicando que é possível que esses efeitos se

apresentem como um espectro de manifestações, onde a Síndrome Congênita do Zika Vírus representaria o quadro mais grave do espectro.

Nesta direção, a comparação entre trajetórias neurodesenvolvimentais típicas com a neuropatogênese da infecção pelo ZIKV é de fundamental importância tanto para a identificação das células-alvos do vírus, nas suas diferentes fases de desenvolvimento, bem como para o entendimento dos possíveis danos estruturais e funcionais a longo prazo da infecção. É importante que o acompanhamento dessas crianças seja realizado nos anos pré-escolares e escolares, quando as demandas de linguagem e aprendizagem aumentam e poderá haver dificuldades nas aquisições e domínios mais complexos, cognitivos e de linguagem.

Dentre as limitações do estudo podemos citar o número e a variação de participantes nos procedimentos aplicados. Uma das dificuldades na adesão ao estudo foi o fato de que muitos pais não tinham queixa sobre o desenvolvimento de linguagem dos seus filhos. O outro fator foi o contexto pandêmico que se iniciou no Brasil em março de 2020, prejudicando a realização da coleta de dados. E por fim, um importante aspecto que não foi investigado neste estudo foi o desempenho intelectual das crianças que participaram do estudo.

Outra limitação, foi que a pesquisa foi realizada durante a pandemia (COVID-19), onde as preocupações foram voltadas a sintomas dado pelo Corona vírus, muitas famílias por não haver dificuldades que não afetavam a qualidade de vida, não julgaram como prioridade as questões avaliadas no momento em que estamos passando. Vale ressaltar também que as crianças estudadas estão iniciando fase de alfabetização, nesta fase é onde os responsáveis mais observam algumas dificuldades já existentes nas crianças.

Ainda uma consideração a ser posta para reflexão diz respeito aos possíveis impactos desenvolvimentais que crianças expostas e não expostas à infecção pelo vírus Zika estão sofrendo neste momento de pandemia pela COVID-19.

Sabe-se que a prevenção, conscientização da população e as políticas públicas é fundamental para o controle da pandemia pelo vírus Zika que ocorreu em 2015/2016 (EICKMANN et al., 2016; FRANÇA et al., 2018; MARTINS et al., 2019). Conforme boletim epidemiológico emitido pelo Ministério da Saúde, referentes às semanas epidemiológicas 1 a 38 de 2020 ainda há notificações de grávidas com confirmação pela infecção do vírus Zika, o que reforça a necessidade de manter os esforços no controle e prevenção do principal vetor.

7. CONCLUSÃO

As crianças sem microcefalia com exposição confirmada ao vírus Zika (ZIKV) na gestação apresentaram desempenho inferior nos aspectos pragmáticos da linguagem, bem como no vocabulário expressivo. O desenvolvimento de funções comunicativas (informativa e narrativa), a compreensão verbal frente a contextos comunicativos não imediatos e a capacidade para organização de brinquedos foram os aspectos que mais contribuíram para as diferenças observadas entre crianças expostas ao vírus Zika e não crianças não expostas.

Quanto aos aspectos comportamentais investigados por meio de inventário parental preenchido pelas mães das crianças, o estudo mostrou que as mães das crianças do grupo ZIKV relataram mais problemas comportamentais quando comparadas às mães das crianças não expostas ao vírus e com histórico neurodesenvolvimental típico. Dentre os problemas mais frequentemente relatados pelas mães estão os problemas que se enquadram nos critérios clínicos do DSM-5 para estresse, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e Transtorno Opositivo Desafiador.

Os resultados obtidos indicaram possíveis efeitos da exposição intraútero ao vírus Zika sobre o desenvolvimento da linguagem e segundo, a família, sobre o comportamento das crianças neste estudo. Estudos adicionais e com amostra ampliada ainda são necessários para confirmar se as manifestações observadas constituem parte de um espectro de manifestações causadas pelo vírus Zika.

É necessário também realizar estudos longitudinais com essas crianças expostas ao vírus Zika, considerando inclusive que essas mesmas crianças, assim como os seus pares, estão sob efeito de um segundo fator adverso para o neurodesenvolvimento que é o isolamento social durante a pandemia pelo COVID-19.

REFERÊNCIAS

ABTIBOL-BERNARDINO, M.R.; DE ALMEIDA, L.P.; DE OLIVEIRA, G.A.; DE ALMEIDA, T.F.; RODRIGUES, G.; OTANI, R.H.; CHAVES, B.C.S.; DE SOUZA, C.R.; DE ANDRADE, A.; DE FATIMA, E.R.; FERNANDES, S.S.; CASTILHO, M.C.; BENZECRY, S.C.; BÔTTO-MENEZES, C.; MARTINEZ-ESPINOSA, F.E.; ALECRIM, M.C. Neurological Findings in Children without Congenital Microcephaly Exposed to Zika Virus in Utero: A Case Series Study. **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1335, 2020.

ACHENBACH, T.M., RESCORLA, L.A. The Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA) for ages 1.5 to 18 years. In: *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment* (Maruish MR, ed). **Mahwah, NJ:Lawrence Erlbaum Associates**, p.179–213, 2000.

BEFI-LOPES, D.M.; NUÑES, C.O.; CÁCERES, A.M.; Correlação entre vocabulário expressivo e extensão média do enunciado em crianças com alteração específica de linguagem. **Revista CEFAC**, v. 15, n. 1, p. 51-57, 2013.

BICAS, R.C.S. Potencial cortical auditivo de crianças com síndrome congênita do zika vírus. 25-Abr-2017. <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/25094> **Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências**, da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Campus de Marília.

BISHOP, D.V.M. *Uncommon Understanding (Classic Edition): Development and disorders of language comprehension in children*. **Psychology Press**, 2014.

BRASIL, C. D. C. Critério de classificação econômica Brasil. **Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)**, 2018.

BRUNONI, D.; BLASCOVI-ASSIS, S. M.; OSÓRIO, A.A.C.; SEABRA, A.G.; AMATO, C.A.D.L.H.; TEIXEIRA, M.C.T.V.; CARREIRO, L.R.R. Microcephaly and other Zika virus related events: the impact on children, families and health teams. **Ciencia & saude coletiva**, v. 21, n. 10, p. 3297-3302, 2016.

CARVALHO, I.F.; ALENCAR, P.N.B.; CARVALHO, A.M.D.; SILVA, P.G.B.; CARVALHO, E.D.D.F.; ARAÚJO, L.S.; CAVALCANTE, M.P.M.; SOUSA, F.B. Clinical and x-ray oral evaluation in patients with congenital Zika Virus. **Journal of Applied Oral Science**, v. 27, 2019.

CARVALHO, A.; BRITES, C.; MOCHIDA, G.; VENTURA, P.; FERNANDES, A.; LAGE, M. L.; TAGUCHI, T.; BRANDI, I.; SILVA, A., FRANCESCHI, G.; LUCENA, P.; LUCENA, R. Clinical and neurodevelopmental features in children with cerebral palsy and probable congenital Zika. **Brain & development**, v. 41, n. 7, p. 587–594, 2019.

COUTINHO, C.M.; NEGRINI S.F.B.M.; ARAUJO, D.C.A.; TEIXEIRA, S.R.; AMARAL, F.R.; MORO, M.C.R.; FERNANDES, J.D.C.P.; DA MOTTA, M.S.F.; NEGRINI, B.V.M.; CALDAS, C.A.C.T.; ANASTASIO, A.R.T.; FURTADO, J.M.; BARBARO, A.A.T.; YAMAMOTO, A.Y. DUARTE, G.; MUSSI-PINHATA M.M. Early maternal Zika infection predicts severe neonatal

neurological damage: results from the prospective Natural History of Zika Virus Infection in Gestation cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 128, n. 2, p. 317-326, 2021.

CRANSTON, J.S.; TIENE, S.F.; NIELSEN-SAINES, K.; VASCONCELOS; PONE, M.V.; SHEILA PONE, S.; ANDREA ZIN, A.; SALLES, T.S.; JÚNIOR, J.P.P MD.; OROFINO, D.; BRASIL, P.; KERIN, T.; ADACHI, K.; SOARES, F.M.; ABRANCHES, A.D.; COSTA, A.C.C.; MOREIRA, M.E.L. Association between antenatal exposure to Zika virus and anatomical and neurodevelopmental abnormalities in children. **JAMA network open**, v. 3, n. 7, p. e209303-e209303, 2020.

COSTA, P.R.L.A.; ARAGÃO, F.B.A.; SERRA, J.N.; ANDRADE, M.S.; REIS, A.D.; NASCIMENTO, M.D.S.B. Qualidade de vida de mães de crianças com Síndrome Congênita afetadas pelo Zika vírus. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 39, e2019231, 2021.

DE FRANÇA, G.V.A.; PEDI, V.D.; GARCIA, M.H.O.; CARMO, G.M.I.; LEAL, M.B.; GARCIA, L.P. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: Descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015–2016. **Epidemiologia e Serviços da Saúde**, v. 27, p. e2017473, 2018.

DE OLIVEIRA C.S., DA COSTA VASCONCELOS P.F., Microcephaly and Zika virus. **Journal of Pediatric (Rio J)**. v. 92, n. 2, p.103-105, 2016.

SEABRA, A. G.; TREVISAN, B. T.; CAPOVILLA, F. C. Evidências de validade e fidedignidade do teste infantil de nomeação. Em A. G. Seabra & N. M. Dias (Eds.), **Avaliação neuropsicológica Cognitiva: Linguagem Oral**, volume 2 (pp. 43-50). São Paulo: Memnon., 2012).

EMERICH, D.R.; DA ROCHA, M.M.; SILVARES, E.F.M. Diferenças quanto ao gênero entre escolares brasileiros avaliados pelo inventário de comportamentos para crianças e adolescentes (CBCL/6-18). **Psico**, v. 43, n. 3, 2012.

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. Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. **BMJ paediatrics open**, v. 3, n. 1, 2019.

FONTELES, C.S.R.; RIBEIRO, M.E.; SALES, M.A.S.; FERREIRA, R.P.L.; SALES, G.A.; MONTEIRO, A.J.; SANTOS, A.L.P.; GIACHETI, C.M.; CAVALCANTE, S.K.; RIBEIRO, T.R. Lingual frenulum phenotypes in Brazilian infants with congenital Zika syndrome. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 55, n. 10, p. 1391-1398, 2018.

GÂNDARA, J.P.; BEFI-LOPES, D.M. Tendências da aquisição lexical em crianças em desenvolvimento normal e crianças com alterações específicas no desenvolvimento da linguagem. **Revista da Sociedade brasileira de fonoaudiologia**, v. 15, n. 2, p. 297-304, 2010.

GARBIN, C.A.S.; TERUEL, G.P.; SALIBA, T.A.; MOIMAZ, S.A.S.; GARBIN, A.J.I. Conhecimento e atitude das gestantes de alto risco sobre a transmissibilidade do vírus zika. **Ciência saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 233-240, 2021.

GERZSON, L.R.; DE ALMEIDA, C.S.; DA SILVA, J.H.; FEITOSA, M.M.A.; DE OLIVEIRA, L.N.; SCHULER-FACCINI, L. Neurodesenvolvimento de crianças não microcefálicas, após 18 meses de vida, expostas no pré-natal ao vírus Zika. **Journal of Child Neurology**. v. 35, n. 4, p. 278-282, 2020.

HAJRA A.; BANDYOPADHYAY. D.; HEISE L.R.; BHADRA, R.; BALL, S.; HAJRA. S.K. Zika and pregnancy: A comprehensive review. **Special Issue**. 2016.

HENTGES, R.F.; DEVEREUX, C.; GRAHAM.; S.A.; MADIGAN, S. CHILD Language Difficulties and Internalizing and Externalizing Symptoms: A Meta-Analysis. **Child Development**, 2021.

Key, A. P., de Moura Negrini, S. F., Caldas, C. A. T., Teixeira, S. R., Anastasio, A. R., Cavalcante, J., ... & Hood, L. J. A prospective study of neurodevelopmental trends between 3-24 months in normocephalic infants with prenatal Zika virus exposure: Evidence of emerging communication delays in the NATZIG cohort. **Early Human Development**, 105470. 2021.

LEAL, M.C.; DER LINDEN, V.; BEZERRA, T.P; VALOIS, L.; BORGES, A.C.G.; ANTUNES, M.M.C.; BRANDT, K.G.; MOURA, C.X.; RODRIGUES, L.C.; XIMENES, C.R. Characteristics of dysphagia in infants with microcephaly caused by congenital Zika virus infection, Brazil, 2015. **Emerging infectious diseases**, v. 23, n. 8, p. 1253, 2017.

LIMA, G.P.; ROZENBAUM, D.; PIMENTEL, C.; FROTA, A.C.C.; VIVACQUA D.; MACHADO, E.S.; SZTAJNBOK, F.; ABREU, T.; SOARES R. A.; HOFER, C.B. Factors associated with the development of Congenital Zika Syndrome: a case-control study. **BMC Infect Dis**. v.19, n. 1, p. 277, 2019.

LIMA, D.L.P. Avaliação do desempenho funcional, do sono e descrição da rede de saúde utilizada por crianças com síndrome congênita do zika vírus. 25-Abr-2017. <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/25094>

MARTINS, R.S.; FRÓES, M.H.; SAAD, L.D.C.; JUNIOR, S.M.I.; PRADO, W.D.A.; FIGUEIREDO, E.M.; DE SOUZA, R.P., NOGUEIRA, J.S.; MAEDA, A.Y.; SATO, H.K., DE PAULA, R.C.; KATZ, G. The role of pregnant women with rash in the Zika virus sentinel surveillance. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 52, e20180351, 2019.

MARBÁN-CASTRO, E.; GONCÉ, A.; FUMADÓ, V.; MARTÍNEZ, M.J.; LÓPEZ, M.; GARCÍA-OTERO, L.; SALAZAR, L.; ESTEVE, C.; SALVIA, D.; FORTUNY, C.; EIXARCH, E., FUENTE-MORENO, M.; PINAZO, M.J.; OLIVEIRA, I.; RODRÍGUEZ-VALERO, N.; REQUENA-MPENDEZ, A.; CAMPRUBÍ, D.; SACO, A.; CASTILLO, P.; VÁZQUEZ, A.; DE ORY, F.; NAVERO-CASTILLEJOS, J.; CASELLAS, A.; GONZÁLES, R.; MUÑOZ, J.; GASCÓN, J.; ORDI, J.; MANÉNDEZ, C.; BARDADÍ, A. Zika virus infection in pregnant

travellers and impact on childhood neurodevelopment in the first two years of life: A prospective observational study. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 40, p. 101985, 2021.

MENDES, A.G.; CAMPOS, D.S.; SILVA, L.B.; MOREIRA, M.E.L.; ARRUDA, L.O. Enfrentando uma nova realidade a partir da síndrome congênita do vírus zika: a perspectiva das famílias. **Ciência saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 10, p. 3785-3794, 2020.

MOUSINHO, R.; SCHMID, E.; PEREIRA, J.; LYRA, L.; MENDES, L.; NÓBREGA, V. Aquisição e desenvolvimento da linguagem: dificuldades que podem surgir neste percurso. **Revista psicopedagogia.**, São Paulo , v. 25, n. 78, p. 297-306, 2008.

MOORE, A.C.; STAPLES, J.E.; DOBYNS, W.B. PESSOA, A.; VENTURA, C.V.; RIBEIRO, E.B.F; VENTURA, L.O.; NETO, N.N.; J. FERNANDO ARENA, F.J.; SONJA A. RASMUSSEN, S.A. Caracterizando o padrão de anomalias na síndrome congênita do zika para médicos pediátricos. **Revista JAMA Pediatrics**. 2017.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J.; (2016). Zika Virus. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 3, p. 487–524, 2016.

NIEMEYER, B.; MUNIZ B.; GASPARETTO E.L.; VENTURA, N.; MARCHIORI, E. Síndrome congênita pelo vírus Zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento? **Radiologia Brasileira**. v. 50, n. 5, p. 314–322, 2017.

NÓRO, L. A.; MOTA, H. B. Relação entre extensão média do enunciado e vocabulário em crianças com desenvolvimento típico de linguagem. **Revista CEFAC**, v. 21, n. 6, 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE (OPAS) E ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). 25 September 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-phe-zika-situation-report-bra.pdf>. Acesso em 25 de Fevereiro de 2021.

PATTERSON, P.H. Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. **Current opinion in neurobiology**, v. 12, n. 1, p. 115-118, 2002.

PEZATTI, E. G.; CAMACHO, R. G. Aspectos funcionais da ordem de constituintes. **DELTA: Documentação de Estudos em Lingüística Teórica e Aplicada**, v. 13, n. 2, p. 191-214, 1997.

PINATO, L.; RIBEIRO, E.M.; LEITE, R.F.; LOPES, T.F.; PESSOA, A.L.; GUISSONI CAMPOS, L.M.; GIACHETI, C.M. Sleep findings in Brazilian children with congenital Zika syndrome. **Sleep**, v. 41, n. 3, zsy009. 2018.

PRATES, L.P.C.S., MARTINS V. O. Speech and language disorders in childhood. **Revista Médica de Minas Gerais**; v. 21, (4 Supl 1), S54-S60. 2011.

RASMUSSEN, S.A.; JAMIESON, D.J.; HONEIN, M.A.; PETERSEN, L.R. Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. **The New England Journal of Medicine**, n. 374, p. 1981-1987, 2016.

SCHULER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E.M.; FEITOSA, I.M.; HOROVITZ, D.D.; CAVALCANTI, D.P.; PESSOA, A. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. n. 65, p. 59-62. 2016.

SIMÕES, R.; BUZZINI, R.; BERNARDO, W.; CARDOSO, F.; SALOMÃO, A.; CERRI, G. Update on Zika virus infection in pregnancy. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 106-107, 2016.

SMITH, S.E.; LI, J.; GARBETT, K.; MIRNICS, K.; PATTERSON, P.H. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 40, p. 10695-10702, 2007.

SOUZA, J.M.; VERISSIMO, M.L.Ó.R. Desenvolvimento infantil: análise de um novo conceito. **Revista Latino-Americana Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 23, n. 6, p. 1097-1104, 2015.

TANG, H.; HAMMACK, C.; OGDEN, S.C.; WEN, Z.; QIAN, X.; LI, Y.; YAO, B. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. **Cell Stem Cell**. v. 18, n. 5, p. 587-90, 2016.

TEIXEIRA, G.A.; AZEVÊDO, D.A.; CARVALHO, D.G.A.F.L.; DA SILVA, A.N.; ANA LUÍSA BRANDÃO DE CARVALHO LIRA, A.L.B.C.; ENDERS, B. C. Analysis of the concept of the Zika Virus congenital syndrome. **Revista • Ciênc. saúde coletiva**, v. 25, n. 2, p. 03, 2020.

VIANNA P.; GOMES, J.D.A.; BOQUETT, J.A.; FRAGA, L.R.; SCHUCH, J.B.; VIANNA, F.S.L.; SCHULER-FACCINI L. Zika Virus as a Possible Risk Factor for Autism Spectrum Disorder: Neuroimmunological Aspects. **Neuroimmunomodulation**. v. 2018 n.25, p. 5-6, 2018.

WALLOIS, F.; ROUTIER, L.; BOUREL-PONCHEL, E. Impact of prematurity on neurodevelopment. In: **Handbook of clinical neurology**. Elsevier, p. 341-375, 2020.

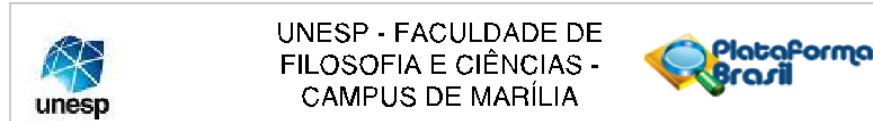
WEBER-STADLBAUER, U. Epigenetic and transgenerational mechanisms in infection-mediated neurodevelopmental disorders. **Translational Psychiatry**, v. 7, n. 5, p. e1113, 2017.

WHEELER, A.C.; VENTURA, C.V.; RIDENOUR, T.; TOTH, D.; NOBREGA, L.L.; DE SOUZA DANTAS, L.C.S.; VENTURA, L.O. Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil. **PloS one**, v. 13, n. 7, e0201495, 2018.

ZORZI JL, HAGE SRV. Protocolo de observação comportamental: avaliação de linguagem e aspectos cognitivos infantis. São José dos Campos: **Pulso Editora**, 2004.

ANEXOS

ANEXO 01



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Linguagem e funcionamento cerebral em trajetórias neurodesenvolvimentais típicas e desviantes: contribuições para o fenótipo Zika

Pesquisador: Natalia Freitas Rossi

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89565718.0.3003.5406

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.858.342

Apresentação do Projeto:

A presente pesquisa propõe investigar habilidades de linguagem e suas associações com padrões neurocognitivos, comportamentais e neurofuncionais de crianças exposta ao vírus Zika (ZIKV) durante a gestação e que não apresentam microcefalia. Será conduzido estudo observacional, transversal e longitudinal e prospectivo. Este estudo adotará o método de comparações múltiplas entre grupos, incluindo crianças com trajetória neurodesenvolvimental típica e crianças com transtorno do neurodesenvolvimento (síndrome de Williams e transtorno de linguagem). Participarão do estudo 120 crianças com idade entre 3 e 6 anos, de ambos os gêneros, as quais serão agrupadas em: Grupo ZIKV, 30 crianças com história positiva para exposição ao ZIKV e sem microcefalia, Grupo SW, 30 crianças com transtorno do neurodesenvolvimento com deficiência intelectual (síndrome de Williams), Grupo TL, 30 crianças com transtorno de linguagem e, por fim, Grupo DT, 30 crianças com desenvolvimento típico nos principais domínios do neurodesenvolvimento. Cada criança será avaliada em dois momentos. O momento 1, na entrada do estudo e o momento 2 com um intervalo de um ano após a primeira avaliação. Serão utilizados os seguintes procedimentos: SON-R 2.5-7 anos para avaliar habilidades cognitivas gerais, Child Behavior Checklist (CBCL) como inventário comportamental e Preschool Language Assessment, Second Version (PLAI-2) para avaliar habilidades receptivas e expressivas de linguagem. Como medida do funcionamento cerebral será utilizado paradigma "Word-Picture Matching" (correspondência palavra-figura) com o uso da técnica de tomografia ótica "Near-Infrared

Endereço: Av. Hygino Muzzi Filho, 737

Bairro: Campus Universitário

UF: SP

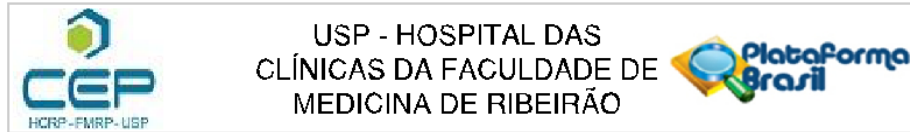
Município: MARÍLIA

Telefone: (14)3402-1346

CEP: 17.325-900

E-mail: cep.marilia@unesp.br

ANEXO 02



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Linguagem e funcionamento cerebral em trajetórias neurodesenvolvimentais típicas e desviantes: contribuições para o fenótipo Zika

Pesquisador: Natalia Freitas Rossi

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 89565718.0.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.189.932

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Emenda ao projeto de pesquisa conforme carta datada de 22 de Fevereiro de 2019.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

A presente pesquisa propõe investigar habilidades de linguagem e suas associações com padrões neurocognitivos, comportamentais e neurofuncionais de crianças expostas ao vírus Zika durante a gestação e que não apresentam microcefalia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não modificado com a emenda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da emenda:

O estudo propõe investigar habilidades de linguagem e suas associações com padrões neurocognitivos, comportamentais e neurofuncionais de crianças expostas ao vírus Zika durante a gestação e que não apresentam microcefalia. Os objetivos específicos do estudo são: (1) descrever as manifestações de linguagem e possíveis associações com características cognitivas e comportamentais das crianças expostas ao ZIKV sem microcefalia, comparativamente às crianças não expostas ao ZIKV e que apresentam trajetória neurodesenvolvimental típica para a idade, (2) comparar as manifestações de linguagem e possíveis associações com características cognitivas e

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br