



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Câmpus de Marília

Nathani Cristina da Silva

**Desenvolvimento de linguagem e sono em crianças com a Síndrome Congênita do Zika
Vírus**

Marília
2024

Nathani Cristina da Silva

**Desenvolvimento de linguagem e sono em crianças com a Síndrome
Congênita do Zika Vírus**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Fonoaudiologia pela Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Marília.

Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação

Orientador(a): Prof^ª Dr^ª Luciana Pinato

Marília
2024

S586d Silva, Nathani Cristina da
Desenvolvimento de linguagem e sono em crianças com a Síndrome Congênita do Zika Vírus / Nathani Cristina da Silva.
-- Marília, 2024
69 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília
Orientadora: Luciana Pinato

1. Síndrome Congênita do Zika Vírus. 2. Qualidade de sono.
3. Desempenho de linguagem. I. Título.

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

Essa ficha não pode ser modificada.

Impacto potencial desta pesquisa

Este estudo desempenha um papel crucial no entendimento do impacto da infecção pré-natal pelo vírus Zika nas habilidades neurodesenvolvimentais. Ao oferecer uma avaliação abrangente dos marcos iniciais, contribui significativamente para a descrição do fenótipo. Esses resultados têm implicações científicas internacionais na área de desenvolvimento infantil.

Potential impact of this research

This innovative study plays a crucial role in understanding the global impact of prenatal Zika virus infection on neurodevelopmental skills. By providing a comprehensive assessment of early milestones, it significantly contributes to phenotype description. These findings hold international scientific implications in the field of child development.

Nathani Cristina da Silva

**Desenvolvimento de linguagem e sono em crianças com a Síndrome Congênita do Zika
Vírus**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Marília, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Fonoaudiologia

Área de concentração: Distúrbios da Comunicação
Linha de pesquisa: Bases biopsicossociais da comunicação humana em Fonoaudiologia

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Luciana Pinato – Orientadora

Doutora em Ciências Morfofuncionais, livre docente, professora associada do Departamento de Fonoaudiologia e do Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP – Marília, SP.

Prof^a. Dr^a. Celia Maria Giacheti – Examinadora

Doutora em Distúrbios da Comunicação Humana, livre docente, professora titular do Departamento de Fonoaudiologia e do Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP – Marília, SP.

Prof^a. Dr^a. Silke Anna Theresa Weber – Examinadora

Doutora em Bases Gerais da Cirurgia, livre docente, professora titular do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP – Botucatu, SP.

Prof^a. Dr^a. Erlane Marques Ribeiro – Examinadora

Doutora em Ciências da Saúde, professora da Faculdade de Medicina Unichristus, médica geneticista do Hospital Infantil Albert Sabin do Governo do Estado do Ceará – Fortaleza, CE.

Marília, 22 de março de 2024.

À Deus, meu maior orientador, que me conduz
e sustenta, dedico cada linha deste trabalho.

À minha família, sempre presente, que é a
minha maior riqueza e faz até o dia mais
cinzento explodir de alegria.

Às famílias que tiveram tantos sonhos ceifados
por este vírus, mas que me ensinaram, como
Suassuna, que a tarefa de viver pode ser dura,
mas, ainda assim, é fascinante.

Aos meus avós (*in memoriam*) que
combateram o bom combate, encerraram a
carreira e guardaram a fé, mas que seguem me
fazendo acreditar que, em breve, a dor da
ausência será trocada pela plenitude de nos
reencontrarmos na Glória

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Verbo, meu melhor amigo, dono de tudo o que sou e tenho. Nos braços do qual me lanço sem reservas e encontro paz, dedico toda a honra, glória e louvor.

Ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia por prover os subsídios sem os quais a realização e a conclusão deste trabalho não seriam possíveis.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Agradeço à minha orientadora Prof^ª Dr^ª Luciana Pinato, que segue acreditando que sou capaz e confiando no meu trabalho desde o primeiro ano de graduação, muitas vezes me orientando além da pesquisa. Lu, você acolheu uma adolescente no seu laboratório há muitos anos atrás e, ao longo destes anos, continua sendo parte crucial do meu processo de crescimento e amadurecimento para que hoje eu me tornasse a pessoa e a pesquisadora que sou.

Agradeço à Prof^ª Dr^ª Célia Maria Giacheti, que desde o início da graduação enxergou em mim algo que ia além da minha própria expectativa. Não só me abriu as portas, mas confiou a mim sua casa durante este período de gestão. Obrigada por investir em mim e acreditar que eu conseguiria.

Aos professores membros da Banca de Qualificação e Defesa, obrigada por sua generosidade ao dispor de tempo e dedicação para aperfeiçoar este trabalho.

Aos meus pais Jorge e Elaine, minha irmã Vitória, cunhado Renan e Helena, sou grata por serem a minha definição do que é amor. Vocês são meu porto seguro, a raiz que me nutre e me sustenta durante os vendavais. Minha eterna gratidão por acreditarem que nenhum sonho era grande demais e que todos os esforços valeriam a pena. Vocês me dão forças para viver e me inspiram a ser o melhor ser humano que eu posso ser. Eu amo vocês daqui até a Lua, ida e volta!

Ao meu amor, Jonatas, você me transborda! A cada dia que passa, a certeza de que esperei a minha vida toda por você só aumenta. Você tem o dom de me fazer florescer e te amar deixou o meu mundo mais bonito. Não posso esperar para contar todas as histórias que nós ainda vamos escrever.

Às amigas irmãs Maria Clara, Kriscia e Ana Luiza, obrigada por serem vocês. Como Deus foi generoso comigo em me dar vocês! Obrigada por estarem comigo todos os dias, por serem meu suporte todas as vezes que precisei de ajuda para me levantar, por serem minha

demonstração diária de que “a vida é uma corrida que não se corre só”, por “crescermos” juntas durante essa jornada e aprendermos a transpor as barreiras que encontramos durante o caminho, juntas!

Agradeço aos membros do Laboratório de Estudos em Neuroinflamação (NeuroIn) e do Laboratório de Estudos, Avaliação e Diagnóstico Fonoaudiológico (LEAD) pelo carinho, apoio, respeito, aprendizado e, principalmente, pela paciência e dedicação na realização todos trabalhos que desenvolvemos ao longo dos anos. Os experimentos, viagens, congressos e cafés foram muito melhores porque eu tinha vocês.

Às famílias que participaram deste estudo, agradeço por me ensinarem o valor e a grandeza do que, aos nossos olhos, pode parecer pouco, e por me mostrarem que, de fato, são as coisas simples da vida que nos dão força para viver.

*“A ciência serve para fazer deste mundo um lugar
melhor. Um mundo onde valha a pena nascer”*

Virgínia Apgar

RESUMO

O vírus Zika é um teratôgeno humano recentemente reconhecido, e as consequências clínicas desta infecção pré-natal no desenvolvimento da prole de mães infectadas ainda estão sendo delineadas. Os casos mais graves compõem a chamada Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ), na qual os bebês apresentam, ao nascimento, microcefalia com alterações cerebrais, além de alterações oftalmológicas, musculares, articulares, entre outras. Como o surto da infecção ocorreu no nordeste brasileiro em 2015, as crianças que sobreviveram estão agora na faixa etária de 7 a 8 anos, e seu acompanhamento é essencial para a descrição do curso temporal da Síndrome. Para avançarmos na compreensão do fenótipo e no desenvolvimento de abordagens terapêuticas para crianças afetadas pela Síndrome Congênita do Zika Vírus, propusemos um estudo longitudinal focado em duas importantes características do neurodesenvolvimento: a linguagem e o sono. Nosso objetivo foi investigar suas trajetórias ao longo do tempo e suas possíveis inter-relações, visando contribuir para um melhor entendimento da condição e para aprimorar as estratégias de intervenção. **Metodologia:** Participaram desta pesquisa 93 bebês e crianças, de ambos os sexos, cujos dados foram coletados em mutirões semestrais realizados desde 2016 no Instituto Caviver (Fortaleza-CE). Em cada seção desta tese, está descrito o número de crianças avaliadas em cada faixa etária para atingir cada um dos três objetivos. O desenvolvimento da linguagem foi avaliado por meio da Escala de Aquisições Iniciais de Linguagem (ELM) e das Escalas Bayley de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena – 3ª edição (Bayley III); a qualidade do sono, por meio do Breve Questionário sobre Sono na Infância (BQSI) e da Escala de Distúrbios de Sono em Crianças (EDSC). **Resultados:** 100% das crianças no grupo etário de 12 a 36 meses apresentaram habilidade auditiva expressiva e receptiva abaixo do esperado para a idade cronológica. Todas as crianças responderam à presença de sons, mas apenas 2,4% foram capazes de acatar ordens simples. Não houve correlação significativa entre perímetro cefálico e linguagem em nenhuma faixa etária. Ao comparar as habilidades de linguagem da ELM entre os diferentes grupos, não houve melhora no desempenho das crianças nos grupos etários mais avançados. Quanto aos dados da Bayley III, foram encontradas diferenças na comunicação receptiva, com melhora entre 19-24 meses e 25-30 meses, e piora no desempenho entre 25-30 meses e 31-36 meses. Houve diferença significativa na habilidade cognitiva, com pior desempenho entre 12-18 meses e 19-24 meses, e melhor desempenho entre 19-24 meses e 25-30 meses. Na habilidade motora fina, houve diferença entre 19-24 meses e 25-30 meses, representando discreta melhora no desempenho motor. Já na habilidade social, a diferença encontrada foi entre 25-30 meses e 31-36 meses, o que representa diminuição das habilidades sociais nesta faixa etária. Em relação à análise qualitativa da duração do sono, aproximadamente 80% das crianças apresentaram tempo total de sono abaixo das diretrizes recomendadas. A análise longitudinal dos parâmetros de sono não revelou diferenças significativas entre as crianças nos quatro grupos etários examinados. As análises de correlação revelaram que, de zero aos 12 meses de idade, há uma relação negativa entre a habilidade auditiva expressiva e o horário de dormir, assim como com os despertares noturnos, e uma relação negativa entre a habilidade visual e os despertares noturnos. As análises de correlação mostraram que a linguagem expressiva e receptiva apresentou relação com outras habilidades do neurodesenvolvimento. Não foram encontradas correlações entre os dados de sono do BQSI e as habilidades de linguagem a partir da Bayley III. **Conclusões:** As crianças com SCZ chegaram aos 36 meses de idade com um desempenho nas escalas de desenvolvimento de

linguagem equivalente a uma faixa etária de 2 a 3 meses. Não houve evolução nos parâmetros da linguagem receptiva e expressiva durante os primeiros 36 meses de idade. Não houve evolução nos parâmetros de sono durante os primeiros 36 meses de idade. Quanto mais tarde o horário de dormir e quanto maior o número de despertares, pior foi a habilidade auditiva expressiva das crianças. Quanto mais tempo a criança demorou para dormir e quanto menor a duração do sono, pior a habilidade auditiva receptiva. Quanto maior a duração do sono, melhor foi o desempenho na habilidade visual.

Palavras-chave: Síndrome Congênita do Zika Vírus; qualidade de sono; desempenho de linguagem.

ABSTRACT

The Zika virus is a recently recognized human teratogen, and the clinical consequences of this prenatal infection on the development of the offspring of infected mothers are still being delineated. The most serious cases make up the so-called Congenital Zika Virus Syndrome (CZS), in which babies present microcephaly with brain alterations at birth, as well as ophthalmologic, muscular and joint alterations, among others. As the outbreak of the infection occurred in northeastern Brazil in 2015, the children who survived are now aged between 7 and 8, and their follow-up is essential for describing the time course of the Syndrome. To advance our understanding of the phenotype and the development of therapeutic approaches for children affected by Congenital Zika Virus Syndrome, we proposed a longitudinal study focused on two important neurodevelopmental characteristics: language and sleep. Our aim was to investigate their trajectories over time and their possible interrelationships, in order to contribute to a better understanding of the condition and to improve intervention strategies. **Methodology:** Ninety-three babies and children, of both sexes, took part in this research. The data was collected during the six-monthly workshops held at the Caviver Institute (Fortaleza-CE) since 2016. Each section of this thesis describes the number of children assessed in each age group in order to achieve each of the three objectives. Language development was assessed using the Early Language Acquisition Scale (ELM) and the Bayley Scales of Infant and Young Child Development - 3rd edition (Bayley III); sleep quality was assessed using the Brief Questionnaire on Sleep in Childhood (BQSI) and the Sleep Disorders in Children Scale (EDSC). **Results:** 100% of the children in the 12-36 month age group had expressive and receptive hearing skills below those expected for their chronological age. All the children responded to the presence of sounds, but only 2.4% were able to follow simple commands. There was no significant correlation between head circumference and language in any age group. When comparing the language skills of the ELM between the different groups, there was no improvement in the performance of the children in the more advanced age groups. As for the Bayley III data, differences were found in receptive communication, with improvement between 19-24 months and 25-30 months, and worsening performance between 25-30 months and 31-36 months. There was a significant difference in cognitive ability, with worse performance between 12-18 months and 19-24 months, and better performance between 19-24 months and 25-30 months. In fine motor skills, there was a difference between 19-24 months and 25-30 months, representing a slight improvement in motor performance. As for social skills, the difference was found between 25-30 months and 31-36 months, which represents a decrease in social skills in this age group. With regard to the qualitative analysis of sleep duration, approximately 80% of the children had a total sleep time below the recommended guidelines. The longitudinal analysis of sleep parameters revealed no significant differences between the children in the four age groups examined. Correlation analyses revealed that, from zero to 12 months of age, there was a negative relationship between expressive listening skills and bedtime, as well as with night-time awakenings, and a negative relationship between visual skills and night-time awakenings. The correlation analyses showed that expressive and receptive language were related to other neurodevelopmental skills. No correlations were found between sleep data from the BQSI and language skills from the Bayley III. **Conclusions:** The children with SCZ reached 36 months of age with a performance on the language development scales equivalent to an age group of 2 to 3 months. There was no progress in receptive or expressive language parameters during the first 36 months of age. There was no evolution in sleep parameters during the first 36 months of age. The later the bedtime and the greater the

number of awakenings, the worse the children's expressive listening skills. The longer the child took to fall asleep and the shorter the duration of sleep, the worse the receptive hearing ability. The longer the duration of sleep, the better the performance in visual skills

Keywords: Congenital Zika Syndrome; sleep quality; language performance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Fluxograma de seleção dos indivíduos participantes neste estudo. 29
- Figura 2 – Parâmetros de linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva, C – visual e D – pontuação total) em bebês e crianças com a Síndrome Congênita do Zika Virus com idades de 12 a 36 meses (N=83). 37
- Figura 3 – Delta percentil (Δ) dos parâmetros de linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva, C – visual e D – delta percentil total) em bebês e crianças com a Síndrome Congênita do Zika Virus com idades de 12 a 36 meses (N=83). 38
- Figura 4 – Habilidades de desenvolvimento da linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva e C – visual) em bebês e crianças de quatro grupos etários com a Síndrome Congênita do Zika Virus (N=83). 39
- Figura 5 – Delta percentil (Δ) das habilidades de desenvolvimento da linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva e C – visual) em bebês e crianças de quatro grupos etários com a Síndrome Congênita do Zika Virus (N=83). 39
- Figura 6 – Trajetória individual das habilidades de desenvolvimento da linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva e C – visual) em bebês e crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus (N=5) com idades variando em quatro grupos etários, comparadas com pontuações de desenvolvimento típico (N=5) indicadas pela escala ELM. 40
- Figura 7 – Comparação da pontuação escalonada do desempenho comunicativo de crianças com Síndrome Congênita do Zika Virus em quatro faixas etárias diferentes (12-18 meses, 19-24 meses, 25-30 meses, 31-36 meses). (A) Comunicação Expressiva. (B) Comunicação Receptiva. N=83. 42

Figura 8 – Comparação da pontuação bruta do desempenho comunicativo de crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus em quatro faixas etárias diferentes (12-18 meses, 19-24 meses, 25-30 meses, 31-36 meses). (A) Comunicação Expressiva. (B) Comunicação Receptiva. N=83. 42

Figura 9 – Parâmetros de sono longitudinais em crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus em duas faixas etárias diferentes (12-24 meses, 25-36 meses). (A) Horário em que a criança vai para a cama (hora de dormir). (B) Hora que dorme (horário noturno de início do sono). (C) Tempo que a criança leva para iniciar o sono (latência). (D) Horas de sono à noite. (E) Tempo acordado durante a noite. (F) Tempo de sono dia. (G) Número de despertares noturno. (H) Hora que acorda (horário de despertar). N=93. 44

Figura 10 – Parâmetros de sono longitudinais nas mesmas crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus em duas faixas etárias diferentes (12-24 meses e 25-36 meses). (A) Horário em que a criança vai para a cama (hora de dormir). (B) Tempo que a criança leva para iniciar o sono (latência de sono). (C) Hora que dorme (Horário noturno de início do sono). (D) Horas de sono (duração do sono noturno). (E) Tempo acordado durante a noite. (F) Tempo de sono dia (duração do sono diurno). (G) Número de despertares noturno. (H) Hora que acorda (horário de despertar). N=16 45

Figura 11 – Correlações entre os parâmetros de sono e linguagem em bebês com Síndrome Congênita do Zika com idades entre 12 e 24 meses. (A) Correlação entre o número de despertares noturnos e auditivo. (B) Correlação entre o tempo acordado durante a noite e as habilidades visuais. (C) Correlação entre o número de despertares noturnos e habilidades visuais. N=19. 46

Figura 12 – Correlações entre os parâmetros de sono e linguagem em bebês com Síndrome Congênita do Zika Vírus com idades entre 25 e 36 meses. (A) Correlação entre a latência e a habilidade auditiva receptiva. (B) Correlação entre o tempo de sono à noite e a habilidade auditiva receptiva. (C) Correlação entre o horário que acorda pela manhã e a habilidade auditiva receptiva. (D) Correlação entre o tempo de sono à noite e a habilidade visual. (E) Correlação entre o horário que acorda pela manhã e a habilidade visual. N=23. 46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais das crianças com SCZ incluídas neste estudo.	30
Tabela 2 – Percentual de crianças com SCZ que foram capazes de realizar as habilidades auditivas expressivas conforme o esperado para cada faixa etária e na amostra total.	35
Tabela 3 – Percentual de crianças com CZS que conseguiram realizar as habilidades auditivas receptivas conforme o esperado para cada faixa etária e na amostra total.	35
Tabela 4 – Percentual de crianças com CZS que conseguiram realizar as habilidades visuais conforme o esperado para cada faixa etária e na amostra total.	36
Tabela 5 – Delta percentil total da ELM expresso em valores mínimo, média e máximo, por trimestre gestacional.	39
Tabela 6 – Habilidades do neurodesenvolvimento a partir das Escalas Bayley de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena – Bayley III	41
Tabela 7 – Tempo total de sono (incluindo cochilos) por faixa etária e percentual de crianças com SCZ abaixo do recomendado pela Academia Americana de Medicina do Sono.	43
Tabela 8 – Valores mínimo, média e máximo dos parâmetros de sono de 12 a 36 meses.	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMS	Associação Americana de Medicina do Sono
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
BAYLEY	Escalas Bayley de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena
BQSI	Breve Questionário sobre o Sono na Infância
BRL	Real brasileiro
CAVIVER	Centro de Aperfeiçoamento Visual: Ver a Esperança Renascer
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DD	Distúrbios do Despertar
DIMS	Distúrbio de Início e Manutenção do Sono
DRS	Distúrbios Respiratórios do Sono
DTSV	Distúrbios de Transição Sono-Vigília
EDSC	Escala de Distúrbios do Sono em Crianças
ELM	Escala de Aquisições Iniciais de Linguagem
HS	Hiperidrose do Sono
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MAX	Máximo
MIN	Mínimo/Minuto
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG	Organização Não-Governamental
PEAC	Potencial Evocado Auditivo Cortical
SCZ	Síndrome Congenita do Zika Virus
SED	Sonolência Excessiva Diurna
SNC	Sistema Nervoso Central
TEA	Transtorno do Espectro Autista
USD	Dólares americanos
ZIKV	Virus Zika

LISTA DE SÍMBOLOS

g	Gramma
cm	Centímetro
Δ	Delta percentil
h	Hora

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	A Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ)	21
1.2	O desenvolvimento da linguagem em bebês e crianças com desenvolvimento típico e com SCZ	22
1.3	O desenvolvimento do sono de bebês e crianças com desenvolvimento típico e com SCZ	25
2	OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS	27
2.1	Objetivo geral	27
2.2	Objetivos específicos	27
3	MATERIAL E MÉTODO	27
3.1	Caracterização da amostra	28
3.2	Procedimentos	30
3.2.1	Escala de Aquisições Iniciais de Linguagem (ELM)	30
3.2.2	Escalas Bayley de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena – terceira edição (Bayley III)	31
3.2.3	Breve Questionário sobre o Sono na Infância (BQSI)	32
3.2.4	Escala de Distúrbio do Sono em Crianças (EDSC)	33
3.3	Análise dos Resultados	33
3.3.1	Estudo longitudinal da linguagem	33
3.3.2	Estudo longitudinal do sono	34
3.3.3	Estudo de correlação entre sono e linguagem	34
4	RESULTADOS	34
4.1	Estudo longitudinal da linguagem	34
4.1.1	Estudo longitudinal da linguagem por meio da ELM	34
4.1.2	Estudo longitudinal da linguagem por meio da Bayley III	40
4.2	Estudo longitudinal do sono	42
4.3	Associações entre linguagem e sono	45
4.3.1	Associações entre habilidade de linguagem (ELM) e sono	45
4.3.2	Associações entre sono e linguagem por meio da Bayley III	47
5	DISCUSSÃO	47
5.1	O desenvolvimento da linguagem na SCZ	47
5.2	O desenvolvimento de parâmetros do sono na SCZ e sua relação com o	51

desenvolvimento da linguagem	
6 CONCLUSÕES	53
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICE A – Language skills development in children with Congenital Zika Virus Syndrome	62
ANEXO A – Association between sleep and language development in children with Congenital Zika Syndrome	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 A Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ)

O termo “Transtorno do Neurodesenvolvimento” é usado para se referir aos indivíduos que apresentam alteração no desenvolvimento de habilidades cognitivas, de linguagem e comportamentais, os quais podem ser classificados em dois grupos distintos: (1) grupo de indivíduos com etiologia genética conhecida (e.g., Síndrome do cromossomo X-frágil, Síndrome de Williams) ou ambiental (e.g., Síndrome Alcoólica Fetal) e (2) grupo de indivíduos com etiologia multifatorial e que apresentam alterações nos aspectos específicos do neurodesenvolvimento (e.g., Transtorno da Linguagem, do Déficit de Atenção e Hiperatividade) (Bishop, Rutter, 2008; Bishop, 2010).

Dentre os transtornos do neurodesenvolvimento de etiologia ambiental, encontra-se a Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ). Em 2015, o vírus Zika (ZIKV) surgiu nas Américas e se disseminou para 87 países e territórios com transmissão autóctone, abrangendo quatro das seis regiões da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Musso, Gubler, 2016; Baud et al., 2017). Nas infecções por ZIKV durante a gravidez, pode ocorrer a transmissão do vírus da mãe para o filho, resultando em sérios defeitos fetais e infantis, principalmente quando ocorre no primeiro trimestre de gestação (Albuquerque et al., 2018) impactando na prevalência de nascimentos com alterações do sistema nervoso central (SNC). Após os primeiros nascimentos, verificou-se que as crianças expostas ao ZIKV durante o período intrauterino podem apresentar um conjunto de anomalias estruturais e prejuízos funcionais devido aos danos no SNC no período de formação. Este conjunto de alterações acabou por definir a SCZ.

No espectro fenotípico que descreve a SCZ estão: (1) microcefalia grave; (2) calcificação subcortical com córtex cerebral reduzido; (3) alterações oftalmológicas características da SCZ com lesão de mácula e alteração pigmentar da retina; (4) contraturas articulares congênicas; e (5) hipertonia generalizada com sinais de envolvimento extrapiramidal (Campos et al., 2016; Heukelbach et al., 2016; Schuler-Faccini et al., 2016; de Fatima Vasco Aragão et al., 2016; Van Der Linden et al., 2017; Moore et al., 2017; Del Campo et al., 2017). Além dessas, características físicas externas dismórficas, distúrbios de sono, alterações de linguagem, anormalidades auditivas e bexiga neurogênica também têm sido descritas como parte do fenótipo da SCZ (Del Campo et al., 2017; Moore et al., 2017; Pinato et al., 2018; Costa Monteiro et al., 2019; Gonik et al., 2021; Mitsikas et al., 2021; Silva et al., 2023). Apesar dessas

descrições, o espectro completo das anomalias e suas consequências clínicas ainda está sendo delineado, visto que, por ser uma síndrome nova, ainda não se conhece totalmente o impacto dessa condição ao longo do tempo. O acompanhamento dessas crianças é, dessa forma, crucial para o entendimento dos possíveis comprometimentos neurológicos da Síndrome Congênita do Zika Vírus.

1.2 O desenvolvimento da linguagem em bebês e crianças com desenvolvimento típico e com SCZ

A linguagem verbal refere-se às palavras que usamos e como as usamos para compartilhar ideias, conseguir o que queremos e entender o que os outros desejam (ASHA, 2023). Diversos são os fatores neurobiológicos e ambientais envolvidos no processo de aquisição e desenvolvimento da linguagem (Bishop, 2010). Enquanto um sistema convencionado de símbolos, a linguagem apresenta dimensões que envolvem forma, conteúdo e uso de um conjunto de regras que, utilizadas de forma social, permitem uma comunicação efetiva (Acosta et al., 2003; APA, 2013).

Desde o nascimento, os bebês ouvintes apresentam habilidades de comunicação que possibilitam a interação mãe-criança, e essa relação se aprimora dia a dia. Compreender as fases de aquisição e desenvolvimento da linguagem em nível receptivo e expressivo na criança típica nos possibilita prever as fases posteriores diante do desenvolvimento típico. O jogo motor (gorjeio) que aparece logo após o nascimento precede a produção de sílabas (balbucio), que se manifesta por volta dos seis meses, e que ocorre antes da produção das primeiras palavras por volta de um ano. Da mesma forma, direcionar o olhar para o adulto logo após o nascimento e, em seguida, localizar a fonte sonora, são habilidades que precedem a compreensão verbal e antecedem a habilidade de acatar ordens simples por volta de oito meses (Gervain, 2020; Misirliyan, 2020; ASHA, 2023).

O desenvolvimento dos subcomponentes da linguagem, seja ela receptiva ou expressiva, é necessariamente interdependente e inclui os aspectos fonético/fonológicos, sintáticos, semânticos e pragmáticos (Gervain, 2020). Percebida como um sistema dinâmico linear e multifatorial que envolve aspectos históricos, sociais e culturais, a linguagem manifesta-se, talvez, como o processo sensório-motor mais complexo durante o neurodesenvolvimento de uma criança típica. As habilidades linguísticas são divididas em nível receptivo, que se

relaciona com a entrada da informação, ou seja, com a compreensão da linguagem; e o nível expressivo, que corresponde à saída da informação, ou seja, a produção da linguagem (ASHA, 2023).

O nível receptivo está intrinsecamente relacionado à capacidade cognitiva do indivíduo e é considerado um dos alicerces para o desenvolvimento da linguagem. Tal constatação se deve ao fato de que a capacidade do indivíduo em compreender as informações recebidas e processá-las, expressando-se por feedback visual, auditivo e/ou gestual, precede o surgimento da comunicação verbal (ASHA, 2023).

Conforme a criança assimila e interpreta essas informações, ela inicia o processo de desenvolvimento da comunicação expressiva por meio da imitação, progredindo em seguida para a capacidade de representação (Aimard, 1998). A comunicação expressiva na infância é inicialmente manifestada por meio de movimentos corporais, posturas e gestos como resposta ao comportamento dos outros, constituindo a linguagem não verbal do bebê para expressar suas intenções e satisfazer seus desejos (Braz Aquino, Salomão, 2011; Mendes, Pessoa, 2013). Assim, as interações emocionais nas relações desencadeiam as primeiras reações do bebê, contribuindo para o acúmulo de experiências que fundamentam a compreensão. Ao longo do tempo, a criança desenvolve a habilidade de se comunicar, incorporando tanto a linguagem expressiva verbal quanto a não verbal (Hoehl, Striano, 2010).

Durante o curso desse processo evolutivo e linear, estabelece-se uma interação entre fatores biológicos e ambientais, os quais podem moldar as habilidades da criança no que diz respeito à assimilação de padrões relacionados à forma, conteúdo e utilização da linguagem (Maria-Mengel, Linhares, 2007; Prates, Martins, 2011). Prejuízos no desenvolvimento da linguagem infantil podem derivar de diversas etiologias, seja durante a gestação, no momento do parto, ou após o nascimento, além de serem influenciadas negativamente por um ambiente carente de estímulos, como a falta ou escassez de interação familiar (Onnis, Truzzi, Ma, 2018; Conway et al., 2018).

Como decorrência desses desafios, é possível que crianças, inicialmente, não expressem comunicação intencional ou balbuciem, indicativos que antecedem o desenvolvimento da linguagem oral. A ausência desses elementos pode sugerir a presença de condições que afetam a aquisição e desenvolvimento da linguagem, como os Transtornos do Espectro Autista (TEA), transtornos da linguagem e a presença de síndromes genéticas (Lamônica, Britto, 2016).

Identificar precocemente possíveis problemas no desenvolvimento da linguagem e propor intervenções pode reduzir o impacto dessas adversidades. Nesse contexto, torna-se crucial avaliar a linguagem, seja ela verbal ou não verbal, e considerar fatores que possam influenciar neste processo em bebês e crianças pequenas.

Na trajetória de desenvolvimento típico da linguagem, a criança reconhece palavras, compreende ordens tanto simples quanto complexas em uma frase, e evolui para a compreensão de narrativas orais. Este mesmo percurso se reflete no processo de produção da linguagem oral, à medida que a criança passa a emitir palavras, avança para a combinação de dois ou três termos interconectados, culminando na formação de frases simples e, posteriormente, frases mais elaboradas (ASHA, 2023).

Alterações do neurodesenvolvimento por etiologias orgânicas que acometem a estrutura e funcionamento do SNC frequentemente prejudicam não apenas a recepção da linguagem, mas, principalmente, a produção da linguagem oral. O papel do cérebro nas diferentes aquisições complexas, como a linguagem e a cognição, é crucial diante de injúrias que impedem o desenvolvimento típico, como a SCZ.

As consequências neurodesenvolvimentais da exposição ao ZIKV durante a gravidez foram demonstradas em crianças de dois anos que, apesar da exposição, não necessariamente nasceram com a SCZ. Neste caso, a maioria das crianças não apresentou alterações ao nascimento que se enquadrariam no espectro dos sintomas da SCZ, sendo que a microcefalia foi encontrada em apenas 3,7% dos casos. Surpreendentemente, a função de linguagem foi significativamente afetada em 35% das 146 crianças avaliadas, indicando que alterações no neurodesenvolvimento podem ocorrer em uma proporção significativa dos casos (Nielsen-Saines et al., 2019).

Em crianças nascidas com a SCZ, espera-se que as anomalias estruturais do SNC resultem em deficiências cognitivas significativas. De fato, crianças com SCZ aos 31 meses de idade apresentaram graves déficits nas habilidades de linguagem receptiva e expressiva, apresentando desempenho muito abaixo do esperado para a idade cronológica, com uma pontuação equivalente a crianças de $3,0 \pm 2,9$ meses com desenvolvimento típico para linguagem receptiva e $2,3 \pm 2,5$ meses para a linguagem expressiva (Wheeler et al., 2020). Os resultados nas habilidades cognitivas e motoras foram ainda piores do que aqueles para a linguagem. Neste estudo com 121 crianças com SCZ foram encontrados atrasos graves no

desenvolvimento em todas as habilidades do neurodesenvolvimento, com maior gravidade nas escalas de desenvolvimento relacionadas à linguagem receptiva (Wheeler et al., 2020).

Assim, os dados até agora sustentam que a SCZ é o fenótipo neurológico mais grave da infecção congênita pelo ZIKV, visto que crianças cujas mães foram expostas, porém nasceram sem o fenótipo que caracteriza a SCZ, também podem apresentar transtornos na linguagem e em outras habilidades do neurodesenvolvimento, embora não tão graves. Apesar desses dados iniciais, a extensão dos prejuízos e os perfis de desenvolvimento da SCZ ainda não foram totalmente descritos, já que essas características podem se alterar ao longo dos anos.

Para contribuir com a descrição do impacto da infecção pelo ZIKV nas habilidades neurodesenvolvimentais, o presente estudo investigou o desenvolvimento da linguagem em uma amostra de crianças com diagnóstico da SCZ. Essa avaliação abrangente dos marcos neurodesenvolvimentais iniciais é necessária para a compreensão do prognóstico e das condutas de intervenção que auxiliam na comunicação dessas crianças.

1.3 O desenvolvimento do sono de bebês e crianças com desenvolvimento típico e com SCZ

O estabelecimento de um padrão de sono nos primeiros meses de vida é de fundamental importância para o neurodesenvolvimento de recém-nascidos. Considerado um dos principais estados biológicos e comportamentais, o sono é um importante marcador do desenvolvimento neurológico (Nunes et al., 2014).

Durante o sono, o corpo libera hormônios que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e no ganho de peso das crianças. O sono adequado contribui para o crescimento físico saudável e o desenvolvimento da massa muscular (Van Cauter, Plat, 1996). Uma boa qualidade de sono ajuda a fortalecer as defesas do corpo contra doenças, o que é especialmente importante para as crianças em crescimento (Lange et al., 2010).

Durante os primeiros anos de vida, o cérebro do bebê está em um estágio de rápido crescimento e desenvolvimento. O desenvolvimento das estruturas cerebrais e das funções cerebrais é um processo dinâmico, dependente de sinais genéticos, ambientais, sociais e físicos, envolvendo a manutenção da homeostase em cada momento e permitindo a maturação de novas funções ao longo do tempo (Kobayashi et al., 2015; Kurth et al., 2015; Carmassi et al., 2019).

O padrão de sono normal em lactentes é um fenômeno dinâmico e multifacetado que evolui ao longo das diferentes fases do desenvolvimento infantil. Um padrão de sono regular e

adequado permite ao cérebro do recém-nascido processar e armazenar informações, o que é fundamental para o aprendizado futuro (Geoffroy et al., 2016). Além disso, o sono desempenha um papel vital na restauração e reparo do sistema nervoso, promovendo a saúde cerebral e a recuperação de eventuais lesões ou estresse metabólico. Assim, distúrbios do sono ou a falta de um padrão consistente podem levar a um impacto negativo no neurodesenvolvimento (Mirmiran, Van Someren, 1993; Marks et al., 1995; Peirano, Algarin, 2007; Li et al., 2017).

Dentre as consequências dos distúrbios do sono em crianças estão problemas cognitivos, dificuldades de aprendizado, emocionais e comportamentais (O'brien et al., 2004; Zuculo et al., 2014; Fadini et al., 2015). Portanto, estabelecer um padrão de sono saudável nos primeiros meses de vida é crucial para proporcionar as bases sólidas para um neurodesenvolvimento ótimo em recém-nascidos (Gregory, Sadeh, 2012; Tesler et al., 2013; Simola et al., 2014).

O primeiro estudo a investigar queixas de sono nesta população demonstrou que bebês com SCZ de 12 meses apresentavam um percentual significativamente elevado de problemas de sono, com duração total de sono e tempo de sono noturno inferiores em comparação com crianças com desenvolvimento típico (Pinato et al., 2018).

A descrição do alto percentual de problemas de sono em bebês e crianças pequenas com SCZ nos alertou sobre a necessidade de se levar em consideração tais problemas no planejamento terapêutico. Os bebês e crianças com SCZ apresentaram tempo total de sono e de sono noturno inferiores a crianças com desenvolvimento típico (Pinato et al., 2018) o que pode afetar o neurodesenvolvimento destas crianças já que, como descrito anteriormente, influencia em processos como aprendizagem, memória, humor e capacidade de concentração (Tononi e Cirelli, 2006; Huber et al., 2007).

Além de comprometer a qualidade de vida destas crianças com alterações nos sistemas metabólico e imune, no desempenho cognitivo e comportamental, como humor e capacidade de adaptação, a gravidade dos distúrbios de sono reflete-se, também, na saúde e qualidade de vida dos pais (Pinato et al., 2018), com consequências negativas na eficácia dos tratamentos comportamentais, como resultado da redução do desempenho da criança e da reduzida capacidade dos pais para empregar corretamente as técnicas de tratamento e estratégias aprendidas (Malow, Mcgregor, 2008; Mcgregor, Alper, 2015).

2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

Considerando a importância de compreender o fenótipo da SCZ e sua evolução para o avanço científico nesta área, bem como para o planejamento de intervenções adequadas, este estudo tem como objetivos principais descrever o desenvolvimento da linguagem e características do sono em crianças com SCZ, com idades entre 12 e 36 meses. Como as habilidades de neurodesenvolvimento estão interligadas e a linguagem é um sistema complexo influenciado por fatores neurobiológicos, incluindo a qualidade do sono, nosso terceiro objetivo é avaliar a possível correlação entre os parâmetros da linguagem e do sono nessas crianças. Esses objetivos visam fornecer informações importantes para a compreensão e o tratamento da SCZ.

2.1 Objetivo geral

Investigar as trajetórias do desenvolvimento da linguagem e parâmetros do sono e suas possíveis inter-relações em crianças com SCZ ao longo de 36 meses, visando contribuir para um melhor entendimento da condição e para o aprimoramento das estratégias de intervenção.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o desenvolvimento da linguagem receptiva, expressiva e habilidade visual de crianças com SCZ de 12 a 36 meses;
- Caracterizar parâmetros do sono de bebês e crianças com SCZ de 12 a 36 meses;
- Investigar associações entre sono e linguagem em bebês e crianças com SCZ de 12 a 36 meses.

3 MATERIAL E MÉTODO

Esse estudo caracteriza-se como um estudo de coorte prospectivo de crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus nascidas entre o quarto trimestre de 2015 e o ano de 2016. Parte de um amplo trabalho de pesquisa multidisciplinar e multicêntrico, este estudo acontece desde 2016 no Centro de Aperfeiçoamento Visual: Ver a Esperança Renascer (Instituto Caviver) na cidade de Fortaleza/CE, Brasil.

Foram realizadas avaliações periódicas acompanhando o desenvolvimento das crianças e as consequências da SCZ ao longo do tempo em mutirões multidisciplinares com ação

integrada de profissionais da oftalmologia, genética, neurogenética, neuropediatria, ortopedia, otorrinolaringologia, psicologia, fisioterapia, odontologia, terapia ocupacional, epidemiologia, assistência social e fonoaudiologia. Os dados aqui apresentados fazem parte do banco de dados do Laboratório de Estudos, Avaliação e Diagnóstico Fonoaudiológico (LEAD) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP/Marília cuja equipe participou dos mutirões semestrais desde maio de 2016. A autora da presente Tese, analisou assim, os dados dos mutirões de maio/2016, dezembro/2016, julho/2017, janeiro/2018, agosto/2018, fevereiro/2019 e setembro/2019, tendo participado da coleta deste último.

Informações demográficas e históricos médicos foram obtidos por meio de entrevistas com os pais ou cuidadores, além de uma revisão dos prontuários médicos. Um termo de consentimento informado foi assinado pelos pais ou responsáveis antes do manejo do banco de dados e da participação de seus filhos. As recomendações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS 466/2012) sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos foram seguidas e, o estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Brasil, sob o protocolo 1.743.023.

Todas as crianças participantes do projeto tiveram o diagnóstico de Síndrome Congênita do Zika Vírus confirmado por avaliação genética e neuropediátrica.

Como critérios de inclusão foram adotados os seguintes parâmetros: nascimento entre o final de 2015 e ao longo de 2016; infecção materna por ZIKV durante a gestação; avaliação genética e neuropediátrica afirmativa para SCZ; acompanhamento nos mutirões organizados pelo Instituto Caviver - Fortaleza/CE pela equipe de Fonoaudiologia; aceite do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais e/ou responsáveis.

Foram excluídos da amostra indivíduos que tiveram o resultado da avaliação genética e neuropediátrica negativa para SCZ; que não realizaram avaliações no setor de Fonoaudiologia durante os mutirões e crianças com perda auditiva.

3.1 Caracterização da amostra

Durante a realização dos referidos mutirões foram atendidas 174 crianças com SCZ. Participaram deste estudo 93 crianças, de ambos os sexos, diagnosticadas com SCZ, na faixa etária de 12-36 meses. Devido à ausência de alguns pacientes em determinados mutirões e ao

fato de que algumas famílias deixavam o mutirão antes de realizar avaliação fonoaudiológica completa, os dados de sono e linguagem diferem em relação ao total de participantes, conforme fluxograma abaixo (Figura 1).

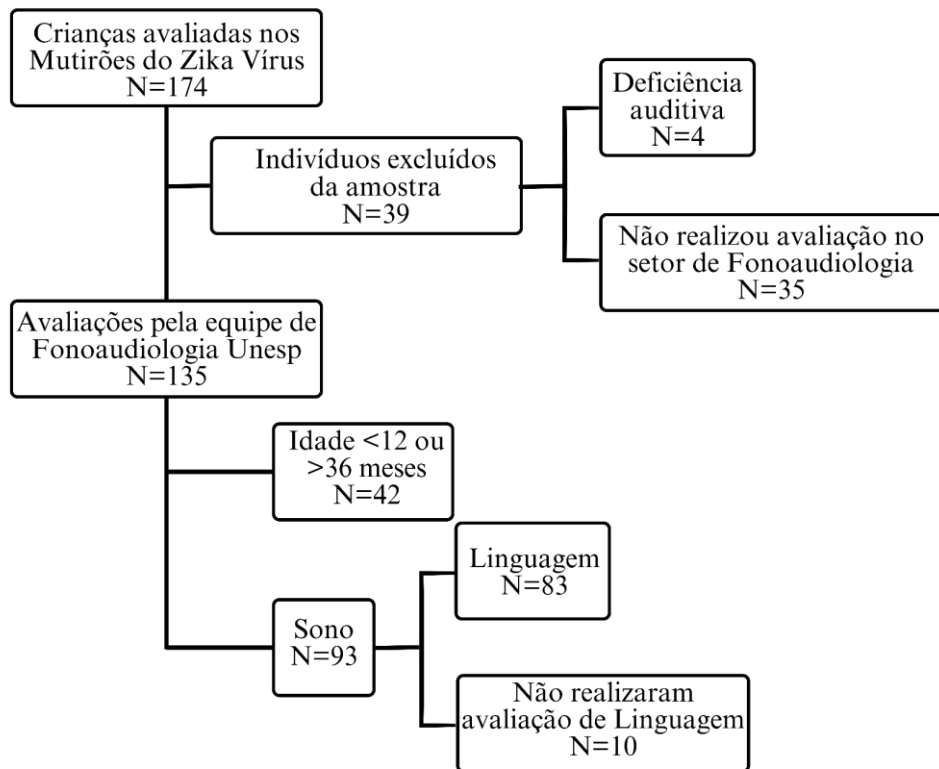


Figura 1: Fluxograma de seleção dos indivíduos participantes neste estudo.

Em relação à saúde materna 69.9% das mães foram infectadas pelo ZIKV no primeiro trimestre, 21.7% no segundo e 8.4% no terceiro trimestre de gestação.

Aproximadamente 4.8% das crianças nasceram prematuras e 95.2% nasceram a termo. Quanto à microcefalia, 22.9% foram classificadas como graves (>3 desvios-padrão abaixo da média do perímetro cefálico). A média \pm desvio padrão (SD) do perímetro cefálico ao nascimento foi de $29.7 \pm 2,1$ cm (intervalo de 25 a 32 cm), com peso ao nascer de 2722 ± 484 g e estatura de 45.2 ± 3 cm; 82% das crianças no grupo CZS tiveram diagnóstico de epilepsia (Tabela 1).

Tabela 1. Características gerais das crianças com SCZ incluídas neste estudo.

Sexo	Idade (meses)	Idade Gestacional (semanas)	Peso (g)	Comprimento (cm)	Circunferência da cabeça ao nascer (cm)
Feminino (N=36)	22.5±1.2	38.1±0.2	2.610±94.1	44.5±0.586	29.8±0.5
Masculino (N=57)	23.4±1.1	38.7±0.3	2.749±96.4	45.3±0.517	29.6±0.3

Fonte: Elaborado pelo autor

Dentre os componentes desta síndrome que raramente são observados em outras infecções congênicas, as crianças apresentaram: microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado; córtex cerebral fino com calcificações subcorticais; cicatrizes maculares e marmorização retiniana pigmentar focal; contraturas congênicas e hipertonia precoce acentuada; e sintomas de envolvimento extrapiramidal.

Para a classificação do nível socioeconômico foram utilizados os critérios de estratificação socioeconômica do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O status socioeconômico das famílias incluiu 94% das famílias na categoria E (com renda familiar equivalente a menos de dois salários mínimos), 4% na categoria D (entre dois e quatro salários mínimos) e 2% na categoria C (entre quatro e 10 salários mínimos). Em 2019, ano da última coleta de dados, o salário mínimo no Brasil era de 998,00 reais brasileiros (BRL) ou 257,21 dólares americanos (USD).

3.2 Procedimentos

3.2.1 Escala de Aquisições Iniciais de Linguagem (ELM)

O desenvolvimento inicial da linguagem foi avaliado usando a *Early Language Milestones* (ELM) (Coplan, 1993), que é uma ferramenta de avaliação de linguagem validada para crianças brasileiras de zero a 48 meses como Escala de Aquisições Iniciais de Linguagem (Lima, 1997), sendo utilizada como indicador sensível de integridade do desenvolvimento, que considera a avaliação profissional, a observação incidental do avaliador e o relato de observações dos pais e/ou cuidadores. A escala ELM pode ser adotada como uma medida válida do status de desenvolvimento entre crianças consideradas com alto risco para a presença de deficiências no desenvolvimento, levando em consideração a linguagem expressiva, linguagem receptiva e habilidade visual.

Os 41 itens são divididos em três seções correspondentes a diferentes áreas de função de linguagem: expressiva auditiva, receptiva auditiva e visual. Neste instrumento, os comportamentos são organizados em um gráfico em uma única folha de papel e divididos em 36 meses, para que seja possível localizar cada item e o mês em que uma habilidade específica começa. As habilidades receptivas auditivas incluem alerta e orientação para sons e seguir comandos verbais. Os marcos visuais de linguagem incluem sorriso social, reconhecimento visual pelos pais, rastreamento visual, imitação e início de jogos de gestos, e apontar com o indicador para identificar objetos desejados.

A função expressiva auditiva é subdividida em "conteúdo" (balbucio, gorjeio, palavras isoladas, frases de duas palavras, tamanho do vocabulário, etc.) e "inteligibilidade" (clareza da fala, percentual da fala da criança que é compreensível por estranhos).

O valor de delta percentil (Δ) foi utilizado para pontuar a escala, calculado pela fórmula $[(\text{pontuação obtida} - \text{pontuação esperada}) / \text{pontuação esperada} * 100]$ sendo que, quanto mais negativa a pontuação, mais distante a criança está do nível de desempenho esperado para sua idade.

O instrumento foi aplicado de acordo com o manual do desenvolvedor. O desenvolvimento da linguagem é considerado típico quando o valor de teto das três funções (expressiva auditiva, receptiva auditiva e visual) corresponde à idade cronológica da criança (Parlato-Oliveira, 1998; Leal et al., 2020).

3.2.2 Escalas Bayley de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena – terceira edição - Bayley III

Para investigação das habilidades do desenvolvimento da criança foi utilizada a *Bayley Scales of Infant and Toddler Development- third edition* (Bayley, 2006) versão traduzida para o português brasileiro como Escalas Bayley de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena (Madaschi et al., 2016) que avalia o desenvolvimento funcional progressivo de crianças na faixa etária de zero a 42 meses. O instrumento é reconhecidamente válido, possuindo alta sensibilidade e confiabilidade, e preciso na avaliação do desenvolvimento infantil, tanto para avaliação clínica quanto para utilização em pesquisas científicas.

A Bayley III abrange 5 domínios do desenvolvimento divididos em 5 escalas: Motora, Cognitiva, Linguagem, Socioemocional e Comportamento Adaptativo. Três desses domínios -

Cognitivo, Linguagem e Motor - são avaliados por itens administrados à criança, enquanto os domínios Socioemocional e Comportamento Adaptativo são baseados em informações fornecidas pelo cuidador principal para itens contidos em um questionário à parte. Um Inventário de Observação do Comportamento, projetado para ser completado pelo examinador e pelo cuidador, fornece informações com base nas observações feitas durante o teste.

A observação e interação da avaliadora com a criança foi realizada em salas de atendimento da ONG Caviver após treinamento da avaliadora realizado pela editora das escalas. Foi utilizado o material lúdico fornecido com os testes, e o desempenho de cada criança foi avaliado de maneira global, com a somatória do desempenho em cada escala.

A fim de avaliar o desenvolvimento dos bebês e crianças com SCZ (N=78), estes foram subdivididos nas seguintes faixas etárias: 12-18 (N= 20), 19-24 (N= 19), 25-30 (N= 20) e 31-36 (N= 19) meses.

A classificação foi realizada por meio da soma dos pontos obtidos em todos os itens administrados à criança em conjunto com a comparação de sua idade cronológica com sua idade apresentada pela pontuação no teste, dados esses que são convertidos utilizando as tabelas do próprio material.

Esses vários componentes permitem uma avaliação abrangente da criança, de forma a identificar crianças com atraso no desenvolvimento e planejar intervenções apropriadas, monitorar o progresso após a intervenção e a pesquisa do desenvolvimento.

3.2.3 Breve Questionário sobre o Sono na Infância (BQSI)

O Breve Questionário sobre o Sono na Infância – BQSI (Nunes et al., 2012) avalia a presença de distúrbios de sono em crianças de 0 a 3 anos com base na última semana de sono. Inclui questões que abordam os seguintes aspectos comportamentais do sono: duração do sono noturno e diurno; número de despertares noturnos; tempo de permanência em vigília durante a noite; tempo de início para o sono noturno; tempo para adormecer; método para adormecer; local onde dorme e posição preferida para dormir. Os critérios estabelecidos pelo BQSI para definir se a criança apresenta distúrbio de sono são: acordar mais de três vezes durante a noite; permanecer acordada por mais de uma hora; tempo total de sono menor que nove horas. Segundo o BQSI, a presença de ao menos um destes critérios é indicativo para distúrbio de sono.

3.2.4 Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC)

A Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC) é um instrumento proposto por Bruni et al. (1996) com 26 itens para a avaliação do sono em crianças e adolescentes com idades entre 3 e 18 anos. Neste estudo foi utilizada a versão brasileira, publicada por Ferreira et al. (2009). Cada item é numerado em um escore de 1 (nunca) a 5 (sempre), pela frequência nas últimas 6 semanas. Os escores da escala foram agrupados em seis fatores, segundo a proposta do instrumento, com um valor de corte para cada subescala, a saber: Distúrbios de Início e Manutenção do Sono - DIMS, ponto de corte de 21 pontos (duração do sono - questão 1, latência do sono - questão 2, ir para a cama sem relutância - questão 3, dificuldade em adormecer - questão 4, adormecer sem ansiedade - questão 5, despertares noturnos - questão 10 e dificuldade em adormecer - questão 11); Distúrbios Respiratórios do Sono – DRS, ponto de corte de 6 pontos (dificuldades respiratórias - questão 13, apneia do sono - questão 14 e ronco - questão 15); Distúrbios do Despertar - DD, ponto de corte de 11 pontos (sonambulismo - questão 17, terror noturno - questão 20 e pesadelos - questão 21); Distúrbios da Transição Sono-Vigília – DTSV, ponto de corte de 23 pontos (abalos - questão 6, distúrbios rítmicos do movimento - questão 7, alucinações hipnagógicas - questão 8, movimentação noturna - questão 12, sonilóquio - questão 18 e bruxismo - questão 19); Sonolência Excessiva Diurna – SED, ponto de corte de 19 pontos (dificuldade em acordar - questão 22, acordar cansado - questão 23, paralisia do sono - questão 24, sonolência diurna - questão 25); Hiperhidrose do Sono – HS, ponto de corte de 7 pontos (adormecer suado - questão 9 e transpirar durante a noite - questão 16) e Escore Total da EDSC, ponto de corte de 39 pontos.

Além de aplicar a EDSC, no presente estudo os pesquisadores investigaram a percepção por parte dos responsáveis a respeito do tempo de sono e da latência para iniciar o sono das crianças. Para isso, as duas primeiras perguntas da escala também geraram dados sobre o tempo de horas de sono a noite e sobre a latência do sono das crianças. Estes dados foram posteriormente associados com os mesmos dados obtidos pelo BQSI.

3.3 Análise dos Resultados

3.3.1 Estudo longitudinal da linguagem por meio da ELM

As análises descritivas incluíram média, desvio padrão e intervalos, sendo estes calculados para características gerais incluindo idade, sexo, idade gestacional, tipo de parto,

peso e circunferência da cabeça ao nascer (Tabela 1). Para testar se a distribuição pode se desviar de uma distribuição gaussiana, foi utilizado o teste de normalidade de D'Agostino & Pearson recomendado pelo programa estatístico GraphPad Prism (v. 9.0.2). A comparação entre os dados da ELM em diferentes grupos etários foi realizada usando o teste de comparação múltipla de Tukey. O coeficiente de correlação de postos de Spearman (r) foi utilizado para medir o grau de associação entre a circunferência da cabeça e a ELM. Os valores foram considerados significativamente diferentes para $p < 0,05$.

3.3.2 Estudo longitudinal do sono

A comparação entre os parâmetros de sono entre as diferentes faixas etárias foi realizada utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado foi de 0,05.

3.3.3 Estudo de correlação entre sono e linguagem ELM

As análises de correlação entre sono e o desempenho de linguagem foram realizadas utilizando o coeficiente de correlação de postos de Spearman (r). O nível de significância adotado foi de 0,05.

4 RESULTADOS

4.1 Estudo longitudinal da Linguagem

4.1.1 Estudo longitudinal da Linguagem por meio da ELM

Os resultados do presente estudo mostraram que 100% das crianças no grupo etário de 12 a 36 meses apresentaram pontuações mais baixas em habilidades auditivas expressivas (Tabela 2) e auditivas receptivas (Tabela 3) do que o esperado para a idade cronológica.

Tabela 2. Percentual de crianças com SCZ que foram capazes de realizar as habilidades auditivas expressivas conforme o esperado para cada faixa etária e na amostra total.

Auditiva Expressiva	12-18 (N=22)	19-24 (N=22)	25-30 (N=19)	31-36 (N=20)	Total (N=83)
Gorjeio (%)	100	100	100	95.00	98.80
Vogal recíproca (%)	86.40	86.40	26.30	90.00	85.54
Sorriso (%)	95.50	95.50	15.80	100	97.59
Bolhas (%)	63.60	27.30	15.80	30.00	37.35
Balb. Monos (%)	36.40	27.30	15.80	30.00	27.71
Balb. Polis (%)	4.50	18.20	10.50	15.00	13.25
“Mama/Papa”: qq (%)	4.50	9.10	10.50	15.00	10.84
“Mama/Papa”: correto (%)	4.50	9.10	5.30	15.00	9.64
Prim. Pal (não Mama/Papa) (%)	-	4.50	5.30	15.00	7.23
4-6 Palavras Únicas (%)	-	4.50	-	10.00	4.82
Faz 2 pedidos (%)	-	-	-	10.00	3.61
Frase 2 Pal. (%)	-	-	-	10.00	2.41
+ de 50 Pal. Únicas (%)	-	-	-	10.00	2.41
Eu/Você (%)	-	-	-	5.00	1.20
Compreendido por estranhos: 50% (%)	-	-	-	-	-
Preposições (%)	-	-	-	-	-
Conversação (%)	-	-	-	-	-
Objetos: nome e uso (%)	-	-	-	-	-
Compreendido por estranhos: 75% (%)	-	-	-	-	-
Compreendido por estranhos: 100% (%)	-	-	-	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 3. Percentual de crianças com SCZ que conseguiram realizar as habilidades auditivas receptivas conforme o esperado para cada grupo etário e na amostra total.

Auditiva Receptiva	12-18 (N=22)	19-24 (N=22)	25-30 (N=19)	31-36 (N=20)	Total (N=83)
Alerta voz (%)	100	100	100	100	100
Orientação lateral/voz (%)	90.90	72.70	78.90	75.00	79.52
Reconhece sons (%)	86.40	68.20	68.40	80.00	75.90
Orientação lateral/sino (%)	77.30	54.50	63.20	40.00	59.04
Orientação vertical/sino (%)	13.60	27.30	21.10	20.00	20.48
Inibe ao não (%)	9.10	9.10	21.10	20.00	14.46
Sino/diagonal (%)	-	-	21.10	-	4.82
Ordem 1 comando s/gesto (%)	-	-	5.30	5.00	2.41
Aponta + de 1 parte corpo (%)	-	-	5.30	5.00	2.41
Ordem 2 comandos s/gesto (%)	-	-	-	5.00	1.20
Aponta objetos nomeados (%)	-	-	-	10.00	2.41
Aponta objetos descritos pelo uso (%)	-	-	-	5.00	1.20
Ordens/noção espacial (%)	-	-	-	5.00	1.20

Fonte: Elaborado pelo autor.

Aproximadamente 96% das crianças entre 12 a 36 meses apresentaram pontuações mais baixas em habilidades visuais (Tabela 4) do que o esperado para a idade cronológica, demonstrando grave comprometimento em todas as três categorias avaliadas.

Tabela 4. Percentual de crianças com SCZ que conseguiram realizar as habilidades visuais conforme o esperado para cada grupo etário e na amostra total.

Visual	12-18 (N=22)	19-24 (N=22)	25-30 (N=19)	31-36 (N=20)	Total (N=83)
Sorriso (%)	100	95.50	100	100	98.80
Reconhece pais (%)	90.90	81.80	89.50	100	90.36
Reconhece objetos (%)	54.50	40.90	52.60	55.00	50.60
Responde para expres. faciais (%)	45.50	31.80	42.10	35.00	38.55
Seguimento visual (H, V) (%)	40.90	18.20	42.10	35.00	33.73
Pisca para perigo (%)	9.10	9.10	21.10	20.00	14.46
Imita jogos gestuais (%)	4.50	4.50	10.50	10.00	7.23
Ordem 1 comando c/gesto (%)	-	-	5.30	10.00	3.61
Inicia jogos gestuais (%)	-	-	5.30	10.00	3.61
Aponta objetos desejados (%)	4.50	4.50	5.30	10.00	6.02

Fonte: Elaborado pelo autor.

A análise do desenvolvimento da linguagem também mostrou que aproximadamente 100% das crianças produziam sons de vogais, mas apenas 27.7% produziam balbucios (Tabela 2). Da mesma forma, 100% das crianças respondiam à presença de sons, mas apenas 2,4% eram capazes de aceitar ordens, mesmo as mais simples com um único comando (Tabela 3). Em relação à habilidade visual, aproximadamente 90% das crianças reconheciam seus pais, mas menos de 10% imitavam jogos gestuais (Tabela 4).

A pontuação média da habilidade auditiva receptiva foi de 3.66 ± 1.76 ; a pontuação média da habilidade auditiva expressiva foi de 4.06 ± 2.23 , a pontuação média da habilidade visual foi de $3.48 \pm 2,0$ e a pontuação média total da escala foi de $11,2 \pm 5,2$ (Figura 2).

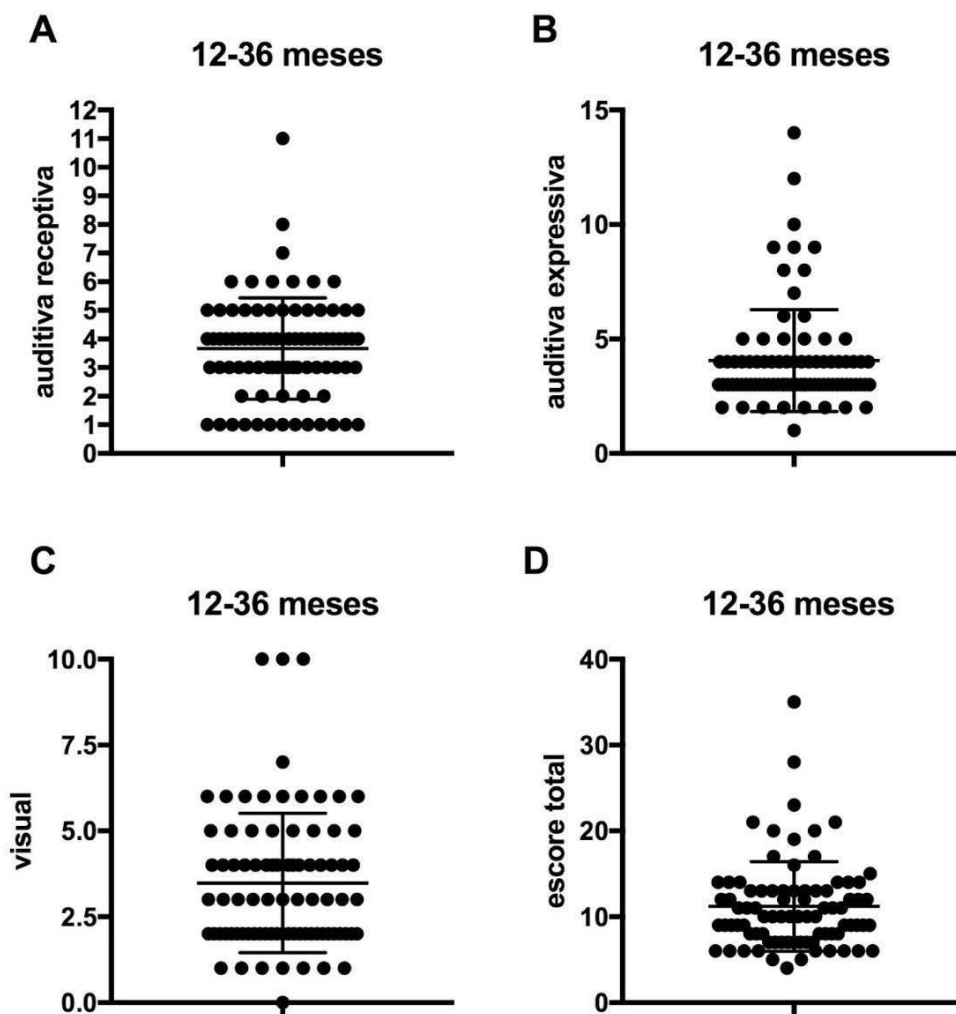


Figura 2. Parâmetros de linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva, C – visual e D – pontuação total) em bebês e crianças com a Síndrome Congênita do Zika Vírus com idades de 12 a 36 meses (N= 83).

Quando o delta percentil de cada parâmetro de linguagem foi analisado, constatou-se que as pontuações médias de delta percentil (Δ) para habilidade auditiva receptiva, auditiva expressiva, habilidade visual e percentil total médio foram $-68,5 \pm 15,2$, $-74,5 \pm 14,1$, $-65,2 \pm 20,1$ e $-70,4 \pm 13,6$, respectivamente (Figura 3).

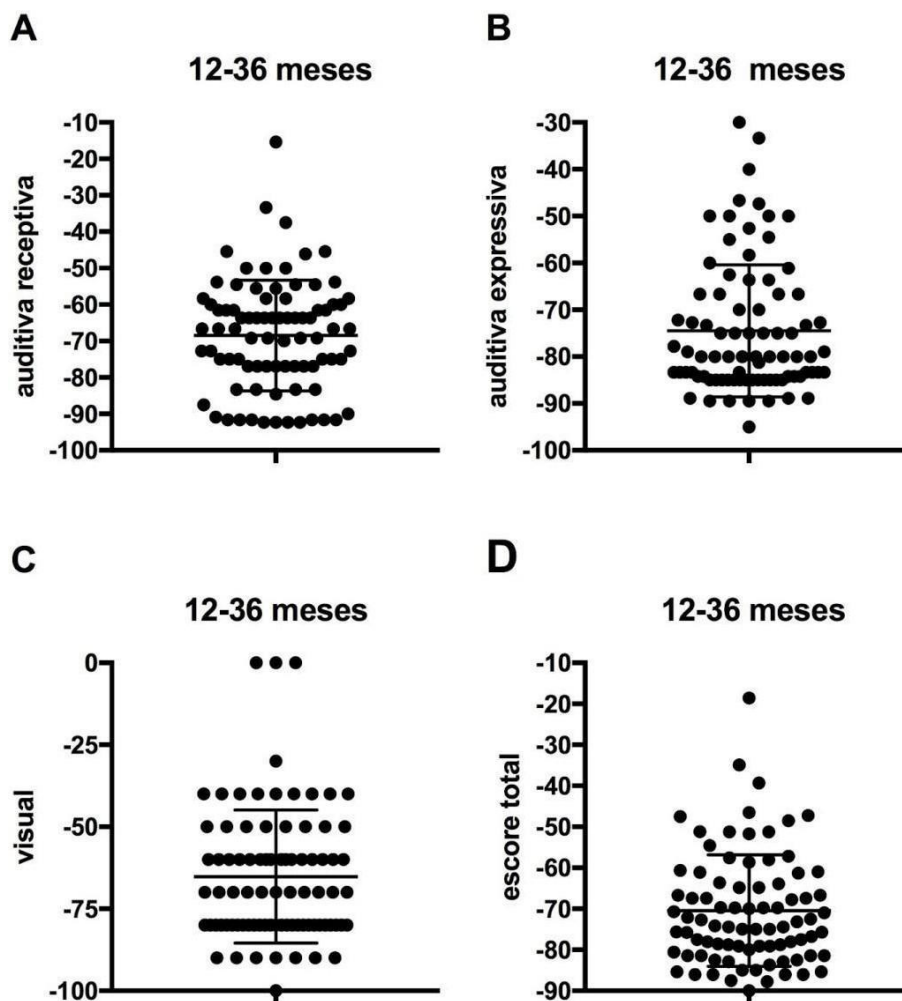


Figura 3. Delta percentil (Δ) dos parâmetros de linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva, C – visual e D – delta percentil total) em bebês e crianças com a Síndrome Congênita do Zika Vírus com idades de 12 a 36 meses (N= 83).

Não houve correlação significativa entre o perímetro cefálico e os parâmetros da ELM em nenhum grupo etário.

Ao comparar as pontuações auditivas receptivas, auditivas expressivas, visuais e totais de diferentes grupos etários de crianças, não encontramos diferença significativa entre os grupos, indicando que não houve melhora nas habilidades linguísticas nas crianças de grupos etários mais avançados (Figura 4).

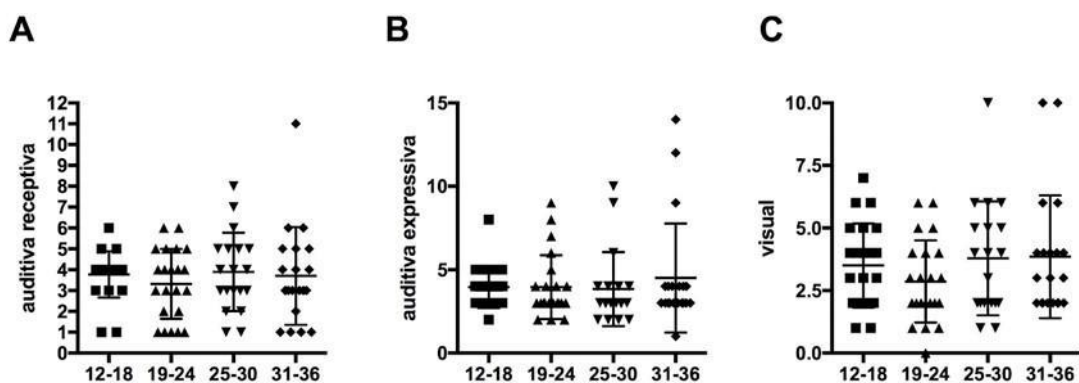


Figura 4. Habilidades de desenvolvimento da linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva e C – visual) em bebês e crianças de quatro grupos etários com a Síndrome Congênita do Zika Vírus (N= 83).

O mesmo padrão foi observado quando o delta percentil foi analisado (Figura 5).

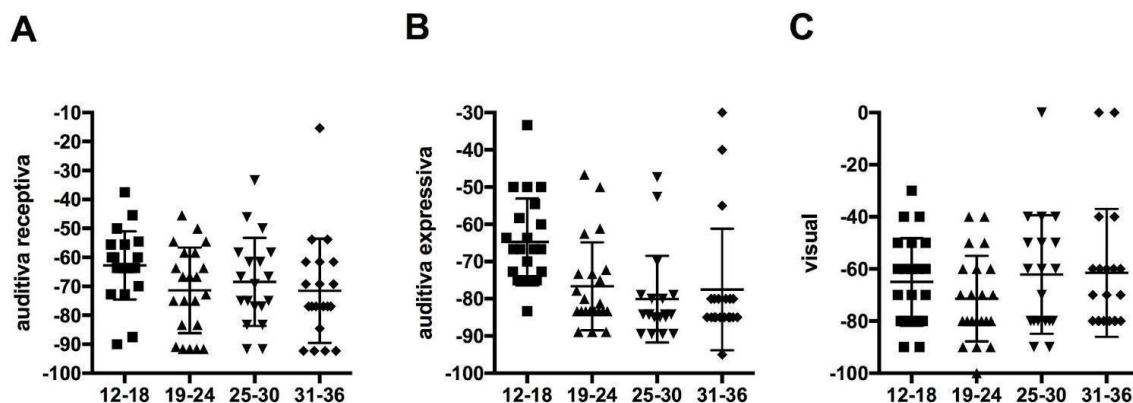


Figura 5. Delta percentil (Δ) das habilidades de desenvolvimento da linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva e C – visual) em bebês e crianças de quatro grupos etários com a Síndrome Congênita do Zika Vírus (N= 83).

Ao comparar o delta percentil total de crianças cujas mães foram contaminadas pelo ZIKV em diferentes trimestres, não foram encontradas diferenças significativas entre o desempenho de linguagem das crianças ($p=0.4285$) (Tabela 5).

Tabela 5. Delta percentil total da ELM expresso em valores mínimo, média e máximo, por trimestre gestacional.

Trimestre Gestacional	mín	média	máx
1º trimestre	-90.00	-75.95±3.105	-55.00
2º trimestre	-82.50	-70.90±3.987	-54.55
3º trimestre	-86.05	-67.74±7.980	-39.29

Fonte: Elaborado pelo autor.

Ao observar as mesmas crianças sequencialmente em idades diferentes, constatamos que as crianças oscilavam entre pontuações de um mínimo de 1 e um máximo de 5 para habilidades auditivas receptivas, de 1 a 9 para habilidades auditivas expressivas e de 1 a 8 para habilidades visuais no grupo de 12 a 36 meses, muito abaixo do esperado para a idade e sem uma evolução significativa (Figura 6).

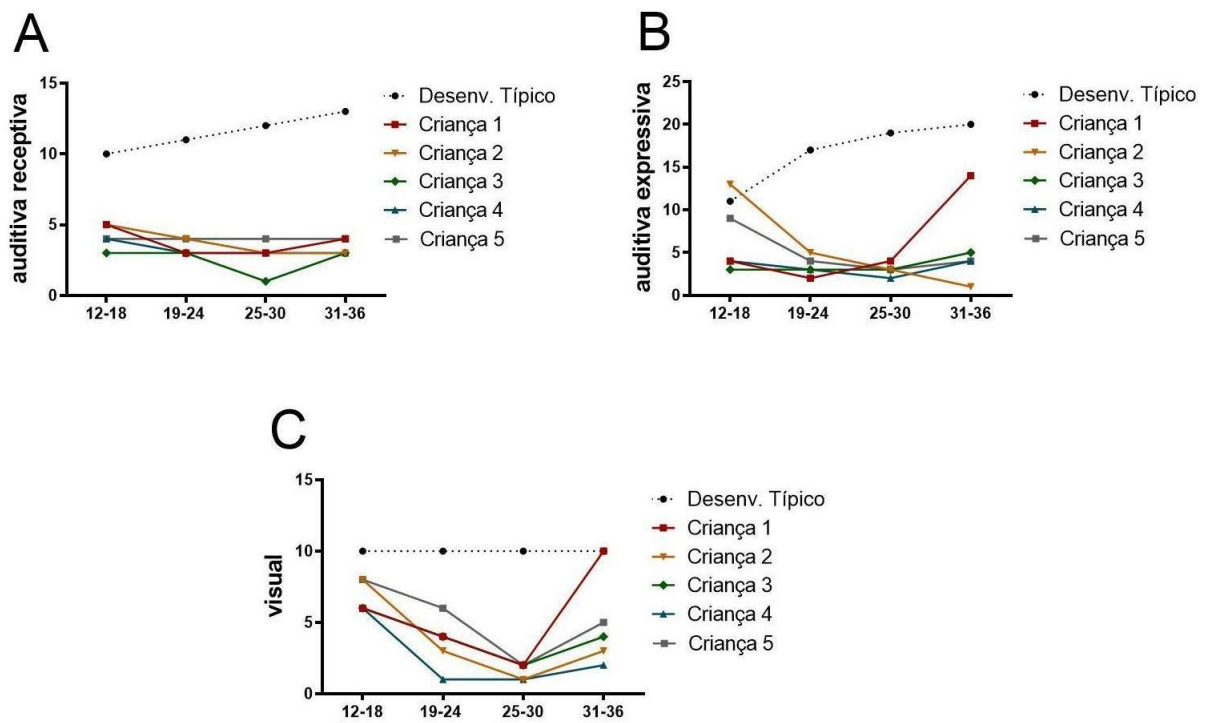


Figura 6. Trajetória individual das habilidades de desenvolvimento da linguagem (A – auditiva receptiva, B – auditiva expressiva e C – visual) em bebês e crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus (N=5) com idades variando em quatro grupos etários, comparadas com pontuações de desenvolvimento típico (N=5) indicadas pela escala ELM.

4.1.2 Estudo longitudinal da Linguagem por meio da Bayley III

Ao comparar os grupos, nas diferentes faixas etárias, entre as habilidades selecionadas, não houve diferença quanto à linguagem expressiva. Foram encontradas diferenças na Linguagem Receptiva entre 19-24 meses e 25-30 meses (7 [5-9] vs. 10 [8-11], $p=0,005$) e entre 25-30 meses e 31-36 meses (10 [8-11] vs. 7 [6-9], $p=0,021$). Houve diferença significativa na habilidade cognitiva entre 12-18 meses e 19-24 meses (7 [6-10] vs. 5 [4-6], $p=0,031$) e entre 19-24 meses e 25-30 meses (5 [4-6] vs. 9 [5-10] $p=0,010$). Na habilidade motora fina houve diferença entre 19-24 meses e 25-30 meses (2 [1-3] vs. 3 [3-4], $p=0,025$). Já na habilidade

social, subescala referente ao comportamento adaptativo, a diferença encontrada foi entre 25-30 meses e 31-36 meses (13 [13-15] vs. 12 [9-13], $p= 0,012$) (Tabela 6).

Tabela 6. Habilidades do neurodesenvolvimento a partir das Escalas Bayley de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena – Bayley III.

Habilidade	Meses	N	Mediana (Intervalo Interquartilico)
Linguagem Expressiva	12-18	20	6 (5-7)
	19-24	19	5 (4-7)
	25-30	20	6 (5-8)
	31-36	19	5 (5-6)
Linguagem Receptiva	12-18	20	9 (7-10)
	19-24	19	7 (5-9)*
	25-30	20	10 (8-11)*
	31-36	19	7 (6-9)*
Cognitivo	12-18	20	7 (6-10)*
	19-24	19	5 (4-6)*
	25-30	20	9 (5-10)*
	31-36	19	7 (5-9)
Motora Fina	12-18	20	3 (1-4)
	19-24	19	2 (1-3)*
	25-30	20	3 (3-4)*
	31-36	19	2 (1-3)
Social (Comportamento Adaptativo)	12-18	20	13 (12-15)
	19-24	19	12 (10-14)
	25-30	20	13 (13-15)*
	31-36	19	12 (9-13)*

Fonte: Elaborado pelo autor. * $p<0,05$

Ao comparar os dados de pontuação escalonada da escala de Linguagem da Bayley III entre as faixas etárias, foi encontrada diferença significativa entre a linguagem expressiva na faixa etária de 12-18 meses ($1,35 \pm 0,13$), quando comparada à faixa etária de 19-24 meses ($1,00 \pm 0,0$) ($p= 0,011$) (Figura 7A). Já em relação à linguagem receptiva, encontrou-se diferença entre as faixas etárias de 12-18 meses ($1,90 \pm 0,23$) e 19-24 meses ($1,20 \pm 0,11$) ($p=0,019$), e entre as faixas etárias de 12-18 meses e 31-36 meses ($1,21 \pm 0,09$) ($p= 0,021$) (Figura 7B).

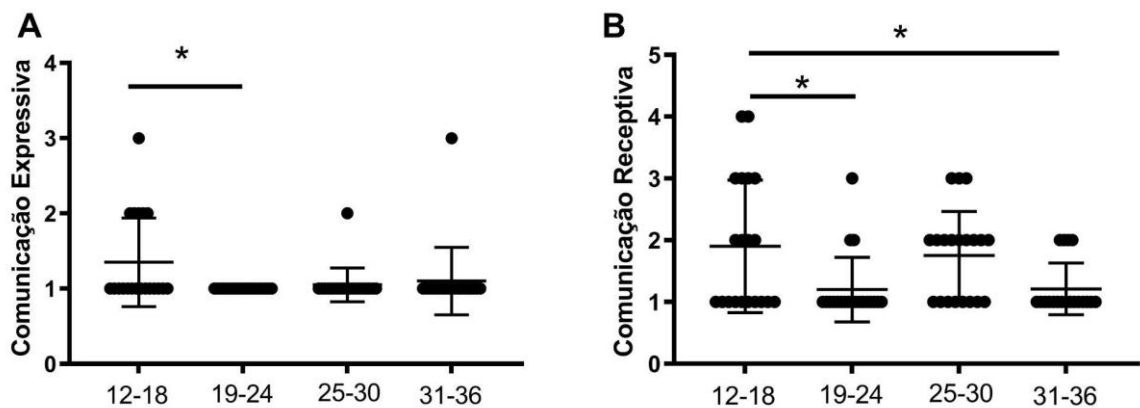


Figura 7. Comparação da pontuação escalonada do desempenho comunicativo de crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus em quatro faixas etárias diferentes (12-18 meses, 19-24 meses, 25-30 meses e 31-36 meses). (A) Comunicação Expressiva. (B) Comunicação Receptiva. N= 83. * $p < 0.05$.

Quando comparados os dados brutos obtidos na escala de Linguagem da Bayley III nas diferentes faixas etárias, não foi encontrada diferença significativa entre a comunicação expressiva (Figura 8A). Contudo, ao comparar os dados brutos de comunicação receptiva, foi encontrada diferença entre as faixas etárias de 19-24 ($7,25 \pm 0,51$) e 25-30 meses ($9,40 \pm 0,53$) ($p = 0,028$) (Figura 8B).

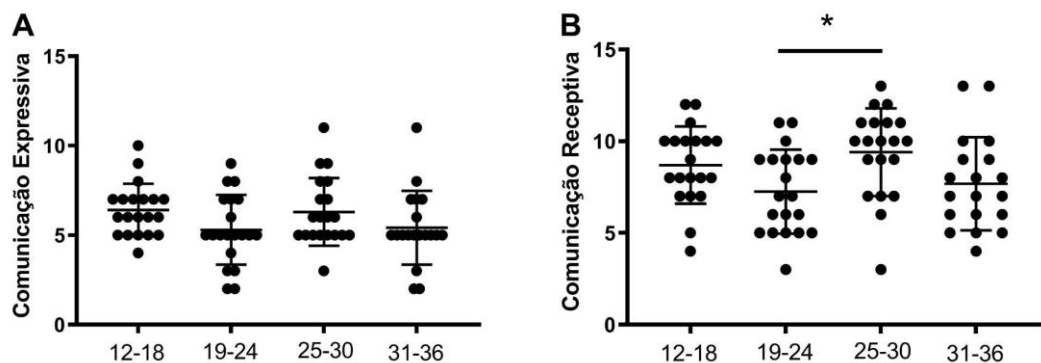


Figura 8. Comparação da pontuação bruta do desempenho comunicativo de crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus em quatro faixas etárias diferentes (12-18 meses, 19-24 meses, 25-30 meses e 31-36 meses). (A) Comunicação Expressiva. (B) Comunicação Receptiva. N= 83. * $p < 0.05$.

4.2 Estudo longitudinal do sono

Em relação à análise qualitativa da qualidade do sono segundo relato das mães e/ou cuidadores, 39.1% das crianças apresentaram latência maior do que 15 minutos para início do sono e 28.3% apresentaram sono agitado. Quanto à ocorrência de despertares noturnos, 37%

das crianças apresentaram mais do que três despertares por noite. De forma geral, 52.2% das crianças permanecem mais do que 60 minutos acordadas durante à noite, e 52.4% delas apresentam ronco.

Quanto aos aspectos qualitativos referentes à duração do sono, aproximadamente 80% das crianças apresentaram tempos totais de sono abaixo das diretrizes recomendadas (Paruthi, Brooks, D'Ambrosio et al., 2016), sem variação significativa entre faixas etárias (Tabela 7).

Tabela 7. Tempo total de sono (incluindo cochilos) por faixa etária e percentual de crianças com SCZ abaixo do recomendado pela Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS).

Faixa etária (em meses)	Tempo de sono recomendado	% de crianças com SCZ abaixo do recomendado
12-24	11-14h	78.8
25-36	10-13h	71.7

Fonte: Elaborado pelo autor.

De 12 a 24 meses de idade, as crianças apresentaram as seguintes características de sono: horário de dormir às 21:30h [21:00 - 22:30h], tempo de despertar noturno de 5 minutos [0-10 minutos]; duração do sono noturno de 10 horas [8,5-10 horas]; a latência do sono noturno foi de 15 minutos [10-35 minutos] (Tabela 8). De 25 a 36 meses de idade, as crianças apresentaram as seguintes características de sono: horário de dormir às 21:00h [21:00 - 22:00h], tempo de despertar noturno de 5 minutos [0-60 minutos]; duração do sono noturno de 8 horas [6-10 horas]; e a latência do sono noturno foi de 17,5 minutos [10-40 minutos] (Tabela 8).

Tabela 8: Valores mínimo, média e máximo dos parâmetros de sono de 12 a 36 meses.

Parâmetros	12-24 meses (N=33)			25-36 meses (N=60)		
	min	média	max	min	média	max
Horário em que vai para a cama (h)	18.0	21.3	26.0	10.0	21.0	24.0
Latência para início do sono (min)	5.0	15.0	90.0	0.0	17.5	450.0
Horário de início do sono (h)	19.0	22.0	27.3*	0.0	22.0	29.3*
Tempo de sono noturno (h)	5.0	10.0	12.0	0.0	8.0	12.0
Tempo acordado à noite (min)	0.0	5.0	60.0	0.0	5.0	450.0
Horário de despertar (h)	4.1	7.3	11.0	3.0	7.0	11.0
Tempo de sono diurno (min)	0.0	120.0	360.0	0.0	105.0	660.0
Despertares noturnos (u)	0.0	0.0	3.0	0.0	1.0	5.0

Fonte: Elaborado pelo autor. Legenda: *26 horas representa 24h + 2, o que significa que 2h do dia seguinte. 27 horas representa 24h + 3:30h, o que significa 3:30h do dia seguinte. 29.3 horas representa 24h + 5:30, o que significa que 5:30h do dia seguinte.

A análise longitudinal dos parâmetros de sono não revelou diferenças significativas entre as crianças nos quatro grupos etários examinados. Esse resultado permaneceu consistente quando o mesmo grupo de crianças foi avaliado em duas faixas etárias diferentes (Figura 9) e quando a mesma criança foi avaliada em duas faixas etárias distintas (Figura 10).

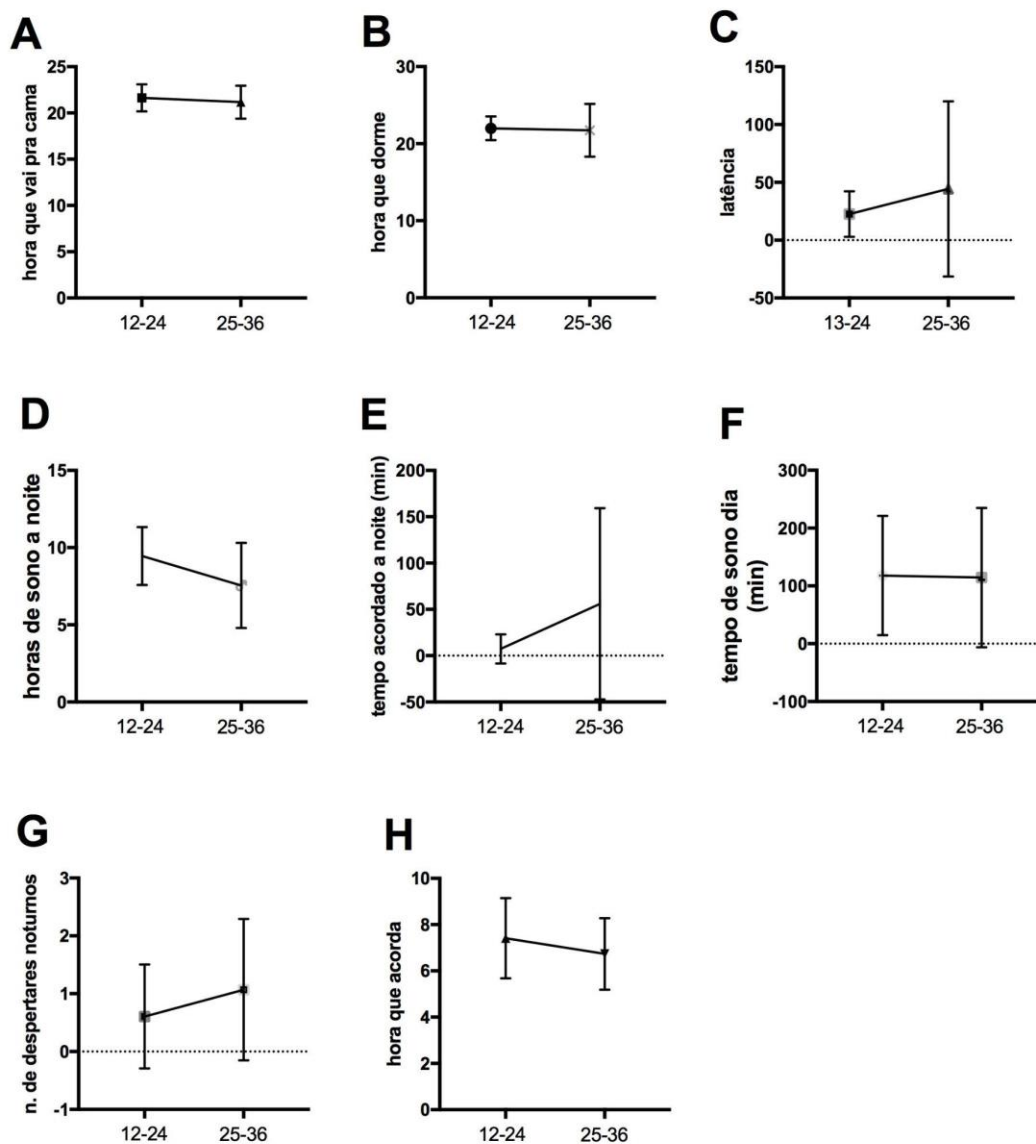


Figura 9. Parâmetros de sono longitudinais em crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus em duas faixas etárias diferentes (12-24 meses, 25-36 meses). (A) Horário em que a criança vai para a cama (hora de dormir). (B) Hora que dorme (Horário noturno de início do sono). (C) Tempo que a criança leva para iniciar o sono (latência). (D) Horas de sono a noite. (E) Tempo acordado durante a noite. (F) Tempo de sono dia. (G) Número de despertares noturnos. (H) Hora que acorda (Horário de despertar). N= 93.

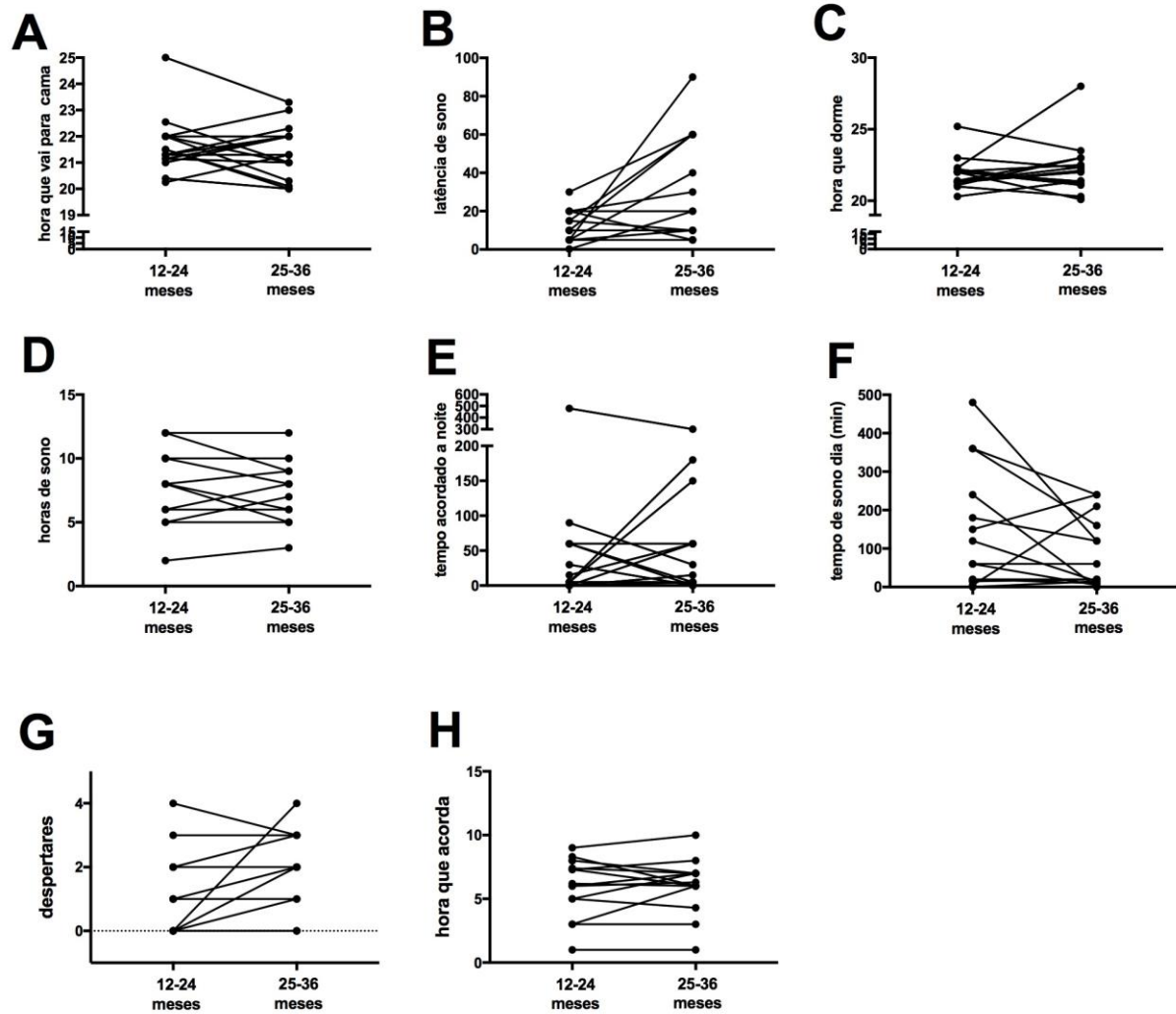


Figura 10. Parâmetros de sono longitudinais nas mesmas crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus em duas faixas etárias diferentes (12-24 meses e 25-36 meses). (A) Horário em que a criança vai para a cama (hora de dormir). (B) Tempo que a criança leva para iniciar o sono (latência de sono). (C) Hora que dorme (Horário noturno de início do sono). (D) horas de sono (Duração do sono noturno). (E) Tempo acordado durante a noite. (F) Tempo de sono dia (Duração do sono diurno). (G) Número de despertares noturnos. (H) Hora que acorda (Horário de despertar). N= 16.

4.3 Associações entre linguagem e sono

4.3.1 Associações entre habilidades de linguagem (ELM) e sono

As análises de correlação revelaram que na faixa etária de 12 a 24 meses há uma relação negativa entre a habilidade auditiva expressiva e os despertares noturnos (Figura 11A), e uma relação negativa entre a habilidade visual e o tempo acordado à noite, e com os despertares noturnos (Figura 11B e 11C).

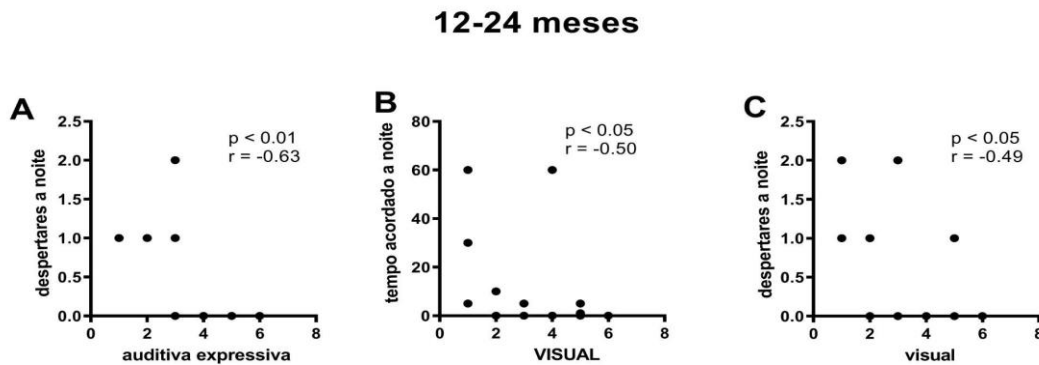


Figura 11. Correlações entre os parâmetros de sono e linguagem em bebês com Síndrome Congênita do Zika com idades entre 12 e 24 meses. (A) Correlação entre o número de despertares noturnos e a habilidade auditiva expressiva. (B) Correlação entre o tempo acordado durante a noite e a habilidade visual. (C) Correlação entre o número de despertares noturnos e a habilidade visual. N=19.

As análises de correlação no grupo etário de 25 a 36 meses revelaram uma relação negativa entre a habilidade auditiva receptiva e a latência do sono e as horas de sono noturno (Figura 12A e 12B), uma relação positiva entre a habilidade auditiva receptiva e o tempo de despertar (Figura 12C), e uma relação positiva entre a habilidade visual e a duração do sono noturno e o tempo de despertar (Figura 12D e 12E).

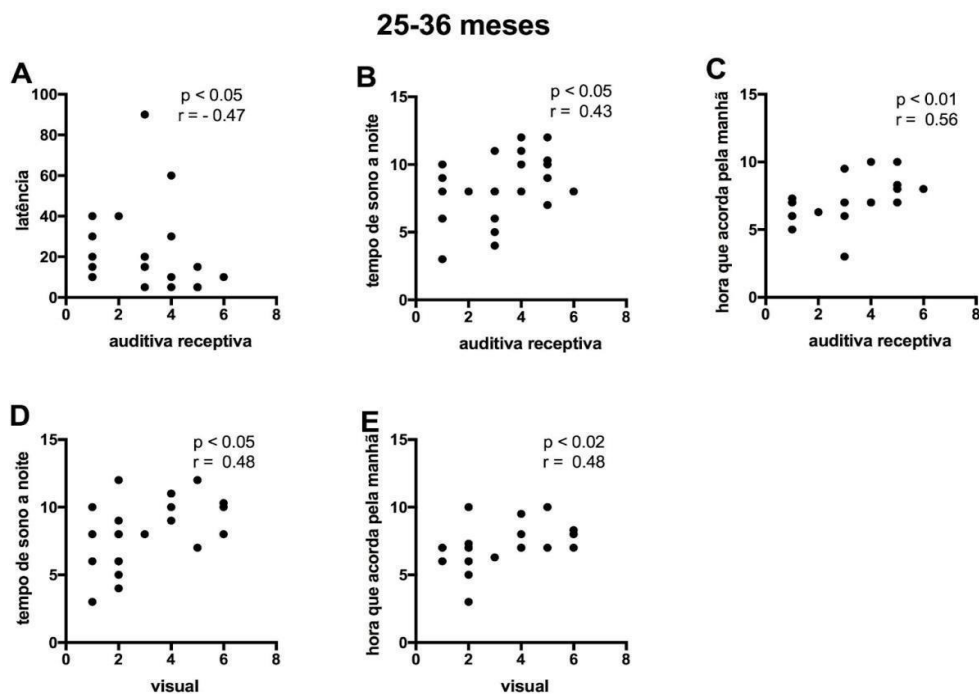


Figura 12. Correlações entre os parâmetros de sono e linguagem em bebês com Síndrome Congênita do Zika Vírus com idades entre 25 e 36 meses. (A) Correlação entre a latência e a habilidade auditiva receptiva. (B) Correlação entre o tempo de sono à noite e a habilidade auditiva receptiva. (C) Correlação entre o horário que acorda pela manhã e a habilidade auditiva receptiva. (D) Correlação entre o tempo de sono à noite e a habilidade visual. (E) Correlação entre o horário que acorda pela manhã e a habilidade visual. N=23.

4.3.2 Associação entre sono e linguagem por meio da Bayley III

As análises de correlação mostraram que a linguagem expressiva e receptiva estão relacionadas com as outras habilidades do neurodesenvolvimento selecionadas. A linguagem expressiva demonstra correlação com a cognição ($p= 0,000$, $r= 0,40$) e aspecto social do comportamento adaptativo ($p= 0,017$, $r= 0,27$). Enquanto que a linguagem receptiva demonstra relação significativa com a cognição ($p= 0,000$, $r= 0,81$), habilidade motora fina ($p= 0,000$, $r= 0,50$) e com o aspecto social do comportamento adaptativo ($p= 0,000$, $r= 0,58$) desses indivíduos.

Não foram encontradas correlações entre os dados de sono do BQSI e as habilidades de linguagem, tanto receptiva quanto expressiva, a partir da Escala Bayley de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena – Bayley III.

5 DISCUSSÃO

5.1 O desenvolvimento da Linguagem na SCZ

Considerando que a aquisição e o desenvolvimento da linguagem representam uma das maiores conquistas dos primeiros anos de vida das crianças, é crucial compreender como a Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ) pode impactar esse processo. O estudo longitudinal realizado nesta pesquisa permitiu analisar de forma abrangente o desenvolvimento da linguagem em bebês e crianças com SCZ, evidenciando as consequências da síndrome nas habilidades auditivas receptivas, auditivas expressivas e visuais em diferentes momentos do neurodesenvolvimento (grupos etários de 12 a 36 meses). Os resultados destacam que as crianças com SCZ enfrentam déficits significativos nessas habilidades, o que pode ter implicações profundas em seu desenvolvimento global (Iverson, 2010). Esses achados reforçam a importância de intervenções precoces e abrangentes para apoiar o desenvolvimento dessas habilidades em crianças com SCZ, visando mitigar os impactos negativos da síndrome em seu desenvolvimento neurocognitivo e socioemocional.

Os déficits graves nas habilidades de linguagem observados neste estudo são consistentes com pesquisas anteriores que utilizaram diferentes escalas de avaliação. Aqui encontramos que aos 36 meses, a maioria das crianças com SCZ apresentou um desempenho equivalente ao esperado para bebês de apenas 2 a 3 meses de idade, indicando um atraso significativo no desenvolvimento da linguagem. Esses resultados são semelhantes aos encontrados em um estudo anterior que utilizou a Escala Bayley de Desenvolvimento do Bebê

e da Criança Pequena (Bayley-III), onde crianças com SCZ aos 30 meses apresentaram pontuações de linguagem receptiva correspondentes a crianças com desenvolvimento típico de apenas 3.0 ± 2.9 meses, e de 2.3 ± 2.5 meses para linguagem expressiva (Wheeler et al., 2018).

Além disso, as avaliações realizadas pela Escala de Triagem de Desenvolvimento de Denver - segunda edição também demonstraram um desenvolvimento neuropsicomotor prejudicado em bebês e crianças com SCZ de aproximadamente 20 meses. Como nenhum dos participantes foi capaz de ficar em pé com apoio, andar ou dizer uma única palavra, foi apontada idade equivalente a 2.1 meses, 2.7 meses, 3.1 meses e 3.4 meses para habilidades de linguagem, motora grossa, motora fina/adaptativa e habilidades pessoais/sociais respectivamente (Alves et al., 2018).

As inter-relações entre o desenvolvimento psicomotor e de linguagem são, de fato, esperadas nesta faixa etária quando os bebês também adquirem e refinam todo um conjunto de novas habilidades motoras que transformam fundamentalmente suas experiências com objetos e pessoas. A locomoção independente é um dos eventos de desenvolvimento motor mais aguardados pelos pais e, juntamente com a aquisição da linguagem, é um dos eventos com maior impacto no mundo do bebê (Iverson, 2010).

Essas experiências exploratórias multimodais, possíveis devido à progressão das habilidades motoras, oferecem oportunidades para a extração de informações perceptuais que desempenham um papel central nos avanços cognitivos relacionados ao aprendizado de palavras (Iverson, 2022).

Esperava-se que as crianças com SCZ no presente estudo apresentassem algum nível de comprometimento neurodesenvolvimental nas habilidades investigadas, uma vez que 100% delas apresentavam microcefalia com malformações cerebrais e 22,9% (n=19) apresentam microcefalia grave com malformações cerebrais. Em casos de microcefalia sem SCZ, os resultados cognitivos geralmente estão associados ao perímetro cefálico ao nascer (quanto menor, pior o resultado), com cerca de 10.5% de risco de deficiência intelectual quando o perímetro está entre -2 e 3 desvios-padrão, 51.2% quando está entre -3 e 4 desvios-padrão e 100% para um perímetro menor que -4 desvios-padrão (Dolk, 1991; Stoler-Poria, Lev, Schweiger et al., 2010). Ao analisarmos a correlação entre o perímetro cefálico e os parâmetros da ELM, não encontramos correlação em nenhuma das quatro faixas etárias avaliadas. Isso

mostra a complexidade da SCZ, que apresenta danos graves ao desenvolvimento do sistema nervoso central que vão além da microcefalia com profundas alterações neuroanatômicas.

Quanto ao detalhamento dos resultados relacionados aos parâmetros de linguagem, o presente estudo mostrou um quadro preocupante no desenvolvimento da comunicação verbal em crianças com SCZ. Aos 36 meses de idade, apesar das crianças serem capazes de produzir sons de vogais, apenas uma minoria (27,7%) apresentou balbucios, e nenhuma criança usou palavras para se comunicar. As habilidades precoces de linguagem receptiva, como responder a sons no ambiente, foram mais comuns, com a maioria das crianças demonstrando essa capacidade. No entanto, a capacidade de acatar ordens simples, mesmo aquelas com um único comando, foi extremamente limitada, com apenas 2,4% das crianças sendo capazes de realizar essa tarefa. Além disso, a imitação de movimentos gestuais foi pouco frequente, sendo observada em menos de 10% das crianças. Esses resultados destacam a complexidade e a gravidade dos déficits de linguagem enfrentados por crianças com SCZ e são consistentes com o quadro de atraso no desenvolvimento da expressão verbal observado em outras avaliações.

Dados da literatura com a Bayley-III mostraram que 35.9% das crianças apresentam linguagem receptiva mais abstrata, como apresentar algum tipo de resposta aos seus nomes, enquanto apenas 0.83% foram capazes de identificar objetos com base em palavras. No geral, 71.8% conseguiam vocalizar em estados emocionais como felicidade ou descontentamento, e sorrir; 70.9% conseguiam rir ou vocalizar em resposta à interação social. No geral, 38.8% usavam sons vocálicos, mas apenas 1.9% usavam palavras para se comunicar, e 7.8% balbuciavam e imitava sons (Wheeler et al., 2018).

A diferença entre o desempenho na linguagem receptiva e expressiva confirmam que os prejuízos motores e cognitivos resultam em mais dificuldades na produção da fala do que na habilidade de compreender a linguagem (Houwen et al., 2016), o que explica por que algumas crianças com SCZ podem compreender a comunicação verbal sem conseguir se expressar em palavras.

Um estudo recente que avaliou habilidades comunicativas e funções auditivas corticais e subcorticais nesta população, indicou que as crianças com a SCZ apresentaram comportamento adaptativo significativamente inferior em domínios relacionados à comunicação e socialização quando comparadas com indivíduos com desenvolvimento típico na mesma faixa etária (Key et al., 2024). Tal fato pode estar associado à redução da amplitude

e maior latência de resposta de onda N2 na avaliação de Potencial Evocado Auditivo Cortical (PEAC), que demonstrou evidências de diferenciação de sons de fala reduzida nesta população (Key et al., 2024). Esta seria uma possível explicação para o fato de que as crianças com SCZ, apesar de reagirem à presença de estímulos, não foram capazes de utilizar palavras para se comunicarem.

Os resultados das avaliações de crianças de 7 a 32 meses cujas mães foram expostas ao ZIKV, mas não apresentaram as características da SCZ ao nascer, revelaram uma porcentagem menor, mas não menos preocupante, de crianças com problemas neurodesenvolvimentais. Percentagens de 20 a 40% apresentaram atrasos leves, e 12,3% apresentaram atrasos moderados a graves nas habilidades cognitivas e motoras (Nielsen-Saines et al., 2021). Os melhores resultados na função de linguagem foram observados em crianças do sexo feminino, nascidas a termo, com exames oculares normais e infecção materna tardia na gravidez (Costa et al., 2016; Nielsen-Saines et al., 2019).

A literatura aponta que infecções maternas no primeiro e segundo trimestre estão associadas à risco elevado de aborto espontâneo, de perda fetal e SCZ (Chen et al., 2017; Gonce et al., 2018; Pomar et al., 2019). Consequentemente, infecções tardias parecem representar menores consequências para o feto e o neonato (Lambert et al., 2017; Pomar et al., 2017; Hoen et al., 2018). Contudo a análise dos nossos dados não demonstrou diferença no comprometimento de linguagem de crianças com a SCZ cujas mães foram infectadas no início ou final da gestação, dado que pode ser explicado pela baixa ocorrência nesta amostra populacional de crianças cujas mães foram infectadas tardiamente (Pomar et al., 2019).

Neste ponto, é possível levantar algumas hipóteses prováveis sobre o que se pode esperar do desenvolvimento dessas crianças ao longo do tempo. Os resultados do presente estudo e os já relatados na literatura sobre o neurodesenvolvimento pós-natal de crianças com SCZ parecem sugerir que o desenvolvimento das habilidades linguísticas não irá além do que foi encontrado neste grupo etário. A maioria das crianças deve permanecer com linguagem equivalente a, aproximadamente, 2 a 3 meses (Belluck, Franco, 2017).

Os resultados permitem concluir também que é necessário acompanhar essas crianças com SCZ ao longo do tempo, pois a maioria delas não consegue produzir sons consonantais e, assim, deve ser avaliada a possibilidade de comunicar suas necessidades básicas por meio de comunicação alternativa, incluindo o uso de dispositivos de comunicação assistiva.

5.2 O desenvolvimento de parâmetros do Sono na SCZ e sua relação com o desenvolvimento da Linguagem

O presente estudo analisou os padrões de sono em bebês e crianças com SCZ e sua relação com o desenvolvimento da linguagem. Como já indicado por estudo anterior (Pinato et al., 2018), os resultados confirmaram que o desenvolvimento dos padrões de sono foi de fato afetado nessas crianças, com 80% delas apresentando tempos totais de sono abaixo das diretrizes recomendadas para suas faixas etárias, independentemente da faixa etária analisada.

A dificuldade no estabelecimento de padrões de sono nesta população pode ser devido ao grave comprometimento cerebral que acompanha essa condição, levando a déficits estruturais e interrupções nas conexões entre áreas importantes envolvidas no controle do ciclo sono e vigília (D'Souza et al., 2020). Além disso, o comprometimento motor, alterações hormonais, moleculares e imunológicas presentes nestas crianças também podem afetar o sono (da Silveira Cruz-Machado et al., 2021; Hulst et al., 2021).

Quanto à associação entre sono e problemas no desenvolvimento da linguagem, sabe-se que a rotina de sono saudável é um fator-chave para o desenvolvimento geral e o bem-estar na primeira infância (Tham, Schneider, Broekman, 2017; Mindell, Williamson, 2018). Nossa hipótese de que haveria associações entre sono e habilidades linguísticas foi confirmada já em bebês no primeiro ano de vida, quando o horário de dormir e os despertares noturnos estavam relacionados à habilidade auditiva expressiva, com impacto negativo. Isso sugere que um horário de dormir mais tardio e mais despertares noturnos podem estar associados a um desempenho reduzido na habilidade auditiva expressiva. Assim, os déficits persistentes no desenvolvimento da linguagem demonstrados nessa população podem ser exacerbados pelos distúrbios do sono. Essa associação foi sugerida anteriormente no desempenho auditivo (Leite Filho et al., 2017) e do vocabulário receptivo e expressivo (Horváth et al., 2015) em outros contextos.

No presente estudo, aos 24 meses de idade, houve relação negativa entre os despertares noturnos e a habilidade auditiva expressiva, indicando que um maior número de despertares noturnos pode estar associado a um pior desempenho auditivo expressivo. Aos 36 meses, houve relação negativa entre a habilidade auditiva receptiva e dois parâmetros de sono: latência do sono e duração do sono noturno. Isso sugere que uma latência de sono mais longa e menos horas de sono noturno podem estar associadas a um pior desempenho auditivo receptivo. Nesta

faixa etária a habilidade visual apresentou relação positiva tanto com a duração do sono noturno quanto com o horário de acordar. Isso sugere que um sono noturno mais longo e acordar mais tarde podem estar associados a um melhor desempenho na habilidade visual dessas crianças.

A falta de estabelecimento de padrões de sono pode não ser o fator determinante, mas desempenharia um papel importante no desenvolvimento da linguagem destas crianças. Crianças que têm uma rotina regular de sono e hábitos de sono saudáveis podem ser mais receptivas à aprendizagem da linguagem, com melhoria na atenção e comportamento (Belli et al., 2022; Stores, Stores, 2022).

Durante o sono, o cérebro processa e armazena as informações adquiridas durante o dia. Isso é essencial para o desenvolvimento das habilidades linguísticas, pois o cérebro organiza e retém as palavras, sons e estruturas linguísticas aprendidas. Crianças que têm sono insuficiente ou de má qualidade podem enfrentar dificuldades na consolidação da linguagem, o que pode afetar negativamente seu progresso linguístico (Pecora et al., 2022; Li et al., 2022; Stores, Stores, 2022).

Bebês e crianças que dormem adequadamente têm melhor atenção, memória e capacidades de processamento de informações, além de habilidades perceptivas auditivas, visuais e motoras (Walker et al., 2002; Gottselig et al., 2004).

A complexa interconexão entre sono, linguagem e desenvolvimento cognitivo descrita neste estudo destaca que a base etiológica da SCZ impõe às crianças com esse diagnóstico um espectro fenotípico muito maior e mais complexo do que anteriormente descrito.

Em síntese, o presente estudo revelou que, até os 36 meses de idade, não houve consolidação de um padrão regular de sono em crianças com SCZ, mostrando que o sono nessas crianças ainda está comprometido, com uma alta prevalência de problemas de sono desde os primeiros meses de vida. Além disso, o estudo identificou correlações significativas entre os parâmetros de qualidade do sono e habilidades linguísticas receptivas, expressivas e visuais em diferentes faixas etárias, corroborando com estudos que demonstraram que crianças com distúrbios de sono apresentam pior desempenho de linguagem (Hamasaki Uema et al., 2007; Liukkonen et al., 2012; Corrêa et al., 2017; Corrêa et al., 2022). Os achados deste estudo enfatizam que os problemas no desenvolvimento de padrões de sono e no desenvolvimento da linguagem estão associados na SCZ, destacando a complexa interconexão entre sono,

desenvolvimento neurológico e linguagem, e que as crianças com SCZ enfrentam desafios adicionais devido à gravidade de seus distúrbios do sono.

6 CONCLUSÕES

- As crianças com SCZ chegaram aos 36 meses de idade com um desempenho nas escalas de desenvolvimento de linguagem equivalente a uma faixa etária de 2 a 3 meses.
- Não houve evolução nos parâmetros da linguagem receptiva e expressiva durante os primeiros 36 meses de idade.
- Não houve evolução nos parâmetros de sono durante os primeiros 36 meses de idade.
- Quanto mais tarde o horário de dormir e quanto maior o número de despertares, pior foi a habilidade auditiva expressiva das crianças.
- Quanto mais tempo a criança demorou para dormir e quanto menor a duração do sono, pior a habilidade auditiva receptiva.
- Quanto maior a duração do sono, melhor foi o desempenho na habilidade visual.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, V. M et al. Avaliação da linguagem: teoria e prática do processo de avaliação infantil do comportamento linguístico infantil. São Paulo: Santos. p.33-139, 2013.

AIMARD, P. O surgimento da linguagem na criança. Trad. Claudia Schilling. Porto Alegre: Artmed, 1998

ALBUQUERQUE, M. F. P. M. et al. The microcephaly epidemic and Zika virus: building knowledge in epidemiology. *Cadernos de saude publica*, v. 34, 2018: e00069018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00069018>.

ALVES LV, et al. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. *BMJ Open*. 2018; 8 (7): e021304. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021304>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION - ASHA. Spoken language disorders. 2023. Disponível em: <http://www.asha.org/Practice-Portal/Clinical-Topics/Spoken-Language-Disorders>. Acesso em 20 nov 2023.

BAUD, D. et al. An update on Zika virus infection. *The Lancet*, v. 390, n. 10107, p. 2099- 2109, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31450-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31450-2).

BELLI, A. et al. Children with neurodevelopmental disorders: how do they sleep? *Current Opinion in Psychiatry*, v. 35, p. 345-351, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000790>.

BELLUCK, P.; FRANCO, T. For Brazil's Zika families, a life of struggle and scares. *The New York Times*, 2017. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2017/03/11/health/zika-virus-brazil-birth-defects.html>. Acesso em 8 de novembro de 2023.

BISHOP, D. V. M. Which neurodevelopmental disorders get researched and why? *PLoS One*, v. 5, n. 11, 2010.

BISHOP, D.; RUTTER, M. Neurodevelopmental disorders: conceptual issues. In: *RUTTER'S CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY*. Oxford: Blackwell, 2008. p. 32-41.

BRASIL, C. D. C. Critério de classificação econômica Brasil. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), 2022.

BRAZ AQUINO, F. S.; SALOMÃO, N. M. R. Intencionalidade comunicativa e atenção conjunta: uma análise em contextos interativos mãe-bebê. *Psicologia: reflexão e crítica*, v. 24, p. 107-115, 2011.

- BRUNI, O.; ANGRIMAN, M. Pediatric insomnia: new insights in clinical assessment and treatment options. *Archives Italiennes Biologie*, v.153, n. 2, p.144-156, 2015
- CAMPOS, A. G. M.; LIRA, R. P. C.; ARANTES, T. E. F. Optical coherence tomography of macular atrophy associated with microcephaly and presumed intrauterine Zika virus infection. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 79, n. 6, p. 400-401, 2016.
- CARMASSI, C. et al. Systematic Review of Sleep Disturbances and Circadian Sleep Desynchronization in Autism Spectrum Disorder: Toward an Integrative Model of a Self-Reinforcing Loop. *Frontiers in Psychiatry*, v. 10, 2019, 366. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00366>.
- CHEN, J. et al. Outcomes of congenital Zika disease depend on timing of infection and maternal-fetal interferon action. *Cell Reports*, v. 21, n. 6, 2017, p. 1588-1599.
- CONWAY, L.J. et al. Maternal communicative behaviours and interaction quality as predictors of language development: Findings from a community-based study of slow-to-talk toddlers. *International journal of language & communication disorders*, v. 53, n. 2, p.339-354, 2018.
- COPLAN, J. *Early Language Milestone Scale*, second ed. ProEd Inc., 1993.
- CORRÊA, C. et al. Oral language skills in Brazilian children with obstructive sleep apnea. *Research in Developmental Disabilities*, v. 128, 2022, 104300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2021.104300>.
- CORRÊA, C. et al. Sleep quality and communication aspects in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 100, 2017, p. 57-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.06.028>.
- COSTA MONTEIRO, LM et al. Neurogenic bladder in the settings of congenital Zika syndrome: a confirmed and unknown condition for urologists. *Journal of Pediatric Urology*, v. 15, n. 5, p. 450. e1-450. e7, 2019.
- COSTA, F. et al. Emergence of congenital Zika syndrome: viewpoint from the front lines. *Annals of internal medicine*, v. 164, n. 10, p. 689-691, 2016. DOI: <https://doi.org/10.7326/M16-0332>.
- DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO, S. et al. Disrupted nocturnal melatonin in autism: Association with tumor necrosis factor and sleep disturbances. *Journal of Pineal Research*, v. 70, 2021, e12715. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12715>.
- DE FATIMA VASCO ARAGAO M. et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*, 2016; 353: i1901.
- DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 173, n. 4, 2017, p. 841-857. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38170>.

DOLK, H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 33, n. 11, 1991, p. 974-983. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1991.tb14813.x>.

D'SOUZA, D. et al. Sleep is atypical across neurodevelopmental disorders in infants and toddlers: A cross-syndrome study. *Research in Developmental Disabilities*, v. 97, 2020, 103549. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.103549>.

FADINI, C. C. et al. Influence of sleep disorders on the behavior of individuals with autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 9, 2015, 347. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00347>.

FERREIRA, V. R. et al. Sleep disturbance scale for children: translation, cultural adaptation, and validation. *Sleep Medicine*, v. 10, 2009, p. 457-463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.03.018>.

GEOFFRAY, M. M. et al. Are circadian rhythms new pathways to understand Autism Spectrum Disorder?. *Journal of Physiology-Paris*, v. 110, n. 4, p. 434-438, 2016.

GERVAIN, J. Typical language development. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, 2020. p. 171-183.

GONCE, A. et al. Spontaneous abortion associated with Zika virus infection and persistent viremia. *Emerging Infectious Diseases*, v.24, n. 5, 2018, p. 933-935.

GONIK, L. et al. Auditory and Language Development Assessment of Newborns Aged One to Four Years Exposed to Gestational Zika Virus Infection: A Case Series. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, 2021, p. 6562. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18126562>.

GOTTSELIG, J. M. et al. Sleep and rest facilitate auditory learning. *Neuroscience*, v. 127, 2004, p. 557-561. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.05.053>.

GREGORY, A. M.; SADEH, A. Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents. *Sleep medicine reviews*, v. 16, n. 2, p. 129-136, 2012.

HAMASAKI UEMA, S. F. et al. Assessment of cognitive learning function in children with obstructive sleep breathing disorders. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 73, 2007, p. 315-320.

HEUKELBACH, J. et al. Zika virus outbreak in Brazil. *The Journal of Infection in Developing Countries*, v. 10, n. 02, 2016, p. 116-120.

HOEHL, S; STRIANO, T. The development of emotional face and eye gaze processing. *Developmental Science*, v. 13, n. 6, p. 813-825, 2010.

HOEN, B. et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *The New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 11, 2018, p. 985-994.

HORVÁTH, K. et al. Napping facilitates word learning in early lexical development. *Journal of Sleep Research*, v. 24, 2015, p. 503-509. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsr.12306>.

HOUWEN, S. et al. The interrelationships between motor, cognitive, and language development in children with and without intellectual and developmental disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, v. 53, 2016, p. 19-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.01.012>.

HUBER, R. et al. TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PloS One*, v. 2, n. 3, 2007, p. e276.

HULST, R. Y. et al. Sleep problems in children with cerebral palsy and their parents. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 63, 2021, p. 1344-1350. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14920>.

IVERSON, J. M. Developing language in a developing body, revisited: The cascading effects of motor development on the acquisition of language. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, v. 13, n. 6, p. e1626, 2022.

IVERSON, J. M. Developing language in a developing body: the relationship between motor development and language development. *Journal of Child Language*, v. 37, n. 2, p. 229-261, mar. 2010. DOI: [10.1017/S0305000909990432](https://doi.org/10.1017/S0305000909990432).

KEY, A. et al. Auditory Neural Responses and Communicative Functioning in Children With Microcephaly Related to Congenital Zika Syndrome. *Ear & Hearing*, 2024, p. 10.1097. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001477>.

KOBAYASHI, K. et al. Poor toddler-age sleep schedules predict school-age behavioral disorders in a longitudinal survey. *Brain and Development*, v. 37, n. 6, p. 572-578, 2015.

KURTH, S. et al. Sleep and early cortical development. *Current sleep medicine reports*, v. 1, p. 64-73, 2015.

LAMBERT, V. P. L.; MALINGER, G. The Zika virus epidemic in French Guiana: proposition of an ultrasound based score for the diagnosis of fetal congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 50, 2017, p. 1-47.

LAMÔNICA, D. A. C.; BRITTO, D. B. O. (Org.). *Tratado de Linguagem: Perspectivas Contemporâneas*. 1. ed. Ribeirão Preto: BookToy, 2017. v. 1. 320 p.

LANGE, T.; DIMITROV, S.; BORN, J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1193, n. 1, p. 48-59, 2010.

LEAL, M. D. C. et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 86, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.06.001>.

LEITE FILHO, C. A. et al. Auditory behavior and auditory temporal resolution in children with sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine*, v. 34, 2017, p. 90-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.009>.

LI, Q. K. W. et al. Does Where You Live Predict What You Say? Associations between Neighborhood Factors, Child Sleep, and Language Development. *Brain Sciences*, v. 12, 2022, p. 223. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci12020223>.

LI, W. et al. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nature Neuroscience*, v. 20, 2017, p. 427–437. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.4479>.

LIMA, M. C. M. P. Avaliação da fala de lactentes no período pré-linguístico: uma proposta de triagem para problemas auditivos. Tese (Doutorado em Neurociências) – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 1997

LIU, J. et al. Childhood sleep: physical, cognitive, and behavioral consequences and implications. *World Journal of Pediatrics*, 2022, p. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00647-w>.

LIUKKONEN, K. et al. Symptoms at presentation in children with sleep-related disorders. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 76, 2012, p. 327-333. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.12.010>.

MADASCHI, V. et al. Bayley-III Scales of Infant and Toddler Development: Transcultural Adaptation and Psychometric Properties. *Paideia, Ribeirão Preto*, v. 26, n. 64, p. 189-197, 2016.

MALOW, B. A.; MCGREW, S. G. Sleep disturbances and autism. *Sleep Medicine Clinics*, v. 3, n. 3, 2008, p. 479-488.

MALT, B. C. et al. Knowing versus naming: Similarity and the linguistic categorization of artifacts. *Journal of Memory and Language*, v. 40, n. 2, p. 230-262, 1999.

MARIA-MENGEL, M. R. S.; LINHARES, M. B. M. Risk factors for infant developmental problems. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, p. 837-842, 2007.

MARKS, G. A. et al. A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behavioural brain research*, v. 69, n. 1-2, p. 1-11, 1995.

MCGREGOR, K. K.; ALPER, R. M. Sleep disorders as a risk to language learning and use. *EBP Briefs*, v. 10, n. 1, 2015, p. 1.

MENDES, D. M. L. F.; PESSÔA, L. F. Comunicação afetiva nos cuidados parentais. *Psicologia em estudo*, v. 18, p. 15-25, 2013.

MINDELL, J. A.; WILLIAMSON, A. A. Benefits of a bedtime routine in young children: Sleep, development, and beyond. *Sleep Medicine Reviews*, v. 40, 2018, p. 93-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.10.007>.

MIRMIRAN, M.; VAN SOMEREN, E. U. S. The importance of REM sleep for brain maturation. *Journal of Sleep Research*, v. 2, n. 4, p. 188-192, 1993.

MISIRLIYAN, S. S.; HUYNH, A. P. *Development Milestones*. 2020.

MITSIKAS, D.; GABRANI, C.; GIANNAKOU, K.; LAMNISOS, D. Intrauterine exposure to Zika virus and hearing loss within the first few years of life: A systematic literature review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 147, 110801, Aug 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110801>.

MOORE, C. A. et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics*, v. 171, n. 3, 2017, p. 288-295.

NIELSEN-SAINES, K. et al. Case report: insulin-dependent diabetes mellitus and diabetic keto-acidosis in a child with COVID-19. *Frontiers in pediatrics*, v. 9, p. 628810, 2021.

NIELSEN-SAINES, K. et al. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nature Medicine*, v. 25, n. 8, 2019, p. 1213-1217.

NUNES, M. L. et al. BISQ Questionnaire for Infant Sleep Assessment: translation into Brazilian Portuguese. *Sleep Science*, v. 5, 2012, p. 89-91.

NUNES, M. L. et al. Maturation changes of neonatal electroencephalogram: a comparison between intrauterine and extrauterine development. *Clinical Neurophysiology*, v. 125, n. 6, 2014, p. 1121-1128.

O'BRIEN, L. M. et al. Sleep pressure correlates of cognitive and behavioral morbidity in snoring children. *Sleep*, v. 27, n. 2, 2004.

ONNIS, L.; TRUZZI, A.; MA, X. Language development and disorders: Possible genes and environment interactions. *Research in developmental disabilities*, v. 82, p. 132-146, 2018.

PARLATO-OLIVEIRA, E. M. O reconhecimento dos critérios de risco para deficiência auditiva pelos estudantes de medicina. *Cadernos da Faculdade Integrada São Camilo*, v. 4, n. 2, 1998, p. 12-16.

PECORA, G. et al. Infant sleep and development: Concurrent and longitudinal relations during the first 8 months of life. *Infant Behavior & Development*, v. 67, 2022, 101719. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2022.101719>.

PEIRANO, P. D.; ALGARÍN, C. R. Sleep in brain development. *Biological research*, v. 40, n. 4, p. 471-478, 2007.

PINATO, L. et al. Sleep findings in Brazilian children with congenital Zika syndrome. *Sleep*, v. 41, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy009>.

POMAR, L. et al. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v.49, n.6, 2017, p. 729-736.

POMAR, L. et al. Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenatal Diagnosis*, v. 39, 2019, p. 420–430. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pd.5446>

PRATES, L. P. C. S.; MARTINS, V. O. Distúrbios da fala e da linguagem na infância. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 21, n. 4 Supl 1, p. S54-S60, 2011.

SCHULER-FACCINI, L. et al.; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 65, n. 3, 2016, p. 59-62. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>.

SILVA, N. C. et al. Language skills development in children with congenital Zika virus syndrome. *Early Human Development*, v. 184, 2023, 105842. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2023.105842>.

SIMOLA, P. et al. Psychosocial and somatic outcomes of sleep problems in children: a 4-year follow-up study. *Child: Care, Health and Development*, v. 40, 2014, p. 60-67. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2012.01412.x>.

STOLER-PORIA, S. et al. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 36, n. 2, 2010, p. 154-158. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/uog.7556>.

STORES, G.; STORES, R. Sleep disorders and their clinical significance in children with Down syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 55, 2022, p. 126-130. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04422.x>.

TEES, R. C.; WERKER, J. F. Perceptual flexibility: maintenance or recovery of the ability to discriminate non-native speech sounds. *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie*, v. 38, n. 4, p. 579, 1984.

TESLER, N.; GERSTENBERG, M.; HUBER, R. Developmental changes in sleep and their relationships to psychiatric illnesses. *Current opinion in psychiatry*, v. 26, n. 6, p. 572-579, 2013.

THAM, E. K. H.; SCHNEIDER, N.; BROEKMAN, B. F. P. Infant sleep and its relation with cognition and growth: a narrative review. *Nature and Science of Sleep*, v. 9, 2017, p. 135- 149. DOI: <https://doi.org/10.2147/NSS.S125992>.

TONONI, G.; CIRELLI, C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep medicine reviews*, v. 10, n. 1, 2006, p. 49-62.

VAN CAUTER, E.; PLAT, L. Physiology of growth hormone secretion during sleep. *The Journal of pediatrics*, v. 128, n. 5, p. S32-S37, 1996.

VAN DER LINDEN, V.; ROLIM FILHO, E. L.; VAN DER LINDEN, A. Congenital Zika syndrome: clinical aspects. In: *Zika in Focus*. Springer, Cham, 2017, p. 33-45.

WALKER, M. P. et al. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, v. 35, 2002, p. 205-211. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00746-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00746-8).

WHEELER, A. C. et al. Developmental Outcomes Among Young Children With Congenital Zika Syndrome in Brazil. *JAMA Network Open*, v. 3, n. 5, 2020, p. e204096-e204096. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4096>.

WHEELER, A. C. et al. Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: pilot data from Brazil. *PLoS One*, v. 13, n. 7, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201495>.

ZUCULO, G. M. et al. Melatonin and circadian rhythms in autism: Case report. *Chronobiology international*, v. 34, n. 4, 2017, p. 527-530.

APÊNDICE A – Language skills development in children with congenital Zika vírus syndrome

Early Human Development 184 (2023) 105842



Contents lists available at ScienceDirect

Early Human Development

journal homepage: www.elsevier.com/locate/earhumdev



Language skills development in children with congenital Zika virus syndrome

Nathani Cristina da Silva^a, Luciana Pinato^{a,*}, Erlane M. Ribeiro^b, Celia Maria Giacheti^{a,c}

^a Department of Speech, Language and Hearing Sciences, São Paulo State University (UNESP), Marília 17525-900, SP, Brazil

^b Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), Serviço de Genética Médica, Fortaleza 60410-794, CE, Brazil

^c Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia sobre Comportamento, Cognição e Ensino – INCT-ECCE, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Congenital Zika virus syndrome
Language development
Neurodevelopment
Brain

ABSTRACT

Background: The characterization of the phenotype of children with congenital Zika virus syndrome (CZS) is an ongoing process, since many characteristics can only be described with the advancing age of children providing some insights into the long-term sequelae.

Aims: To describe emerging findings on the impact of CZS on language development in children with CZS in a 4-year longitudinal study.

Methods and procedures: 39 boys and 44 girls with CZS were allocated into four groups according to age ranging from 12 to 36 months. Language development was assessed using the Early Language Milestone Scale.

Outcomes and results: Visual, expressive, and receptive auditory skills of patients were lower than expected for their age. Despite producing vowel sounds, they did not babble; despite present hearing, the majority of the children did not understand simple commands. In over 4 years of follow-up, there was no evolution in language parameters, with the children stagnating at the language skills corresponding to 3 months of age.

Conclusions and implications: Most children with CZS are not able to produce vocalic sounds, but some may be able to communicate basic needs through alternative communication.

What this paper adds?: Some babies with CZS died prenatally, at birth, or in the first year of life due to associated complications such as respiratory infection, dysphagia, and epilepsy. However, the functionality of the future remains uncertain for surviving babies. This study adds information about the impact of Zika Virus on the central nervous system and, consequently, the severity and complexity of the CZS language. Over 4 years of follow-up, no evolution in language parameters was observed in children with CZS. Children with CZS demonstrate severe neurodevelopmental impairment, stagnating in language skills at the age of 3 months. In the future, some of them may be able to communicate their basic needs through alternative communication.

1. Introduction

Among the neurodevelopmental disorders of known environmental etiology, congenital Zika virus syndrome (CZS), described as of 2015, encompasses severe microcephaly with overlapping sutures, prominent occipital bone, scalp rugae, subcortical calcification with reduced cerebral cortex, characteristic ophthalmologic alteration of CZS with macular lesion and retinal pigmentary alteration, congenital joint contractures, and generalized hypertonia with signs of significant neurologic impairment [1–5].

Children whose mothers were infected with the Zika virus (ZIKV) during pregnancy and who were born with or without the characteristics

of CZS have been followed-up since 2015 in several centers for treatment and phenotype determination, as the full spectrum of anomalies and their clinical consequences are still unfolding. A considerable knowledge gap remains regarding the neurodevelopmental sequelae of these children. Early studies on the impact of ZIKV on brain function have shown that the combined effects of microcephaly and central nervous system (CNS) dysfunctions of CZS are likely to result in variable and largely severe long-term outcomes for most children with CZS and their families [6–9].

The neurodevelopmental consequences of exposure to ZIKV during pregnancy have been demonstrated in children aged two years who, despite exposure, were not necessarily born with CZS. In this case, most

* Corresponding author at: Av. Hygino Muzzi Filho, 737, Campus Universitário, Marília 17525900, SP, Brazil.
E-mail address: luciana.pinato@unesp.br (L. Pinato).

<https://doi.org/10.1016/j.earhumdev.2023.105842>

Received 11 May 2023; Received in revised form 5 August 2023; Accepted 6 August 2023

Available online 9 August 2023

0378-3782/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

children did not have birth changes that spanned the spectrum of CZS symptoms, with microcephaly being found in 3.7 % of cases. Surprisingly, language function was significantly affected in 35 % of the 146 children analyzed, indicating that neurodevelopmental changes may occur in a significant proportion of these children [7].

In children born with CZS, birth defects are expected to result in significant intellectual disabilities. Children with CZS at 31 months of age showed serious deficits in the domains of receptive and expressive language, performing much poorer than expected for their age, with a score equivalent to children with typical development of 3.0 ± 2.9 months for receptive language, and 2.3 ± 2.5 months for expressive language. The results for the cognition and motricity domains are even worse than those for language [9].

Thus, the data so far support the conclusion that CZS is the severe neurological phenotype of congenital ZIKV infection, as exposed children without CZS phenotype may also have language delays and other developmental delays, but not typically as severe. Despite these initial data, the extent of the delay and development profiles of CZS have not yet been fully described, as these characteristics are observed over the course of years.

To contribute to the description of the impact of ZIKV infection on the neurodevelopmental skills, the present study investigated the language development in a well-characterized sample of children with clinical and laboratory diagnoses of CZS. This comprehensive assessment of the initial neurodevelopmental milestones is also necessary to understand the results of existing strategies and to guide future strategies that support child development in these children.

2. Methods

Data were collected at the Centro de Aperfeiçoamento Visual: Ver a Esperança Renascer (Caviver Institute) in the city of Fortaleza, CE, Brazil. Demographic information and medical histories were obtained through parent or caregiver interviews and a review of medical records. An informed consent form was signed by the parents or guardians prior to participation of their children. We followed the recommendations of the National Health Council Resolution (CNS 466/2012) on Guidelines and Regulatory Standards for Research Involving Human Beings, and the study was approved by the Research Ethics Committee of the Albert Sabin Children's Hospital, Fortaleza, Brazil, under protocol 1.743.023. All children participating in the project were evaluated by a multidisciplinary team that included ophthalmological, dental, psychological, and complementary examinations, and a neurologist and a geneticist confirmed the diagnosis.

This study included 83 children (39 boys and 44 girls) diagnosed with CZS, aged 12–36 months, who were allocated into groups according to age: 12–18 months ($N = 22$), 19–24 months ($N = 22$), 25–30 months ($N = 19$), and 31–36 months ($N = 20$). In order to illustrate the results of what would be the same children followed and studied serially, we also analyzed five of these children in longitudinal data at different ages (12–18 months, 19–24 months, 25–30 months, and 31–36 months). All of children had maternal ZIKV infection and presented the components of this syndrome, which are rarely seen with other congenital infections: severe microcephaly with partially collapsed skull; thin cerebral cortices with subcortical calcifications; macular scarring and focal pigmentary retinal mottling; congenital contractures; and marked early hypertonía and symptoms of extrapyramidal involvement.

Of the 83 mothers, 58 were infected by the ZIKV in the first, 18 in the second, and 7 in the third trimester of gestation. The socioeconomic status of the families included 94 % in category E (less than two basic salaries), 4 % in category D (between two and four basic salaries), and 2 % in category C (between four and ten basic salaries), according to the socioeconomic stratification criteria of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). In 2019, the year of the last data collection, the basic salary in Brazil was 998.00 Brazilian real (BRL) or 257.21 American dollars (USD).

Approximately 4.8 % of the children were preterm and 95.2 % were full-term. Of the 83 children with microcephaly, 19 were classified as severe (>3 SDs below the mean head circumference). The mean \pm standard deviation (SD) of the birth cephalic perimeter was 29.7 ± 2.1 cm (range, 25–32 cm), with a birth weight of 2722 ± 484 g, and stature of 45.2 ± 3 cm; 82 % of the children in the CZS group had an epilepsy diagnosis. Four children with hearing loss were excluded from this study.

2.1. Early language milestones scale (ELM)

The early language development was evaluated using the Early Language Milestones Scale (ELM) [10], which is a language assessment tool, validated for Brazilian children, used as a sensitive indicator of developmental integrity, which considers professional assessment and observation by parents and/or caregivers. The ELM Scale can be adopted as a valid measure of developmental status among children considered at high risk for the presence of developmental disabilities that considers expressive language, receptive language and visual ability.

The 41 items are divided in three sections corresponding to different areas of language function: auditory expressive, auditory receptive, and visual. In this instrument, the behaviors are arranged as a chart on a single sheet of paper and divided into 36 months, so that one can locate each item and the month in which a particular skill begins. Auditory receptive abilities include alerting and orienting to sounds and following verbal commands. Visual language milestones include social smile, visual recognition by parents, visual tracking, imitation and initiation of gesture games, and index-finger pointing to indicate desired objects. Auditory expressive function is subdivided into "content" (cooing, babbling, single words, two-word phrases, vocabulary size, etc.) and "intelligibility" (clarity of speech, percentage of children's speech that is understandable by strangers). We considered direct testing, parent report, or incidental observation of the behavior in question.

The delta percentile value (Δ) was used to score the scale, which was calculated using the formula [(score obtained - expected score)/expected score*100], where the more negative the score, the more distant the child is from the expected performance level for his/her age.

The instrument was applied according to the manual. Language development is considered typical when the ceiling value of the three functions (auditory expressive, auditory receptive, and visual) corresponds to the chronological age of the child [9,11].

2.2. Statistical analysis

Descriptive analyses included means, SDs, and ranges, calculated for general characteristics including age, sex, gestational age, type of delivery, and weight and head circumference at birth (Table 1). To test if the distribution can deviate from a Gaussian distribution, we used the D'Agostino & Pearson normality test recommended by the GraphPad Prism (v. 9.0.2) statistics program. The comparison between ELM data in different age groups was performed using Tukey's multiple comparison test. The Spearman r coefficient was used to measure the degree of association between head circumference and ELM. Values were considered significantly different at $p < 0.05$.

Table 1
General characteristics of the children with CZS of the study ($N = 83$).

Sex	Age (months)	Gestational age (months)	Weight (g)	Height (cm)	Head circumference at birth (cm)
Female	23.0 ± 1.1	38.2 ± 0.3	2.680 ± 94.3	44.9 ± 0.643	29.8 ± 0.4
	26.3 ± 1.1	38.8 ± 0.3	2.753 ± 96.6	45.6 ± 0.510	29.6 ± 0.4

3. Results

The results showed that 100 % of the children in the 12-to 36-month age group had lower scores of expressive auditory (Table 2) and receptive auditory skills (Table 3) than expected for their age, and approximately 96 % of the children in the 12 to 36 month age group had lower visual skill scores (Table 4) than expected for age, demonstrating severe impairment of all three skills.

The analysis of language development also showed that approximately 100 % of the children produced vowel sounds, but only 27.7 % produced babbling (Table 2). Likewise, 100 % of the children responded to the presence of sounds, but only 2.4 % were able to accept orders, even the simplest ones with a single command (Table 3). Regarding visual ability, approximately 90 % of the children recognized their parents, but <10 % imitated gestural games (Table 4).

The mean score of receptive auditory ability was 3.66 ± 1.76 ; the mean score of expressive auditory ability was 4.06 ± 2.23 , the mean score of visual ability was 3.48 ± 2.0 and the mean total score of the scale was 11.2 ± 5.2 (Fig. 1).

When the delta percentile of each language parameter was analyzed, it was found that the mean delta percentile scores for auditory receptive ability, auditory expressive ability, visual ability and mean total percentile were -68.5 ± 15.2 , -74.5 ± 14.1 , -65.2 ± 20.1 , and -70.4 ± 13.6 , respectively (Fig. 2). There was no significant correlation between cephalic perimeter and ELM parameters in any age group.

When comparing the auditory receptive, auditory expressive, visual, and total scores of different age groups of children, we found no significant difference between the groups, thus indicating that there was no improvement in language skills by children in more advanced age groups (Fig. 3). The same pattern was observed when the delta percentile was analyzed (Fig. 4).

When observing the same children serially in different ages, we found that the children oscillated between scores from a minimum of 1 and a maximum of 5 for auditory receptive, from 1 to 9 for auditory expressive, and from 1 to 8 for visual skills in the 12-to 36-month age, much lower than expected for age and without a significant evolution (Fig. 5).

Table 2

Percentage of children with CZS who were able to perform the expressive auditory skills as expected for each age group and in the total sample.

Auditory expressive	12-18 (n = 22)	19-24 (n = 22)	25-30 (n = 19)	31-36 (n = 20)	TOTAL (n = 83)
Coo (%)	100	100	100	95.00	98.80
Reciprocal vocalization (%)	86.40	86.40	26.30	90.00	85.54
Laugh (%)	95.50	95.50	15.80	100	97.59
Raspberry (%)	63.60	27.30	15.80	30.00	37.35
Mono. babbling (%)	36.40	27.30	15.80	30.00	27.71
Polysyllabic babbling (%)	4.50	18.20	10.50	15.00	13.25
"Mama/Dada": any (%)	4.50	9.10	10.50	15.00	10.84
"Mama/Dada": correct (%)	4.50	9.10	5.30	15.00	9.64
First word (not "mama/dada") (%)	-	4.50	5.30	15.00	7.23
4-6 single words (%)	-	4.50	-	10.00	4.82
Tells 2 wants (%)	-	-	-	10.00	3.61
2-Wd sentences (%)	-	-	-	10.00	2.41
50+ single wds (%)	-	-	-	10.00	2.41
"Me/you": any (%)	-	-	-	5.00	1.20
Understood by strangers: about one-half (%)	-	-	-	-	-
Prepositions (%)	-	-	-	-	-
Conversations (%)	-	-	-	-	-
Objects: Name and use (%)	-	-	-	-	-
Understood by strangers: three-fourths (%)	-	-	-	-	-
Understood by strangers: all/almost all (%)	-	-	-	-	-

Table 3

Percentage of children with CZS who were able to perform the receptive auditory skills as expected for each age group and in the total sample.

Auditory receptive	12-18 (n = 22)	19-24 (n = 22)	25-30 (n = 19)	31-36 (n = 20)	Total (n = 83)
Alerts to voice (%)	100	100	100	100	100
Orients laterally to voice (%)	90.90	72.70	78.90	75.00	79.52
Recognizes sounds (%)	86.40	68.20	68.40	80.00	75.90
Orients laterally to bell (%)	77.30	54.50	63.20	40.00	59.04
Bell, over & down (%)	13.60	27.30	21.10	20.00	20.48
Inhibits to "no" (%)	9.10	9.10	21.10	20.00	14.46
Bell, diagonal (%)	-	-	21.10	-	4.82
1-Step command w/o gesture (%)	-	-	5.30	5.00	2.41
Points to ≥ 1 body parts (%)	-	-	5.30	5.00	2.41
2-Step commands w/o gesture (%)	-	-	-	5.00	1.20
Points to named objects (%)	-	-	-	10.00	2.41
Points to objects described by use (%)	-	-	-	5.00	1.20
Prepositional commands (%)	-	-	-	5.00	1.20

Table 4

Percentage of children with CZS who were able to perform the visual skills as expected for each age group and in the total sample.

Visual	12-18 (n = 22)	19-24 (n = 22)	25-30 (n = 19)	31-36 (n = 20)	Total (n = 83)
Smiles (%)	100	95.50	100	100	98.80
Recognizes parents (%)	90.90	81.80	89.50	100	90.36
Recognizes objects (%)	54.50	40.90	52.60	55.00	50.60
Responds to facial expressions (%)	45.50	31.80	42.10	35.00	38.55
Visual tracking (H,V) (%)	40.90	18.20	42.10	35.00	33.73
Blinks to threat (%)	9.10	9.10	21.10	20.00	14.46
Imit. gest. games (%)	4.50	4.50	10.50	10.00	7.23
1-Step comm. w. gest. (%)	-	-	5.30	10.00	3.61
Initiates gest. games (%)	-	-	5.30	10.00	3.61
Point to desired objects (%)	4.50	4.50	5.30	10.00	6.02

4. Discussion

The present study on the consequences of CZS in children, using the ELM scale, showed the magnitude of deficits in receptive auditory, expressive auditory, and visual skills in important neurodevelopmental age groups, with specification of the language developmental stages.

Severe deficits were observed in the three language skills assessed. At 36 months, most children performed as expected for 2-3-month-olds, a result similar to that of a study with the same population in children aged 30 months, using the Bayley Scale of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III), which showed scores of receptive language corresponding to children with typical development of 3.0 ± 2.9 months and of 2.3 ± 2.5 months for expressive language [8,12-14].

The Denver Developmental Screening Test II scale has been demonstrated in 24 children with CZS with a mean age of 19.9 months, and impaired neuropsychomotor development; none stood with support, walked, or were able to say a word. The equivalent age for language, gross motor, fine motor/adaptive, and personal/social skills was, respectively, 2.1 months, 2.7 months, 3.1 months, and 3.4 months [15]. The results of the present study, as well as those of Denver, showed severe neurodevelopmental delay in these children [15].

It was expected that children with CZS in the present study would have some level of neurodevelopmental impairment in the investigated

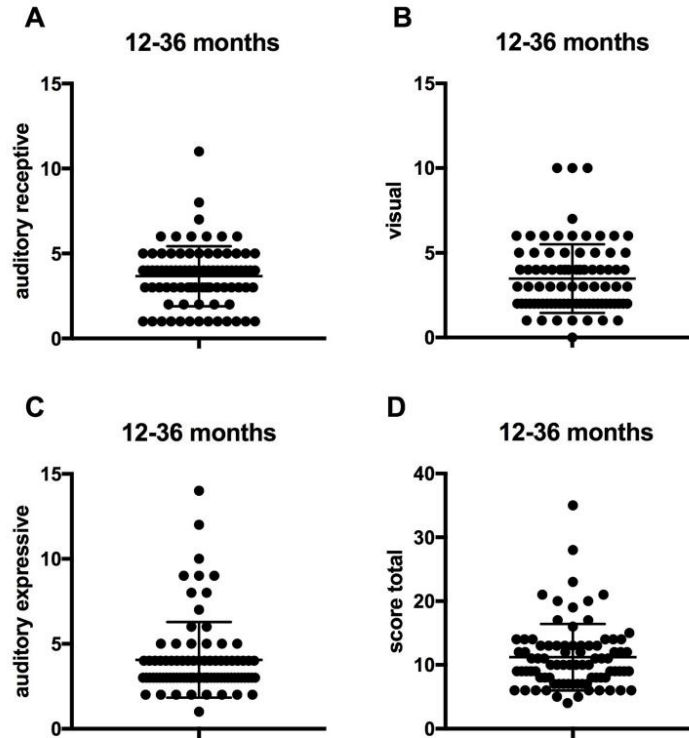


Fig. 1. Language parameters (A- auditory receptive, B- auditory expressive, C-visual and D- total score) in congenital Zika virus syndrome (CZS) infants with ages ranging from 12 to 36 months ($N = 83$).

skills since 100 % had microcephaly with brain malformations and 22.9 % ($n = 19$) of them had severe microcephaly with brain malformations. In this case, when we analyzed the correlation between the cephalic perimeter and ELM parameters we did not find this correlation in any age group. This shows the complexity of CZS, which presents severe damage to the development of the CNS, in addition to microcephaly. In cases of microcephaly with no CZS, cognitive outcomes are usually associated with head circumference (the smaller, the worse the outcome), with ~ 10.5 % risk for intellectual disability when the circumference is between -2 and 3 SDs, 51.2 % when it is between -3 and 4 SDs, and 100 % for a circumference smaller than -4 SDs [16,17].

Regarding language parameters, in the present study, at 36 months of age, 100 % of the children produced vowel sounds, but only 27.7 % produced babbling, and 0 % used words to communicate. Early receptive language skills reflect the ability to respond to sounds in the environment, skills that most children were able to demonstrate in the present study; however, only 2.4 % were able to accept orders, even the simplest ones with a single command, and <10 % imitated gestural movements. According to previously published data, 35.9 % of children demonstrated more abstract receptive language, such as responding differentially to their names, while only 0.83 % was able to identify objects based on words. Overall, 71.8 % could vocalize moods and smiles and 70.9 % could laugh or vocalize in response to social interaction. Overall, 38.8 % used vocalic sounds, but only 1.9 % used words to communicate, and 7.8 % babbled and imitated sounds [6].

In fact, motor and cognitive impairments usually result in more difficulties in speech production than in the ability to understand

language [18] which explains why some children with CZS can understand verbal communication without being able to express themselves in words. The ability to understand and produce language is strongly associated with brain function; therefore, neurodevelopmental deficits were expected in this population, whose ZIKV infection affected the formation of the CNS, resulting in profound neuroanatomical changes.

The results of evaluations of children from 7 to 32 months old whose mothers were exposed to ZIKV but did not exhibit the characteristics of CZS at birth revealed a lower, but no less worrisome, percentage of children with neurodevelopmental problems. Percentages from 20 to 40 % had mild delays, and 12.3 % had moderate to severe delays in cognitive and motor skills [7,19]. The best results in language function were seen in females, born at term, with normal eye exams and maternal infection later in pregnancy [6,7].

The results of the present study show that these children had severe and long-lasting language developmental impairment without evolution from 12 to 36 months in their language skills. At this point, it is possible to make some predictions about what we might expect from these children as they get older. The results of the present study and those already reported in the literature on the postnatal neurodevelopment of children with CZS seem to suggest that language skill development is not expected beyond what was found in this age group (7–32 months). Most children should even remain with the ELM scale at an age level of ~ 2 to 3 months [20].

It is necessary to follow-up these children with CZS over time because the vast majority of them are not able to produce vocalic sounds, but some may be able to communicate their basic needs and

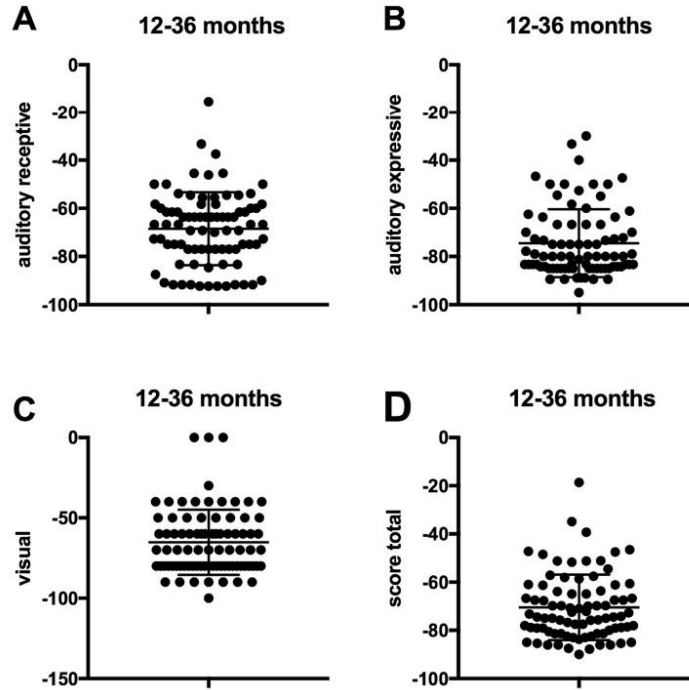


Fig. 2. Delta percentile of language parameters (A- auditory receptive, B- auditory expressive, C-visual and D- delta percentile total) in infants with congenital Zika virus syndrome (CZS) with ages ranging from 12 to 36 months (N = 83).

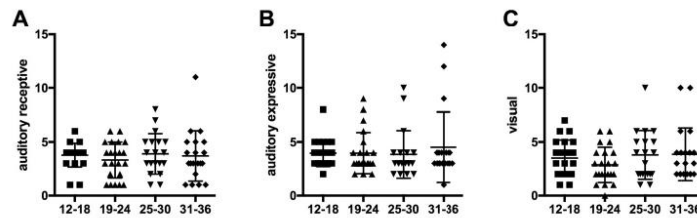


Fig. 3. Language developmental skills (A- auditory receptive, B- auditory expressive and C-visual) in infants with congenital Zika virus syndrome (CZS) with ages ranging in four age groups (N = 83).

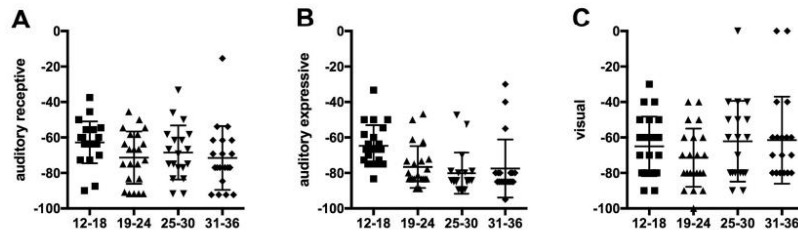


Fig. 4. Delta percentile of language developmental skills (A- auditory receptive, B- auditory expressive and C-visual) in CZS infants of four age groups (N = 83).

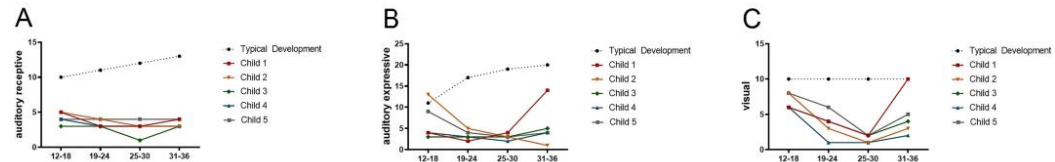


Fig. 5. Individual trajectory of Language developmental skills (A- auditory receptive, B- auditory expressive and C-visual) in five children with congenital Zika virus syndrome (CZS) with ages ranging in four age groups compared with scores of typical development indicated by ELM scale.

wants through alternative communication, including the use of assistive communication devices.

Human and animal rights

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Resolution 466/12 of the National Health Council and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This study was approved by the Bioethics Committee of the Faculty of Philosophy and Sciences. Informed consent was obtained from all participants.

Funding

This research is part of the scientific program of the National Institute of Science and Technology on Behavior, Cognition, and Teaching (INCT-ECCE) and also received funding of the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES. LP and CMG were fellow of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). The funding sources had no role in the design or conduct of the study.

CRedit authorship contribution statement

Nathani Cristina da Silva: Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing – original draft. **Luciana Pinato:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing – original draft, Formal analysis. **Erlane M. Ribeiro:** Investigation, Writing – original draft. **Celia Maria Giacheti:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Writing – original draft.

Declaration of competing interest

None.

References

- M.D.F.V. Araújo, et al., Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study, *BMJ* 353 (2016), <https://doi.org/10.1136/bmj.i1901>.
- J. Heukelbach, et al., Zika virus outbreak in Brazil, *J. Infect. Dev. Ctries* 10 (2) (2016) 116–120, <https://doi.org/10.3855/jidc.8217>.
- L. Schuler-Faccini, et al., Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. (2016). Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015, *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 65 (3) (2016) 59–62, <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>.
- M. Del Campo, et al., The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome, *Am. J. Med. Genet. A* 173 (4) (2017) 841–857, <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38170>.
- C.A. Moore, et al., Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians, *JAMA Pediatr.* 171 (3) (2017) 288–295.
- F. Costa, et al., Emergence of congenital Zika syndrome: viewpoint from the front lines, *Ann. Intern. Med.* 164 (10) (2016) 689–691, <https://doi.org/10.7326/M16-0332>.
- K. Nielsen-Saines, et al., Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children, *Nat. Med.* 25 (8) (2019) 1213–1217, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0496-1>.
- A.C. Wheeler, et al., Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: pilot data from Brazil, *PLoS One* 13 (7) (2018), e0201495, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201495>.
- M.D.C. Leal, et al., Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus, *Braz. J. Otorrinolaringol* 86 (2020) 513–515, <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.06.001>.
- J. Coplan, *Early Language Milestone Scale*, second ed, ProEd Inc., 1993.
- E.M. Parlatto-Oliveira, O reconhecimento dos critérios de risco para deficiência auditiva pelos estudantes de medicina, *Cad. Fac. Integr. São Camilo* 4 (2) (1998) 12–16.
- A. Satterfield-Nash, et al., Health and development at age 19–24 months of 19 children who were born with microcephaly and laboratory evidence of congenital Zika virus infection during the 2015 Zika virus outbreak—Brazil, 2017, *MMWR* 66 (49) (2017) 1347, <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6649a2>.
- M.L. Nunes, et al., Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil, *J. Pediatr.* 92 (2016) 230–240, <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.02.009>.
- T.L.B.D. França, *Crescimento e desenvolvimento de crianças com microcefalia associado a Síndrome Congênita do Zika vírus no Brasil* (Master's thesis, Brasil), 2018.
- L.V. Alves, et al., Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study, *BMJ Open* 8 (7) (2018), e021304, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021304>.
- H. Dolk, The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years, *Dev. Med. Child Neurol.* 33 (11) (1991) 974–983, <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1991.tb14813.x>.
- S. Stoler-Poria, D. Lev, A. Schweiger, T. Lerman-Sagie, G. Malinger, Developmental outcome of isolated fetal microcephaly, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 36 (2) (2010) 154–158, <https://doi.org/10.1002/uog.7556>.
- S. Houwen, L. Visser, A. van der Putten, C. Vlaskamp, The interrelationships between motor, cognitive, and language development in children with and without intellectual and developmental disabilities, *Res. Dev. Disabil.* 53 (2016) 19–31, <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.01.012>.
- C.Y.P. Aizawa, et al., Neurodevelopment in the third year of life in children with antenatal ZIKV-exposure, *Rev. de Saúde Pública* 55 (2021) 15.
- P. Belluck, T. Franco, For Brazil's Zika families, a life of struggle and scares, *The New York Times*, 2017, <https://www.nytimes.com/2017/03/11/health/zika-virus-brazil-birth-defects.html>. (Accessed 8 November 2023).

ANEXO A – Association between sleep and language development in children with Congenital Zika Syndrome

Sleep Medicine

ASSOCIATION BETWEEN SLEEP AND LANGUAGE DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH CONGENITAL ZIKA SYNDROME

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Article
Keywords:	neurodevelopment, sleep, language, syndrome, Zika Virus Infection
Corresponding Author:	luciana pinato São Paulo State University BRAZIL
First Author:	Nathani C Da Silva
Order of Authors:	Nathani C Da Silva Maria Clara Helena do Couto Erlane M. Ribeiro Islane MC Verçosa Celia M. Giacheti luciana pinato
Abstract:	<p>AIM: The Congenital Zika Virus Syndrome (CZS) poses significant challenges to affected children's neurodevelopment, with language development being a critical component. This study explores the relationship between sleep and language skills in children with CZS, aiming to shed light on the potential role of sleep in their neurodevelopment. METHOD: This cohort study included 135 children with CZS aged 0 to 48 months, investigating sleep using the BISQ and SDSC Questionnaire. Language development was assessed using the Early Language Milestone Scale (ELM). RESULTS: A significant percentage of children with CZS experienced sleep disturbances, with over 80% sleeping less than recommended without longitudinal evolution. Correlation analyses uncovered notable relationships between sleep and language. In the 0-12 months group, a late bedtime and frequent nighttime awakenings were associated with poorer auditory expressive skills. At 13-24 months, nighttime awakenings negatively affected auditory expressive skills, while 25-36-month-olds experienced decreased auditory receptive skills due to longer sleep onset latency and reduced nighttime sleep duration. CONCLUSION: the present study revealed that, up to 48 months of age, there was no consolidation of a regular sleep pattern in children with CZS, showing that sleep in these children at 48 months is still compromised, with a high prevalence of sleep problems from the early months of life. Furthermore, the study identified significant correlations between sleep quality parameters and receptive, expressive language, and visual skills in different age groups.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Annette Karmiloff-Smith- ku.ca.kbb@htims-ffolimrak.a</p> <p>Laura Palagini ti.ilacsit@inigalap.l</p>