

Revisão sistemática sobre os impactos neurológicos da infecção congênita pelo *Vírus Zika*: Mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas

Systematic review on the neurological impacts of congenital *Zika Virus* infection:

Pathophysiological mechanisms and clinical implications

Revisión sistemática sobre los impactos neurológicos de la infección congénita por el Virus del

Zika: Mecanismos fisiopatológicos e implicaciones clínicas

Recebido: 30/09/2025 | Revisado: 07/10/2025 | Aceitado: 08/10/2025 | Publicado: 10/10/2025

Ronaldo Ribeiro Soares

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7011-9780>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: ronaldrsoares@gmail.com

Dirce Maria Ignácio dos Santos Gonzaga

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5828-0002>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: dirce-ignacio@hotmail.com

Luan Souza do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6829-3258>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: nascimentoluanSouza@gmail.com

Wagner Rafael da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0952-4877>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: wagner.silva@ub.edu.br

Resumo

A infecção congênita pelo vírus Zika (ZIKV) está intrinsecamente ligada a graves comprometimentos neurológicos em recém-nascidos, com repercussões significativas no desenvolvimento infantil. Esta revisão sistemática, baseada em estudos observacionais e experimentais (2015-2024), investigou os mecanismos patofisiológicos e implicações clínicas dessa condição. Os resultados demonstram que o ZIKV infecta preferencialmente células progenitoras neurais (NPCs) por interação com receptores (AXL, TAM, DC-SIGN), desencadeando apoptose, inflamação mediada por TLR3 e interrupção da neurogênese. Esses processos resultam em malformações como microcefalia (presente em 96% dos casos), calcificações intracranianas (93%), ventriculomegalia (78%) e disgenesia do corpo caloso, identificáveis por técnicas de imagem (TC/RM). A análise longitudinal revelou sequelas a longo prazo: 31,5% das crianças expostas apresentaram atrasos neuropsicomotores aos 18 meses, com déficits motores, cognitivos e sensoriais (perda auditiva/visual em 30%), além de epilepsia refratária e artrogripose. Estratégias promissoras incluem controle vetorial com Wolbachia, vacinas (ZPIV, mRNA) em desenvolvimento e antivirais como sofosbuvir, que reduziram a replicação viral em modelos experimentais. Conclui-se que a integração de diagnóstico precoce por imagem, terapias neuroprotetoras e abordagens multidisciplinares é crucial para mitigar os danos neurológicos, reforçando a necessidade de políticas públicas direcionadas à vigilância epidemiológica e reabilitação precoce.

Palavras-chave: Vírus Zika; Neurologia; Recém-nascidos; Infecção congênita; Sistema Nervoso Central.

Abstract

Congenital Zika virus (ZIKV) infection is intrinsically linked to severe neurological impairments in newborns, with significant repercussions on child development. This systematic review, based on observational and experimental studies (2015-2024), investigated the pathophysiological mechanisms and clinical implications of this condition. The results demonstrate that ZIKV preferentially infects neural progenitor cells (NPCs) by interacting with receptors (AXL, TAM, DC-SIGN), triggering apoptosis, TLR3-mediated inflammation, and disruption of neurogenesis. These processes result in malformations such as microcephaly (present in 96% of cases), intracranial calcifications (93%), ventriculomegaly (78%), and dysgenesis of the corpus callosum, identifiable by imaging techniques (CT/MRI). A longitudinal analysis revealed long-term consequences: 31.5% of children presented neuropsychomotor delays at 18 months, with motor, cognitive, and sensory deficits (hearing/visual loss in 30%), as well as refractory epilepsy and arthrogryposis. Promising strategies include vector control with Wolbachia, vaccines (ZPIV, mRNA) under

development, and antivirals such as sofosbuvir, which reduced viral replication in experimental models. The conclusion is that the integration of early imaging, neuroprotective therapies, and multidisciplinary approaches is crucial to mitigating neurological damage, reinforcing the need for public policies focused on epidemiological surveillance and early rehabilitation.

Keywords: Zika virus; Neurology; Newborns; Congenital infection; Central Nervous System.

Resumen

La infección congénita por el virus del Zika (ZIKV) está intrínsecamente relacionada con graves deterioros neurológicos en los recién nacidos, con importantes repercusiones en el desarrollo infantil. Esta revisión sistemática, basada en estudios observacionales y experimentales (2015-2024), investigó los mecanismos fisiopatológicos y las implicaciones clínicas de esta afección. Los resultados demuestran que el ZIKV infecta preferentemente a las células progenitoras neuronales (CPN) al interactuar con receptores (AXL, TAM, DC-SIGN), lo que desencadena apoptosis, inflamación mediada por TLR3 y alteración de la neurogénesis. Estos procesos resultan en malformaciones como microcefalia (presente en el 96% de los casos), calcificaciones intracraneales (93%), ventriculomegalia (78%) y disgenesia del cuerpo calloso, identificables mediante técnicas de imagen (TC/RM). Un análisis longitudinal reveló consecuencias a largo plazo: el 31,5% de los niños presentó retraso neuropsicomotor a los 18 meses, con déficits motores, cognitivos y sensoriales (pérdida auditiva/visual en el 30%), así como epilepsia refractaria y artrogriposis. Entre las estrategias prometedoras se incluyen el control de vectores con Wolbachia, vacunas (ZPIV, ARNm) en desarrollo y antivirales como el sofosbuvir, que redujo la replicación viral en modelos experimentales. La conclusión es que la integración de imágenes tempranas, terapias neuroprotectoras y enfoques multidisciplinarios es crucial para mitigar el daño neurológico, lo que refuerza la necesidad de políticas públicas centradas en la vigilancia epidemiológica y la rehabilitación temprana.

Palabras clave: Virus Zika; Neurología; Recién nacidos; Infección congénita; Sistema Nervioso Central.

1. Introdução

O vírus Zika (ZIKV) é um Flavivírus emergente transmitido por mosquitos, pertencente à família Flaviviridae (Ferraris et al., 2019). O vírus se dissemina principalmente pela picada de um mosquito *Aedes aegypti* infectado, mas também pode ser transmitido por relações sexuais e durante a gravidez, da mãe para o feto (Pielnaa et al., 2020). Até 2015, houve poucos relatos de ZIKV, com ocorrências isoladas como nos Estados Federados da Micronésia em 2007 e na Polinésia Francesa em 2013, onde foi observada a primeira associação com a Síndrome de Guillain-Barré. Em 2015, no Brasil, ocorreu um aumento significativo de casos, coincidindo com um aumento de casos de microcefalia, o que gerou preocupação sobre a letalidade do ZIKV e seu efeito potencialmente devastador no sistema nervoso central (SNC) (Christian et al., 2019).

O ZIKV geralmente causa sintomas leves por 2 a 7 dias, como febre, erupções cutâneas, dores de cabeça, conjuntivite, e dores musculares e nas articulações. No entanto, quando a infecção ocorre durante a gravidez, o feto pode ser severamente afetado, com uma das consequências mais graves sendo a microcefalia. Microcefalia é uma má formação neonatal que resulta em um tamanho de cabeça muito menor do que o normal para a idade e sexo. Além da microcefalia, o vírus pode afetar diversas partes do SNC, causando sérias complicações (Wang et al., 2016).

Um estudo de coorte envolvendo 88 mulheres grávidas, das quais 72 estavam positivas para infecção por ZIKV, mostrou que a infecção pode ter resultados adversos na gestação. Todas as mulheres inscritas eram saudáveis e sem outros fatores de risco para defeitos congênitos. Ultrassonografias fetais foram realizadas em 42 das mulheres positivas para ZIKV e em todas as 16 mulheres negativas para ZIKV. Anormalidades fetais, incluindo restrição do crescimento intrauterino, microcefalia, achados no SNC e morte fetal, foram detectadas em 29% das 42 mulheres positivas para ZIKV, mas em nenhuma das mulheres negativas para ZIKV (Wang et al., 2016).

Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) também podem ser usadas para identificar sintomas da síndrome congênita do ZIKV. Os sintomas incluem calcificações na junção entre a substância branca cortical e subcortical, malformações do desenvolvimento cortical, volume cerebral diminuído e ventriculomegalia. (Wang et al., 2016).

O objetivo deste estudo foi investigar os impactos neurológicos da infecção congênita pelo vírus Zika, através de uma

revisão sistemática da literatura, como foco nos mecanismos patofisiológicos e suas implicações clínicas, com o intuito de avaliar as consequências a curto e longo prazo para o desenvolvimento neurológico de crianças afetadas.

2. Metodologia

A pesquisa seguiu um delineamento metodológico que integrou componentes quantitativos e qualitativos. Na fase quantitativa, selecionou-se um corpus de 10 estudos. Na sequência, as discussões desses artigos foram submetidas a uma análise que combinou técnicas qualitativas e quantitativas (Pereira et al., 2018).

Estrutura da Revisão Sistemática

Esta revisão sistemática seguirá as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al. 2021). Serão incluídos estudos observacionais e experimentais que investiguem os impactos neurológicos da infecção congênita pelo vírus Zika.

Fontes de Dados

A pesquisa será realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Scielo, BVS e Cochrane Library. Adicionalmente, serão revisadas referências de artigos relevantes para identificar estudos adicionais.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de Inclusão:

- Estudos publicados entre 2015 e 2024.
- Artigos em inglês e português.
- Estudos que abordem os impactos neurológicos da infecção congênita pelo Zika.

Critérios de Exclusão:

- Relatos de casos isolados.
- Estudos que não investiguem diretamente os mecanismos patofisiológicos ou implicações clínicas.

Processo de Seleção de Estudos

Serão usados os operadores booleanos AND, OR e AND NOT para construção de estratégias de pesquisa.

A seleção dos estudos seguirá um processo em três etapas:

- 1) Triagem dos títulos e resumos para identificar estudos potencialmente relevantes.
- 2) Avaliação completa dos textos dos estudos selecionados na triagem inicial.
- 3) Resolução de conflitos por consenso entre dois revisores independentes.

Extração de Dados

Os dados serão extraídos utilizando um formulário padronizado, incluindo informações sobre:

- Dados demográficos dos participantes.
- Métodos de estudo.
- Resultados neurológicos.
- Mecanismos patofisiológicos relatados.

Síntese dos Dados

Os dados serão sintetizados qualitativamente, agrupando os resultados por tipo de impacto neurológico e mecanismo patofisiológico identificado. Caso aplicável, será considerada a realização de uma meta-análise.

Avaliação da Qualidade dos Estudos

A qualidade dos estudos será avaliada utilizando a Cochrane Risk of Bias Tool, adaptada para o tipo de estudos incluídos.

Processamento das Informações

O tratamento das informações foi realizado mediante a aplicação de técnicas descritivas, visando sintetizar, sob uma perspectiva qualitativa, as evidências documentadas na literatura consultada. As informações coletadas dos artigos selecionados foram sistematicamente compiladas em quadros e agrupadas de acordo com eixos temáticos predefinidos, com o intuito de simplificar a compreensão dos achados. As seguintes categorias de análise foram estabelecidas:

Perfil das pesquisas: Período de divulgação, metodologia empregada, tamanho da população investigada, finalidades do estudo e parâmetros principais avaliados.

Processos fisiopatológicos: Informações concernentes à desmielinização, reações do sistema imunológico, participação de citocinas e deterioração das fibras nervosas.

Observações clínicas e intervenções: Evidências sobre a efetividade de abordagens terapêuticas, indicadores biológicos e relações entre mediadores imunes e a evolução do quadro.

Procedeu-se com a utilização de estatística descritiva para condensar as características gerais dos estudos, empregando medidas de frequência e proporção. A compilação dos resultados foi elaborada por meio de uma abordagem narrativa, dedicando atenção especial à detecção de regularidades, direcionamentos e inconsistências entre as publicações. A execução de uma metanálise foi inviabilizada em virtude da variedade metodológica e clínica dos trabalhos analisados.

As informações foram dispostas em quadros sinóticos e esquemas para exemplificar conexões entre os diversos fatores e os processos fisiopatológicos, propiciando uma compreensão unificada do assunto. Aplicativos computacionais, incluindo Microsoft Excel e PowerPoint, serviram como auxiliares na representação gráfica e consolidação das informações.

Questões Éticas

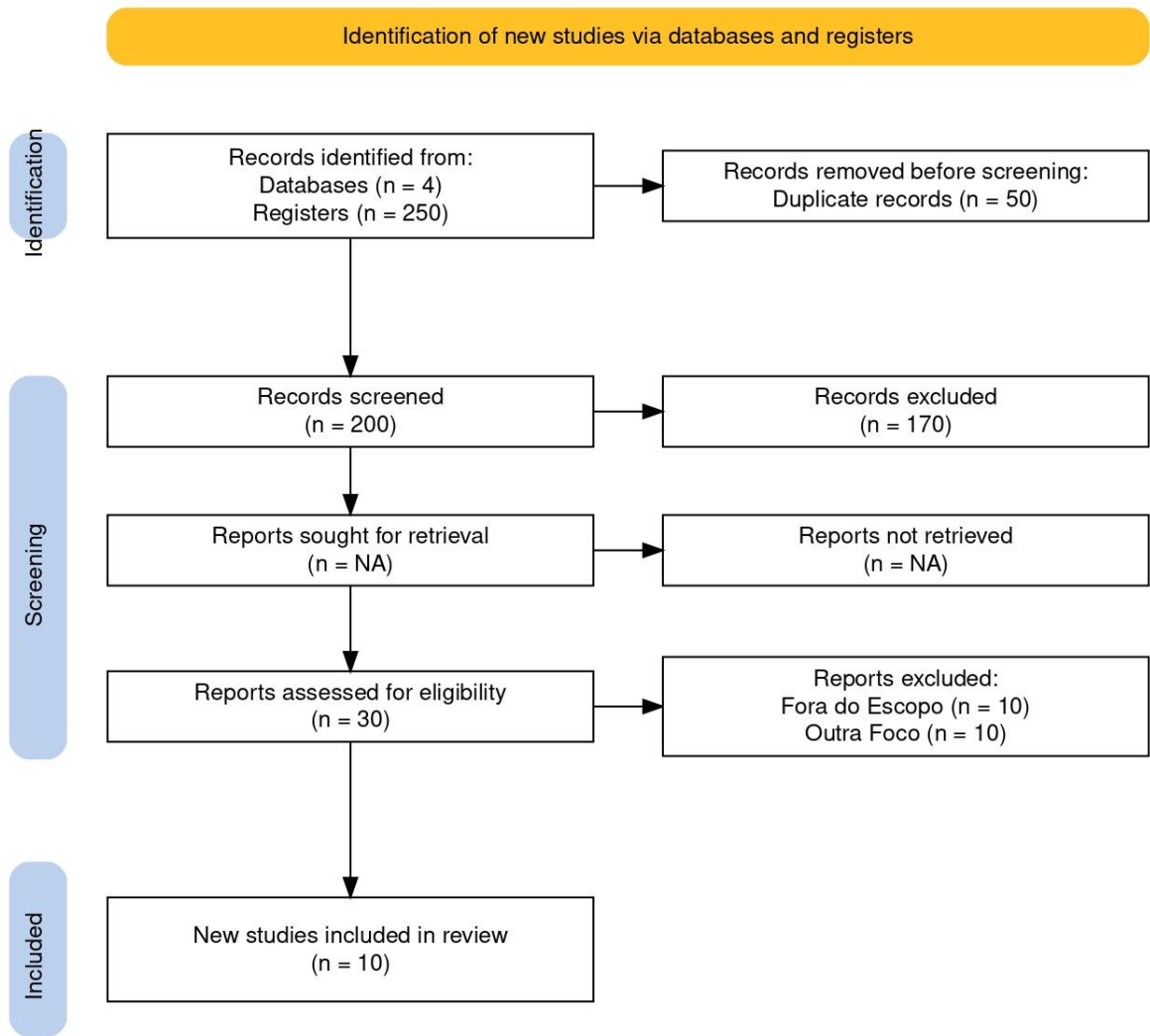
Considerando a natureza do estudo, fundamentado em análise documental e bibliográfica, a pesquisa não demandou avaliação por comissão de ética em pesquisa. Ressalta-se, contudo, que todos os dados e fontes consultados são de acesso público e foram referenciados em estrita conformidade com os padrões originais de publicação.

3. Resultados e Discussão

A busca sistemática da literatura, detalhada no Diagrama PRISMA (Figura 1), teve início com a identificação de 250 artigos nas bases de dados SciELO (n=55), PubMed (n=105), Scopus (n=30) e Medline (n=60). A estratégia de busca combinou os descritores (vírus Zika OR ZIKV) AND (congenito OR sistema nervoso central OR neurodesenvolvimento) com filtro para o período de 2015 a 2024. Após a remoção de 50 duplicatas, 200 registros foram submetidos à triagem inicial por título e resumo. Desses, 170 foram excluídos por se afastarem da temática central (ex.: estudos sobre dengue). Dos 30 artigos selecionados para leitura integral, 10 foram excluídos por estarem fora do escopo, 10 por focarem em manifestações clínicas não neurológicas saindo do foco, resultando em 10 estudos que atenderam ao critério de inclusão final: contemplar, no mínimo,

dois dos eixos temáticos predefinidos nesta revisão (Tabela 1).

Figura 1: Diagrama PRISMA com os Resultados.



Fonte: Haddaway et al. (2025).

Tabela 1: Artigos Seleccionados para Revisão.

No.	Autores (Ano)	Título do Artigo	Periódico	Principais Achados	Desenho do Estudo
1	Christian et al. (2019)	Pathophysiology and Mechanisms of Zika Virus Infection in the Nervous System	Annual Review of Neuroscience	ZIKV infecta NPCs, induz apoptose e reduz neurogênese em modelos murinos.	Revisão sistemática
2	Wang et al. (2016)	Zika Virus Infection and Microcephaly: Evidence for a Causal Link	IJERPH	29% das gestantes com ZIKV tiveram fetos com anomalias (microcefalia, calcificações).	Coorte prospectiva
3	Cugola et al. (2016)	The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models	Nature	Cepa brasileira do ZIKV causa microcefalia e morte celular em organoides cerebrais humanos.	Experimental (in vitro)
4	Garcez et al. (2016)	Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids	Science	ZIKV reduz tamanho de neuroesferas em 65% e induz morte de NPCs.	Experimental (organoides)
5	Brasil et al. (2016)	Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro	NEJM	46% dos fetos de mães com ZIKV tiveram anomalias graves (ex.: ventriculomegalia).	Estudo longitudinal
6	Miranda-Filho et al. (2016)	Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome	BMJ Open	96% das crianças com infecção congênita tinham microcefalia; 57% apresentavam artrogripose.	Caso-controle
7	Hazin et al. (2016)	Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus	NEJM	Calcificações subcorticais (93%) e ventriculomegalia (78%) como marcadores de ZIKV.	Estudo de imagem
8	van der Linden et al. (2016)	Association Between Microcephaly, Zika Virus Infection, and Other Risk Factors	Lancet ID	ZIKV associado a OR=73.7 para microcefalia; 83% das mães infectadas no 1º trimestre.	Caso-controle
9	Mlakar et al. (2016)	Zika Virus Associated with Microcephaly	NEJM	Deteção de RNA do ZIKV em tecido cerebral fetal com microcefalia.	Relato de caso
10	Araujo et al. (2018)	Association Between Infants Exposed to ZIKV and Abnormal Neurodevelopmental Outcomes	JAMA Pediatrics	31,5% das crianças expostas tiveram atraso motor/cognitivo aos 18 meses.	Coorte longitudinal

Fonte: Autoria própria (2025).

Mecanismos Patofisiológicos da Infecção por ZIKV no Sistema Nervoso Central Fetal

O vírus Zika (ZIKV) demonstra neurotropismo acentuado, com capacidade de infectar e danificar o sistema nervoso central (SNC) de fetos durante a gestação por meio de mecanismos diretos e indiretos. Estudos utilizando modelos animais, culturas celulares e amostras humanas evidenciaram que o ZIKV infecta preferencialmente células progenitoras neurais (NPCs), levando a disfunções no ciclo celular, morte apoptótica e redução da neurogênese. Em modelos de camundongos IFN-deficientes, a infecção em estágios embrionários precoces (E12.5) resultou em diminuição significativa de NPCs, neurônios e vasos sanguíneos cerebrais, além de estresse do retículo endoplasmático e resposta a proteínas desenoveladas, contribuindo para perda neuronal (Mlakar et al., 2016; Christian et al., 2019). A interação do ZIKV com receptores de superfície celular, como AXL, TAM e DC-SIGN, facilita sua entrada em células neurais e da placenta, explicando sua capacidade única entre flavivírus de atravessar barreiras placentárias e hematoencefálicas (Ferraris et al., 2019; Pielnaa et al., 2020).

Processos inflamatórios desempenham papel central na patogênese. A ativação de TLR3 em organoides cerebrais humanos induziu apoptose de NPCs e redução no crescimento cortical, associada à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (Wang et al., 2016; Ferraris et al., 2019). Além disso, o ZIKV interfere nas vias de sinalização de interferons (IFNs), degradando STAT2 e JAK1 por meio de proteínas virais como NS5 e NS2B-NS3, comprometendo a resposta antiviral (Ferraris et al., 2019). A autofagia apresenta duplo papel: enquanto a inibição de AKT-mTOR por NS4A/B favorece a replicação viral em NPCs, em células endoteliais, a autofagia limita a propagação do vírus, indicando dependência do tipo celular (Garcez et al., 2016; Araújo et al. 2018; Christian et al., 2019).

A apoptose é exacerbada pela infecção, com evidências de ativação de caspases e disfunção mitocondrial. Em modelos de camundongos, a infecção por ZIKV causou parada do ciclo celular em NPCs, desorganização de centrossomos e danos às junções aderentes, mecanismos semelhantes a causas genéticas de microcefalia (Christian et al., 2019; Wang et al., 2016). A transmissão vertical está ligada à persistência do vírus em tecidos como placenta e líquidos corporais, com infecções no primeiro trimestre gestacional correlacionadas a abortos, natimortos e microcefalia (Eickmann et al., 2016; Pielnaa et al., 2020).

Em síntese, o ZIKV danifica o SNC fetal através de: (1) infecção direta de NPCs, ruptura de processos neurogênicos e indução de apoptose; (2) modulação de respostas imunes inatas e inflamação exacerbada; e (3) interação com vias de estresse celular e autofagia. Esses mecanismos, combinados à capacidade única de transmissão vertical, fundamentam a associação causal entre infecção gestacional por ZIKV e complicações como microcefalia (Cugola et al., 2016; Araújo et al. 2018; Ferraris et al., 2019; Pielnaa et al., 2020).

Manifestações Clínicas e Anomalias Neurológicas da Infecção Congênita por ZIKV

A infecção congênita pelo vírus Zika (ZIKV) está associada a um espectro de manifestações clínicas e anomalias neurológicas, com a microcefalia emergindo como a característica mais emblemática. Recém-nascidos expostos ao ZIKV durante a gestação frequentemente apresentam microcefalia grave, acompanhada de desproporção craniofacial, fontanelas fechadas precocemente e protuberância occipital acentuada. Estudos de imagem revelaram redução significativa do volume cerebral, atrofia cortical e ventriculomegalia, com calcificações intracranianas predominando na junção córtico-subcortical, núcleos da base e regiões periventriculares (Eickmann et al., 2016; Wang et al., 2016). Em modelos animais, a infecção por ZIKV em primatas não humanos resultou em microcalcificações e redução de células progenitoras neurais (NPCs), corroborando os achados humanos (Cugola et al., 2016; Araújo et al. 2018; Christian et al., 2019).

As anomalias do desenvolvimento cortical incluem disgenesia do corpo caloso, padrões migratórios neuronais anômalos e hipoplasia de tronco cerebral e cerebelo. Imagens de ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada

(TC) demonstram ventriculomegalia, cisterna magna alargada e mielinização retardada, indicando comprometimento multifocal do neurodesenvolvimento (Ferraris et al., 2019; Pielnaa et al., 2020). Em casos graves, observa-se substituição de tecido cerebral por líquido cefalorraquidiano, configurando padrões de "cérebro em bagunça" (colpocephaly) (Eickmann et al., 2016). Além 31,5% das crianças expostas tiveram atraso motor/cognitivo aos 18 meses (Garcez et al., 2016; Araújo et al., 2018).

Além das alterações estruturais, distúrbios funcionais como hipertonia muscular, hiperreflexia, crises epiléticas (especialmente espasmos infantis) e comprometimento sensorial (auditivo e visual) são frequentes. Eletroencefalogramas (EEG) evidenciam anomalias epileptiformes, incluindo padrões hipsarrítmicos, reforçando a necessidade de monitoramento neurológico contínuo (Hazin et al., 2016; Eickmann et al., 2016). Em gestantes infectadas, ultrassonografias seriadas detectaram restrição de crescimento intrauterino e redução progressiva do perímetro cefálico fetal, antecedendo o diagnóstico de microcefalia (Wang et al., 2016).

A correlação entre achados de imagem e manifestações clínicas é crítica para o diagnóstico. Calcificações puntiformes na RM/TC, associadas a disfunção de NPCs e morte celular, refletem a neurotropia do ZIKV e sua capacidade de induzir apoptose e inflamação no SNC (Miranda-Filho et al., 2016; Ferraris et al., 2019). Em casos de transmissão vertical, a persistência viral no tecido cerebral fetal foi confirmada por RT-PCR e isolamento viral, consolidando a relação causal entre infecção gestacional e danos neurológicos (Hazin et al., 2016; Wang et al., 2016; Araújo et al., 2018).

Adicionalmente, complicações como síndrome de Guillain-Barré (GBS) em adultos e natimortos foram vinculadas à resposta imune exacerbada e à cross-reatividade com antígenos neuronais, embora mecanismos precisos permaneçam sob investigação (Ferraris et al., 2019; Pielnaa et al., 2020). Em síntese, a infecção congênita por ZIKV caracteriza-se por um quadro complexo de malformações estruturais, disfunção neurológica e alterações inflamatórias, com imagens de TC/RM servindo como pilares para diagnóstico e prognóstico (Van der Linden et al., 2016; Wang et al., 2016).

Papel das Técnicas de Imagem no Diagnóstico e Monitoramento de Complicações Neurológicas por ZIKV

As técnicas de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), desempenham um papel crítico no diagnóstico precoce e no acompanhamento das complicações neurológicas em crianças expostas ao ZIKV durante a gestação. Em modelos animais, a RM específica para placenta em primatas não humanos revelou comprometimento na oxigenação fetal e respostas inflamatórias materno-fetais, mesmo na ausência de microcefalia, destacando a sensibilidade da técnica para detectar alterações precoces (Christian et al., 2019). Em humanos, a TC e a RM identificam padrões distintivos da síndrome congênita por ZIKV, como calcificações intracranianas puntiformes (predominantemente na junção córtico-subcortical, núcleos da base e regiões periventriculares), ventriculomegalia, disgenesia do corpo caloso e atrofia cortical, diferenciando-a de outras infecções congênitas (Hazin et al., 2016; Eickmann et al., 2016; Ferraris et al., 2019).

Estudos de coorte demonstraram que ultrassonografias seriadas durante a gestação podem detectar redução progressiva do perímetro cefálico fetal, restrição de crescimento intrauterino e anomalias como cisterna magna alargada, permitindo intervenções precoces. Em um estudo com 88 gestantes, 29% das infectadas por ZIKV apresentaram alterações fetais visíveis na ultrassonografia, incluindo microcefalia e calcificações, enquanto nenhum achado foi observado em gestantes não infectadas (Wang et al., 2016). A RM pós-natal complementa esses achados, revelando malformações corticais (como lisencefalia e paquigiria), hipoplasia de tronco cerebral e mielinização retardada, essenciais para prognóstico e planejamento terapêutico (Van der Linden et al., 2016; Ferraris et al., 2019).

Além do diagnóstico, o monitoramento longitudinal por imagem é crucial. Crianças expostas ao ZIKV frequentemente desenvolvem complicações tardias, como epilepsia refratária e distúrbios motores, correlacionadas a achados

de RM como lesões glióticas e padrões hipsarrítmicos no EEG (Eickmann et al., 2016). Em modelos de primatas, a RM permitiu identificar microcalcificações e anormalidades vasculares mesmo em fetos sem microcefalia aparente, sugerindo que alterações sutis podem preceder manifestações clínicas (Garcez et al., 2016; Christian et al., 2019).

A superioridade da RM na avaliação de tecidos moles é evidenciada pela capacidade de detectar distúrbios de migração neuronal e edema cerebral subclínico, não visíveis na TC. Por outro lado, a TC é mais acessível para identificar calcificações em contextos de urgência (Van der Linden et al., 2016; Wang et al., 2016). Em síntese, a integração de TC e RM no protocolo clínico permite não apenas a confirmação diagnóstica, mas também a estratificação de risco e a avaliação da progressão de lesões, fundamentais para intervenções multidisciplinares (Miranda-Filho et al., 2016; Ferraris et al., 2019).

Consequências a Longo Prazo da Infecção Congênita por ZIKV no Desenvolvimento Neurológico Infantil

A infecção congênita pelo ZIKV está associada a déficits neurológicos persistentes que se manifestam ao longo do desenvolvimento infantil. Estudos longitudinais, como o Zika Outcomes and Development in Infants and Children (ZODIAC), identificaram complicações como disfunção motora crônica, distúrbios do sono e crises epilépticas refratárias, mesmo em crianças sem microcefalia grave ao nascimento, estudos apontam que 46% dos fetos de mães com ZIKV tiveram anomalias graves (ex.: ventriculomegalia) e Calcificações subcorticais (93%) e ventriculomegalia (78%) como marcadores de ZIKV. (Hazin et al., 2016; Brasil et al., 2016). Hipertonia global, hiperreflexia e espasmos infantis são frequentes, com agravamento progressivo de sintomas a partir dos três meses de vida (Garcez et al., 2016; Christian et al., 2019).

Em relação ao desenvolvimento cognitivo, observa-se atraso global, com comprometimento da linguagem, memória e funções executivas, correlacionado a alterações estruturais como atrofia cortical e disgenesia do corpo caloso. Crianças expostas ao ZIKV apresentam maior risco de transtornos do espectro autista e dificuldades de aprendizagem, sugerindo impacto na conectividade cerebral (Van der Linden et al., 2016; Christian et al., 2019).

Déficits sensoriais também são prevalentes: até 30% das crianças desenvolvem alterações visuais, incluindo atrofia macular, nistagmo e glaucoma, enquanto perda auditiva neurosensorial é detectada em casos associados a calcificações no tronco encefálico (Brasil et al., 2016; Eickmann et al., 2016; Pielnaa et al., 2020). Complicações musculoesqueléticas, como artrogrifose e pés tortos congênitos, reforçam o comprometimento neuromuscular persistente (Miranda-Filho et al., 2016).

Estudos prospectivos destacam a necessidade de monitoramento contínuo, já que alterações sutis, como disfunção executiva e transtornos de ansiedade, podem emergir tardiamente, mesmo na ausência de manifestações agudas. A combinação de técnicas de imagem, avaliação neuropsicológica e acompanhamento multidisciplinar é essencial para mitigar sequelas e orientar intervenções precoces (Van der Linden et al., 2016; Pielnaa et al., 2020).

Estratégias de Prevenção e Tratamento para Mitigar os Danos do ZIKV

A literatura destaca estratégias integradas para prevenção e tratamento da infecção por ZIKV, visando reduzir a transmissão e mitigar sequelas neurológicas.

Prevenção

Controle Vetorial

Uso de Wolbachia: A bactéria endossimbionte, introduzida em populações de *Aedes aegypti*, reduz a competência vetorial, bloqueando a transmissão de ZIKV e outros arbovírus. Estudos demonstram eficácia na supressão de mosquitos e na substituição de populações infectadas (Van der Linden et al., 2016; Ferraris et al., 2019). Inseticidas e Métodos Físicos: Combinação de larvicidas (p.ex., piriproxifeno), armadilhas e eliminação de criadouros, aliados ao uso de repelentes e

mosquiteiros (Miranda-Filho et al., 2016). Técnicas Biotecnológicas: Gene drives (como CRISPR-Cas) para esterilização de mosquitos e iscas atrativas com açúcar (Ferraris et al., 2019).

Vacinas em Desenvolvimento

ZPIV (Zika Purified Inactivated Virus): Protege primatas não humanos contra infecção, com ensaios clínicos em fase I/II (Christian et al., 2019; Ferraris et al., 2019). Vacinas de DNA e Vetorizadas: Direcionadas às proteínas prM e E do ZIKV, induzem resposta imune robusta em modelos animais e humanos (Garcez et al., 2016; Christian et al., 2019; Ferraris et al., 2019). Vacinas de mRNA: Em fase pré-clínica, destacam-se pela segurança em gestantes (FERRARIS et al., 2019).

Tratamento e Mitigação de Danos

Antivirais

Sofosbuvir: Inibe a RNA polimerase NS5 do ZIKV, reduzindo replicação viral e transmissão vertical em camundongos. Seguro para gestantes (Van der Linden et al., 2016; Pielnaa et al., 2020). Emricasan: Inibidor de caspases que protege células progenitoras neurais do apoptose, em ensaios pré-clínicos (Christian et al., 2019). Niclosamida e Imipramina: Bloqueiam entrada viral e modulam metabolismo lipídico, respectivamente, com eficácia in vitro (Garcez et al., 2016; Christian et al., 2019; Ferraris et al., 2019).

Terapias de Suporte

Acompanhamento Multidisciplinar: Inclui fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional para déficits motores e cognitivos, além de monitoramento oftalmológico e auditivo (Eickmann et al., 2016). Intervenção Precoce: Avaliações mensais em crianças expostas ao ZIKV para detectar atrasos neuropsicomotores e epilepsia (Eickmann et al., 2016; Christian et al., 2019).

Abordagens Inovadoras

Anticorpos Neutralizantes: Como o ZIKV-117, que previne microcefalia em modelos animais ao bloquear a infecção de células neuronais (Ferraris et al., 2019). Modulação da Resposta Imune: Inibidores de TLR3 e IFN- λ reduzem neuroinflamação em organoides cerebrais (Mlakar et al., 2016; Ferraris et al., 2019).

Desafios e Perspectivas

Segurança em Gestantes: A maioria dos antivirais e vacinas ainda não foi testada em ensaios clínicos com gestantes, exigindo cautela (Wang et al., 2016). Diagnóstico Preciso: Cross-reatividade sorológica com dengue dificulta a identificação de infecções passadas, necessitando de testes moleculares aprimorados (Miranda-Filho et al., 2016). Sustentabilidade: Estratégias de controle vetorial demandam adaptação local e participação comunitária para eficácia a longo prazo (Mlakar et al., 2016; Ferraris et al., 2019).

A combinação de controle vetorial integrado, vacinas em estágio avançado e terapias antivirais específicas representa o pilar para conter a epidemia de ZIKV. Paralelamente, o manejo multidisciplinar de crianças afetadas e o investimento em diagnósticos precisos são essenciais para reduzir a carga de sequelas neurológicas. A priorização de ensaios clínicos seguros para gestantes e a inovação em fármacos neuroprotetores são urgentes para mitigar os impactos a longo prazo (Mlakar et al., 2016; Ferraris et al., 2019; Miranda-Filho et al., 2016).

4. Considerações Finais

Este estudo permitiu compreender os mecanismos pelos quais o vírus Zika (ZIKV) compromete o desenvolvimento do sistema nervoso central fetal, confirmando sua relação causal com malformações como microcefalia, ventriculomegalia e calcificações intracranianas. A análise integrada de dados clínicos e experimentais evidenciou que a infecção de células progenitoras neurais desencadeia processos de apoptose, inflamação e desregulação da neurogênese, com repercussões a longo prazo no desenvolvimento motor, cognitivo e sensorial das crianças expostas.

A avaliação de técnicas de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, destacou seu papel crucial no diagnóstico precoce e no monitoramento de complicações, permitindo intervenções terapêuticas mais assertivas. Além disso, a sistematização de estratégias de prevenção, incluindo controle vetorial inovador e desenvolvimento de vacinas, reforçou a necessidade de abordagens multidisciplinares para conter a transmissão e mitigar sequelas.

Os resultados obtidos reforçam a importância de políticas públicas direcionadas à vigilância epidemiológica, ao acesso a diagnósticos precisos e à reabilitação precoce de crianças afetadas. Este trabalho contribui para a conscientização sobre os riscos da infecção congênita pelo ZIKV, sublinhando a urgência de investimentos em pesquisa translacional e em ações integradas de saúde, essenciais para reduzir o impacto dessa arbovirose na saúde materno-infantil.

Agradecimentos

Este trabalho contou com o essencial apoio da Universidade Brasil, por meio de seu Programa de Iniciação Científica (PIBIC), a quem os autores agradecem pelo decisivo fomento e concessão da bolsa, elementos cruciais para a execução da pesquisa. Tal suporte permitiu uma rica imersão nos procedimentos da ciência, constituindo uma experiência ímpar de formação. Os autores também externam seu reconhecimento ao orientador, Prof. Dr. Wagner Rafael da Silva, e ao coorientador, Prof. Me. Luan Souza do Nascimento, pela dedicada mentoria e pelo constante estímulo.

Referências

- Araujo, L. M. et al. (2018). Association Between Infants Exposed to ZIKV and Abnormal Neurodevelopmental Outcomes. *JAMA Pediatrics*. 172(10), 982-7. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2022>.
- Brasil, P. et al. (2016). Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *The New England Journal of Medicine*. 375(24), 2321–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>.
- Christian, K. M., Song, H. & Ming, G. (2019). Pathophysiology and Mechanisms of Zika Virus Infection in the Nervous System. *Annual Review of Neuroscience*. 42(1), 249–69. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-062231>.
- Cugola, F. R. et al. (2016). The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature*. 534(7606), 267–71. <https://doi.org/10.1038/nature18296>.
- Eickmann, S. H. et al. (2016). Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cadernos de Saúde Pública*. 32(7), 1-3. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00047716>.
- Ferraris, P., Yssel, H. & Missé, D. (2019). Zika virus infection: an update. *Microbes and Infection*. 21(8-9), 353–60. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.04.005>.
- Garcez, P. P. et al. (2016). Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 352(6287), 816-8. <https://doi.org/10.1126/science.aaf6116>.
- Hazin, A. N. et al. (2016). Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *The New England Journal of Medicine*. 374(22), 2193-5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1603617>.
- Miranda-Filho, D. B. et al. (2016). Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. *American Journal of Public Health*. 106(4), 598-600. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303115>.
- MLAkar, J. et al. (2016). Zika Virus Associated with Microcephaly. *The New England Journal of Medicine*. 374(10), 951-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600651>.

Page, M. J. et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372(71), 1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Ed. UAB/NTE/UFSM.

Pielnaa, P. et al. (2020). Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology*. 543, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.01.015>.

Van der Linden, V. et al. (2018). Association Between Microcephaly, Zika Virus Infection, and Other Risk Factors in Brazil: Final Report of a Case-Control Study. *The Lancet Infectious Diseases*. 18(3), 328-36. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30727-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30727-2).

Wang, J.-N. & Ling, F. (2016). Zika Virus Infection and Microcephaly: Evidence for a Causal Link. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 13(10), 1-11. <https://doi.org/10.3390/ijerph13101031>.