



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO – OESTE
CURSO DE MESTRADO ACADÊMICO**

JACIARA LUCENA DE MORAES

RASTREAMENTO DE MICROCEFALIA NOS EXAMES ULTRASSONOGRÁFICOS

CAMPO GRANDE – MS

2018



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO – OESTE
CURSO DE MESTRADO ACADÊMICO**

JACIARA LUCENA DE MORAES

RASTREAMENTO DE MICROCEFALIA NOS EXAMES ULTRASSONOGRÁFICOS

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, junto ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.
Linha de pesquisa: Atenção à saúde integral da criança, do adolescente e da gestante
Orientadora: Prof^a. Dr^a Elenir Rose Jardim Cury Pontes.

CAMPO GRANDE – MS

2018

JACIARA LUCENA DE MORAES

RASTREAMENTO DE MICROCEFALIA NOS EXAMES ULTRASSONOGRAFICOS

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, junto ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Linha de pesquisa: Atenção à saúde integral da criança, do adolescente e da gestante

Resultado: APROVADA

Campo Grande-MS, 24 de julho de 2018.

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Elenir Rose Jardim Cury (Orientadora - UFMS)

Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Alves de Arruda (Convidada – Unigran Capital)

Prof. Dr. Marcos Antônio Ferreira Júnior (Convidado – PPGSD/UFMS)

CAMPO GRANDE - MS

2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe Agda Lucena que foi meu pilar, meu apoio e minha rocha em todos os momentos. Acreditou em mim quando nem eu mesma acreditava. Com seu carinho, amor e correções me fez chegar até este momento. Mãe, obrigada por tudo! Esta conquista não teria sentido se a senhora não fizesse parte dela. Se mil vidas eu tivesse nas mil eu lhe escolheria como mãe. Te amo!

Ao meu esposo Ewerthon Martines, amigo e companheiro que com seu jeito calmo e humilde teve paciência em lidar comigo nos momentos estressantes durante esta caminhada. Agradeço imensamente pelo incentivo, por sempre estar ao meu lado, por aguentar meu nervosismo, por não desistir de mim. Te amo meu doce pedacinho do céu.

Ao meu pai Juca e meus irmãos José Nilton e Dairan por me amarem e fazerem parte da minha vida, pelo apoio e incentivo a nunca desistir dos meus sonhos. Eu amo vocês.

Às minhas irmãs Gilvânia e Soraia, e minha tia Marilene Lucena, pelas orações, pelo ombro amigo, por serem minha família e sempre desejarem o melhor para mim.

Às minhas amigas, Roberta Lindenberg e Angelita Leal por me ajudarem a superar um dos momentos mais difíceis que tive durante a caminhada para chegar até aqui. Meninas vocês estarão para sempre em meu coração.

À minha amada professora, Dr^a Ana Lúcia que me acompanhou desde os primeiros passos na busca pelo conhecimento. Seu incentivo, sua dedicação, seu carisma e seu carinho com seus alunos é um exemplo a ser seguido. Obrigada por ser não só uma excelente profissional, mas também, essa pessoa incrivelmente especial. Sou grata por tudo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus pela vida e por me abençoar ao colocar em meu caminho pessoas que contribuíram para o meu sucesso, para minha formação.

Agradeço imensamente à minha amada orientadora que acreditou em mim mesmo antes de me conhecer. Se cheguei até aqui, foi porque a senhora caminhou ao meu lado segurando minha mão. As palavras não são suficientes para expressar a dimensão da minha gratidão. Obrigada por acreditar em mim!

À minha mãe, meu esposo, meus familiares e meus amigos, obrigada por estarem ao meu lado, pelo apoio e carinho que sempre tiveram comigo.

À professora Débora Teixeira pela ajuda com o projeto e pelo incentivo. Obrigada por tudo!

À Faculdade Unigran Capital que foi o local onde tudo começou... a todos os profissionais e professores, meus sinceros agradecimentos.

Um agradecimento especial a duas “ex” alunas que se tornaram minhas amigas, Oreni Soares e Cristiane Souza, que estiveram comigo em vários momentos importantes da minha vida. Minhas “Jãos”, obrigada por tudo. Eu amo vocês!

Agradeço também ao Dr. Gerson Gattas por todas as vezes que conversamos e se mostrou prestativo, incentivou-me a continuar com o mestrado e deu a maior força e apoio. Doutor, desejo tudo de melhor em sua vida!

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,
mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra
alma humana”.*

(Carl Jung)

RESUMO

O estudo da infecção pelo Zika vírus e sua relação com o surgimento do surto da doença de microcefalia se faz necessário para um entendimento mais acurado dessa transmissão, visto que o Brasil enfrentou em 2015 uma epidemia da doença, e pouco se sabe até o momento. Nesse sentido o objetivo da presente pesquisa foi estudar a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos relacionada ao Zika vírus e os critérios de diagnósticos adotados em um serviço hospitalar de referência em Mato Grosso do Sul de 2015 a 2016; levantar dados do diagnóstico definitivo obtidos pelos exames ultrassonográficos e sua correlação com o perímetro cefálico desses bebês no pós-parto; comparar a frequência de perímetro cefálico alterado considerando o novo critério adotado pelo Ministério da Saúde de 33 cm para 32 cm; e, levantar dados clínicos dos recém-nascidos (RN) e de suas mães. Para tanto, foi utilizado o método de pesquisa do tipo transversal analítico. A coleta de dados foi realizada no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, referente ao período de estudo. O percentual de casos suspeitos para microcefalia foi de 6,7 (4,3% a 9,1%, IC95%). De acordo com o novo critério adotado pelo Ministério da Saúde que alterou a medida de 33 cm para 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos, 11,1% dos RN deixaram de ser suspeitos para microcefalia. Além disso, não foram encontradas informações nos prontuários em relação ao encaminhamento destes recém-nascidos para a realização de exames complementares, tais como o exame ultrassonográfico, e tal fato inviabilizou o rastreamento dos casos de microcefalia por este tipo de exame. Não houve associação entre a ocorrência de microcefalia e a infecção por Zika na gestação, entretanto, houve maior porcentagem de recém-nascidos com perímetro cefálico alterado e a infecção materna por toxoplasmose. Conclui-se que a ocorrência de microcefalia decorrente de infecção por Zika ainda deve ser estudada, visto que é uma doença multifatorial e que outras doenças ou afecções maternas podem estar relacionadas à diminuição do perímetro cefálico.

Palavras-chave: Microcefalia, Ultrassonografia, Zika vírus, Diagnóstico, Pré-natal.

ABSTRACT

The study of Zika virus infection and its relationship with the onset of the microcephaly disease outbreak is required for a more accurate understanding about transmission, since in 2015, Brazil faced an epidemic of the disease, and little is known so far. In this sense the objective of the present research was to study the occurrence of microcephaly in newborns related to the Zika virus and the diagnostic criteria adopted in a reference hospital service in Mato Grosso do Sul from 2015 to 2016; to collect data from the definitive diagnosis obtained by the ultrasound examinations and their correlation with the cephalic perimeter of these postpartum babies; to compare the frequency of altered head circumference considering the new criterion adopted by the Ministry of Health from 33 cm to 32 cm; and, to collect clinical data of newborns and their mothers. We used the cross-sectional analytical method. Data collection was performed at the University Hospital Maria Aparecida Pedrossian of the Federal University of Mato Grosso do Sul/UFMS, referring to the period of the study. The percentage of suspected cases for microcephaly was 6.7 (4.3% to 9.1%, CI95%). According to the new criteria adopted by the Ministry of Health, which changed the measurement from 33 cm to 31.5 cm for girls and 31.9 cm for boys, 11.1% of newborns were no longer suspected for microcephaly. Furthermore, no information was found in the medical records regarding the referral of these newborns for complementary examinations, such as the ultrasound examination, and that made it impossible to track the cases of microcephaly by this type of examination. There was no association between the occurrence of microcephaly and Zika infection during pregnancy, however, there was a higher percentage of newborns with altered cephalic perimeter and maternal toxoplasmosis infection. It was concluded that the occurrence of microcephaly resulting from Zika infection should be further studied, since it is a multifactorial disease and that, other diseases or maternal conditions may be related to the reduction of the cephalic perimeter.

Keywords: Microcephaly, Ultrasonography, Zika virus, Diagnosis, Prenatal.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sinais clínicos para distinguir infecção por dengue, Chikungunya e Zika Vírus.....	16
Figura 2	Criança portadora de microcefalia diagnosticada por ressonância magnética e a comparação com parâmetros normais.....	21
Figura 3	Medição da cabeça.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número e porcentagem de recém-nascidos segundo a infecção materna por Zika vírus e os problemas neonatais, Campo Grande/MS, 2015 e 2016.....	32
Tabela 2	Número e porcentagem de recém-nascidos segundo a ocorrência de perímetro cefálico suspeito de microcefalia e as doenças maternas infecciosas ou parasitárias identificadas nos prontuários, Campo Grande/MS, 2015 e 2016.....	33
Tabela 3	Número e porcentagem de recém-nascidos segundo a ocorrência de perímetro cefálico suspeito de microcefalia e as doenças ou afecções maternas identificadas nos prontuários, Campo Grande/MS, 2015 e 2016.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA	Ácido Desoxirribonucleico
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
RN	Recém-nascido
RT-PCR	Transcrição Reversa - Reação em Cadeia de Polimerase
SGB	Síndrome de Guillain Barré
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
US	Ultrassonografia
ZK	Zika

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Zika Vírus	14
2.2 Diagnóstico diferencial entre Zika, Dengue e Chikungunya	16
2.3 Casos de microcefalia no Brasil	19
2.4 A doença de microcefalia	20
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos específicos	26
4 METODOLOGIA	27
4.1 Tipo de pesquisa	27
4.2 Local e período da pesquisa	27
4.3 População de estudo	27
4.4 Procedimento para coleta de dados	28
4.5 Análise dos dados	30
4.6 Apreciação Ética	30
5 RESULTADOS	31
6 DISCUSSÃO	35
7 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40
APÊNDICE I	45
ANEXO I	46
ANEXO II	48
ANEXO III	52

INTRODUÇÃO

A microcefalia é uma malformação congênita em que o perímetro cefálico (PC) não se desenvolve no tamanho considerado normal. Atualmente, há no Brasil a uma crescente epidemia da doença, associada ao contágio do vírus denominado Zíka (ZK), cujo principal vetor de transmissão tem sido o mosquito *Aedes aegypti*. Esses mosquitos do gênero *Aedes* são considerados os vetores de várias doenças, tais como a dengue, a Chikungunya e a ZK (Ministério da Saúde, 2015).

No que diz respeito ao diagnóstico primário da microcefalia, este pode ter sua realização por meio de exame ultrassonográfico no decurso da gestação e ratificado depois do parto com a mensuração das dimensões da caixa craniana do bebê. Outras ferramentas, tais como exames de tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) cerebral também auxiliam sobremaneira no melhor diagnóstico dos casos de microcefalia; bem como ajudam a realizar prognósticos sobre as possíveis consequências para o desenvolvimento do bebê infectado (REIS, 2015).

A ultrassonografia (US) é um exame por imagem considerado simples, com baixo custo operacional, mas que necessita de grande habilidade e conhecimento por parte do operador. É um exame não invasivo, que não causa nenhum dano significativo ao paciente ou profissional que opera o aparelho. Por meio dele é possível adquirir imagens em tempo real, o que permite ainda o estudo do movimento das estruturas do corpo (CERRI e CHAMMAS, 2009).

O diagnóstico de microcefalia é realizado por este exame, principalmente no segundo trimestre gestacional, período em que é possível medir o PC do feto. O diagnóstico laboratorial estritamente realizado no caso de vírus ZK tem por base a identificação do ácido ribonucleico (RNA) viral como consequência de espécimes clínicos. Nesse estágio, a fase de dominância do vírus no organismo ainda não se encontra plenamente estabelecida. No entanto, há que se observar que tal período tem curta duração. Desse modo, a detecção direta do vírus se torna factível com possibilidades de sucesso no diagnóstico em um intervalo de quatro a sete dias depois do começo da manifestação dos sintomas. Todavia, o recomendado é a realização do exame do material colhido no prazo de no máximo até o 5º dia do surgimento dos sintomas (REIS, 2015).

No que diz respeito à microcefalia, depois do nascimento do bebê, o primeiro exame físico a ser realizado é a medição do perímetro cefálico e como prática comum nos berçários,

preconiza-se que seja feito no período de no máximo 24 horas após o nascimento. Este período é um dos principais momentos para se realizar busca ativa de possíveis anomalias congênitas. Por isso, é importante que os profissionais de saúde sejam sensíveis para notificar os casos de microcefalia no registro da doença no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc) (BRASIL, 2017).

Em 3 de janeiro de 2016, o Governo Federal alterou os critérios de avaliação do PC para considerar um bebê portador de microcefalia de 33 cm para 32 cm e posteriormente para 31,5 cm para o sexo feminino e 31,9 cm para o sexo masculino, portanto, menos casos deixariam de ser suspeitos (BRASIL, 2017). É preciso, então, um estudo profundo para analisar o impacto que essa mudança pode realmente trazer. Frente a essa situação, são necessárias pesquisas mais detalhadas e o acompanhamento dos casos da doença.

Desta forma, neste estudo buscou-se estudar a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos relacionada ao Zika vírus e os critérios de diagnósticos adotados em um serviço hospitalar de referência em Mato Grosso do Sul de 2015 a 2016.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Zika vírus

O vírus Zika é um flavivírus transmitido por mosquitos, historicamente manifestou-se pela primeira vez em macacos, em Uganda, em 1947 e sua detecção se deu graças a uma rede que monitorizava a febre amarela. Em 1952 foi identificado em seres humanos, também na mesma região de Uganda, na República Unida da Tanzânia. Nas décadas de 1960 e 1980 houve vários registros de surtos da doença do vírus Zika na África, nas Américas, na Ásia e no Pacífico. Foi também nesse período que apareceram infecções humanas na África e na Ásia (DINIZ, 2016; MACNEIL JÚNIOR, 2016).

A primeira e mais letal ocorrência da doença provocada pela infecção por Zika se originou na ilha de Yap (Estados Federados da Micronésia) em 2007. Em 2015, mais especificamente no mês de julho, o Brasil trouxe ao cenário científico a notificação de uma associação entre a infecção pelo vírus Zika e a síndrome de Guillain-Barré. Ainda em 2015, no mês de outubro, outra notificação oriunda também do Brasil, chamava a atenção para uma associação entre a infecção pelo vírus Zika e a microcefalia (DINIZ, 2016; MACNEIL JÚNIOR, 2016).

No ano de 2014, mais precisamente nos meses de outubro, novembro e dezembro, profissionais de saúde localizados em diversos estados da Região Nordeste notaram a emergência de ocorrências de uma doença aparentemente branda, que provocava muito prurido e manchas no corpo acompanhada ou não de febre e desaparecia sem tratamento em quatro ou cinco dias. Logo a notícia veio a público e fez parte da pauta de muitos veículos de comunicação das regiões do Maranhão e de Sergipe: periódicos que traziam como manchete, no início de fevereiro de 2015, matérias que faziam referência a um possível surto de rubéola, doença que fora eliminada do país. Por causa destas matérias, uma equipe de investigação de campo do Ministério da Saúde fora designada para verificar a veracidade das ocorrências e tomar as devidas providências (DINIZ, 2016; ZANLUCA et al., 2015).

Enquanto isso, as notificações aumentavam nos estados da Bahia, Maranhão, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Sergipe e Paraíba. As notificações se caracterizavam pela noção de que a doença era leve, autolimitada, acometia pessoas com idade de 4 meses a 98 anos, a maioria entre os 20 e 40 anos. Conforme os aspectos clínicos apresentados, as hipóteses sob análise apresentavam dengue, rubéola, parvovírus B19, sarampo, enterovírus e vários

arbovírus, em especial o Chikungunya, que haviam entrado no país há aproximadamente um ano. Assim, o vírus Zika (ZIKAV) passou a ser umas das preocupações das investigações, com exames reiteradamente negativos, realizados em laboratórios de referência (DINIZ, 2016; MACNEIL JÚNIOR, 2016; ZANLUCA *et al.*, 2015).

Em 2015, mais especificamente no mês de abril, um pesquisador da Universidade Federal da Bahia identificou o vírus Zika em amostras de pessoas oriundas da cidade de Camaçari, inicialmente apresentava suspeita de doença exantemática. Depois deste fato, os laboratórios de referência da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto Evandro Chagas e Instituto Adolfo Lutz, identificaram, por sua vez, a presença deste agente. Baseado nos diagnósticos e relatos obtidos anteriormente em todo o mundo, a respeito de surtos de infecção pelo Zika, a preocupação com o vírus não demonstrava altos níveis de risco; dado não haver notificação de casos graves ou de alto índice de letalidade (MACNEIL JÚNIOR, 2016; SOUZA, 2016).

À época não existiam muitos estudos que indicavam uma possível associação do vírus Zika com síndrome de Guillain Barré (SGB), que provoca paralisia e, em outros casos, atinge as vias respiratórias e compromete a respiração, o que fatalmente pode dar início ou agravar uma condição já existente de quadros infecciosos causados por vírus ou bactérias. Contudo, em que pese a aparente inofensividade do vírus em questão, em julho de 2015, a tranquilidade foi interrompida. Nos estados de Pernambuco, Bahia, Rio Grande do Norte e Maranhão foi observado um aumento considerável nos atendimentos seguidos de internação de pessoas com sintomas neurológicos, notadamente, indivíduos em que a hipótese de relação com a infecção pelo Zika foi reforçada pelo relato de muitas vítimas, que tinham sofrido com uma doença exantemática pouco tempo antes. Assim, após várias tentativas, detectou-se o vírus Zika em amostras de sangue obtidas de alguns pacientes e em uma amostra de líquido. As equipes destinadas a estudar os casos não dispunham de tempo hábil para dedicar à investigação do aumento de casos de SGB, haja vista que ainda estavam em campo para concluir a coleta de dados e amostras quando soou o alarme em Recife (SOUZA, 2016).

Quando do anúncio das primeiras conclusões da investigação, que apontava uma possibilidade de associação entre as ocorrências de microcefalia com a infecção pelo Zika durante a gestação, a reação por parte do país e do mundo foi o ceticismo, dado o ineditismo envolvido na relação, já que nunca havia sido observada. Para além deste episódio, a existência de uma epidemia de microcefalia, por si só, já levantava uma série de críticas e questionamentos. A suspeita em relação às ocorrências recrudescceu quando houve a detecção

de material genético do vírus em elementos biológicos e o desenvolvimento de pesquisas por diversos laboratórios que multiplicavam o conhecimento a respeito do agente em circulação no Brasil. Em Campina Grande, na Paraíba, uma pesquisadora colheu líquido amniótico de gestantes sob seus cuidados, observou-se alterações nos resultados dos exames de ultrassonografia. Diante desta evidência, obteve respaldo laboratorial da Fiocruz. No laboratório, identificou-se material genético do vírus Zika em dois casos (MIRANDA-FILHO et. al., 2016).

2.2 Diagnóstico diferencial entre Zika, Dengue e Chikungunya

Além do fato de serem transmitidas pelo mesmo vetor, o mosquito, a dengue, a Chikungunya e a ZK são moléstias que costumam aparentar semelhanças de sintomas, o que dificulta um diagnóstico mais seguro. Todavia, pequenas diferenças podem ser percebidas e utilizadas como pontos a serem explorados no processo de diferenciação entre as doenças em questão, conforme apresentado na Figura 1.

Sintomas	DENGUE	ZIKA	CHIKUNGUNYA
Febre	Superior a 38°C por 4 a 7 dias	Ausente ou até 38°C por 1 a 2 dias	Superior a 38°C por 2 a 3 dias
Manchas vermelhas na pele (exantema)	Surgem a partir do quarto dia em 30% a 50% dos casos	Surgem no primeiro ou segundo dia em mais de 90% dos casos	Surgem entre o segundo e o quinto dia em 50% dos casos
Dor nos músculos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente
Dor nas articulações	Pouco frequente e leve	Frequente e de leve a moderada	Muito frequente e de moderada a intensa
Inchaço nas articulações	Raro	Frequente e leve	Frequente e de moderado a intenso
Conjuntivite	Rara	Ocorre em 50% a 90% dos casos	Ocorre em 30% dos casos
Cefaleia	Muito frequente e muito intensa	Frequente e de intensidade moderada	Frequente e de intensidade moderada
Coceira	Leve	Moderada a intensa	Leve
Hipertrofia dos gânglios	Leve	Intensa	Moderada
Tendência a sangramento	Moderada	Ausente	Leve
Acometimento neurológico	Raro	Mais frequente do que em dengue e <i>chikungunya</i>	Raro (ocorre principalmente em recém-nascidos)

Figura 1. Sinais clínicos para distinguir infecção por dengue, Chikungunya e Zika Vírus Fonte: BRITO, Carlos, 2017, p. 17. Disponível em: http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/wp-content/uploads/2015/12/Zika_Fiocruz_MG122015.pdf Acesso em: 21 mar. 2018.

2.2.1 Zika

Os sintomas associados ao vírus Zika tendem a se manifestar de forma menos acentuada, e o indivíduo pode, inclusive, estar contaminado e não apresentar sintomas visíveis (somente um em cada quatro pacientes infectados apresenta manifestação clínica da doença). Entretanto, um indício que pode ser facilmente percebido pela anamnese clínica é o aparecimento – nas primeiras 24 horas – de manchas na pele, denominada como *rash* cutâneo e o prurido, isto é, manchas avermelhadas na pele que provocam intensa coceira. Existem, inclusive, relatos de pessoas que não conseguem adormecer devido à intensidade da coceira (FONSECA, 2016).

Ao contrário da dengue e da Chikungunya, o quadro clínico de febre causado pelo vírus Zika tende a apresentar índices menores de temperatura corporal e dores nas articulações menos contundentes. A doença ainda traz como sintomas a hiperemia conjuntival (irritação que deixa os olhos vermelhos, no entanto sem secreção e sem manifestação de prurido), dores musculares, cefaleia e dor nas costas. Considerados raros, os relatos em que figuram a morte em decorrência da Zika estão normalmente associados ao agravamento da condição de saúde do paciente, já portador de outras enfermidades. Em 2016 foram confirmadas laboratorialmente seis mortes por vírus Zika: quatro no Rio de Janeiro e duas no Espírito Santo (MACNEIL JÚNIOR, 2016; SOUZA, 2016).

A doença é associada a complicações neurológicas, como a síndrome de Guillain-Barré e a ocorrência de microcefalia e malformação cerebral em recém-nascidos contaminados pelo vírus ainda durante a gestação. Em 2016, foram registrados 16.864 casos prováveis de gestantes infectadas pelo Zika e 10.769 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial. Destes, foram notificados 10.574 casos de recém-nascido natimorto, abortamento ou feto com suspeita de microcefalia ou alterações do sistema nervoso central (SNC), dos quais 3.144 (29,7%) permanecia em investigação e 7.430 já foram investigados, sendo 2.289 confirmados e 5.141 descartados (OEHLER, 2014).

2.2.2 Chikungunya

As fortes dores nas articulações, também chamadas de artralgia, são a principal manifestação clínica de Chikungunya. Essas dores podem se manifestar em todas as articulações, principalmente nas dos pés e das mãos, como dedos, tornozelos e punhos. Em

alguns casos, a dor nas articulações é tão forte que chega a impedir os movimentos e pode perdurar por meses após o período febril. A confirmação do diagnóstico é feita a partir da análise clínica de amostras de sangue, e o tratamento contra a febre Chikungunya é sintomático, ou seja, analgésicos e antitérmicos são indicados para aliviar os sintomas, sempre sob supervisão médica. Medidas como beber bastante água e guardar repouso também ajudam na recuperação. Anti-inflamatórios e até fisioterapia podem ser indicados ao paciente se a dor nas articulações persistir mesmo depois da febre ter cessado (MUSSO, CAO-LORMEAU e GUBLER, 2015).

A Chikungunya é considerada mais branda do que a dengue e são muito raras as mortes que ocorrem por sua manifestação. Os óbitos, todavia, podem ocorrer por complicações em pacientes com doenças preexistentes. Em 2016 foram confirmadas seis mortes por febre Chikungunya, sendo três no estado da Bahia, as outras três nos estados de Sergipe, São Paulo e Pernambuco respectivamente (FONSECA, 2016).

2.2.3 Dengue

Os padrões sorotípicos da dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4) têm como característica provocar o aparecimento dos mesmos sintomas, torna-se praticamente impossível a distinção entre eles apenas pela análise do quadro clínico. O sintoma essencial da doença é a manifestação de febre alta associada a fortes cefaleias. Dores nos olhos, cansaço excessivo e pungente dor muscular e óssea também compõem as descrições que ajudam na elaboração do quadro clássico da dengue. Outro dos sinais comuns da presença da dengue é o *rash*, nódos avermelhados principalmente na região torácica e nos membros superiores, que – sob pressão das mãos – somem momentaneamente. O *rash* comumente aparece no decorrer do terceiro dia de febre. Tosse, diarreia, vômitos e congestão nasal também podem estar presentes no quadro e podem comumente levar à confusão com outras viroses (FONSECA, 2016).

A dengue clássica, representada e auferida pela presença dos sinais mais característicos, tem de cinco a sete dias de duração, desaparece de forma espontânea e não costuma deixar sequelas. Já no caso confirmado de dengue hemorrágica, a situação é muito mais delicada e complicada. A doença, cuja incidência é mais verificável em indivíduos que são acometidos uma segunda vez pela dengue, de uma cepa diferente do primeiro caso, causa alterações na coagulação do sangue, inflamação difusa dos vasos sanguíneos e trombocitopenia (queda do número de plaquetas). Por causa da queda das plaquetas e a inflamação dos vasos,

os pacientes tendem a apresentar sangramentos que não cessam espontaneamente, dor abdominal intensa e contínua, pele fria, úmida e pegajosa; hipotensão (choque); letargia e dificuldade respiratória (derrame pleural ou líquido nos pulmões) (FONSECA, 2016).

Em relação às três afecções supracitadas, a dengue é a mais perigosa, isso devido à letalidade quantificada pelo número de mortes que provoca. Em 2016, por exemplo, houve a confirmação de 826 casos de dengue com diagnóstico considerado grave; e 8.116 casos de dengue com sinais de alarme; dentre os quais 6,8% resultaram em óbito, totalizando 609 mortes confirmadas no decorrer do ano. Na mesma época do ano de 2015, ratificaram-se 972 falecimentos, o que proporcionalmente atinge 4,3% dos episódios tidos como graves ou com sinais de alarme (FONSECA, 2016).

2.3 Casos de microcefalia no Brasil

No Brasil foi relatado pela primeira vez um caso de ZK vírus no início de 2015, quando vários pacientes apresentaram sintomas de febre, dores nas articulações e outros sintomas, na região nordeste. Foram feitos testes para detecção da dengue e Chikungunya e ambos foram negativos. Realizou-se então, uma sorologia de alguns pacientes fez-se a transcrição reversa combinada à reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) e foi detectado o ZK vírus (ZANLUCA et al., 2015).

A relação entre a ZK e o aparecimento da doença de microcefalia foi confirmada quando amostras de tecidos e sangue de um bebê nascido no Ceará revelou a presença do ZK vírus (Ministério da Saúde, 2015). A princípio, o risco maior está relacionado ao primeiro trimestre da gestação. Visto que é uma situação nova em âmbito científico e mundial, vários estudos estão em andamento para entender melhor a transmissão do vírus e o funcionamento do mesmo no organismo humano, busca-se compreender ainda qual a sua relação com a doença de microcefalia. Há uma preocupação mundial no combate ao principal agente transmissor, o mosquito *Aedes aegypti*.

A forma de transmissão mais comum é provavelmente o ciclo silvático, envolve primatas não humanos e mosquitos, tem sua ocorrência associada às picadas por mosquitos hematófagos infectados do gênero *Aedes* (*Stegomyia*), dentro da família Culicidae 8, 11, 15, como *Ae. Aegypti*, *Ae. Albopictus*, *Ae. Africanus*, *Ae. Apicoargenteus*, *Ae. Luteocephalia*, *Ae.*

Vitattus, *Ae. Furcifer*5, *Ae. Polinesienses* e *Ae. Hensilli* (BROECKEL et al., 2015; SAKKAS, ECONOMOU e PAPADOPOULOU, 2016).

A microcefalia pode ser diagnosticada logo após o nascimento até 24 horas de nascido, por meio de exames físicos de rotina em busca de possíveis malformações congênitas. A microcefalia pode ser detectada e diagnosticada também no pré-natal quando a gestante faz acompanhamento médico e realiza exames de Ultrassonografia (Ministério da Saúde, 2016).

De acordo com o Ministério da Saúde (2016), até o momento não existe um tratamento específico para a doença de microcefalia. Portanto, o combate inicial é a mobilização nacional para eliminação de focos do mosquito transmissor. As ações são realizadas e monitoradas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para avaliação e auxílio no desenvolvimento dessas crianças. Assim, o Ministério da Saúde desenvolveu um Protocolo de Atenção à Saúde e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo vírus Zika para identificar precocemente a doença e auxiliar nos cuidados desses bebês e no acompanhamento das mães.

2.4 A doença de microcefalia

A microcefalia pode ser caracterizada com a redução significativa do PC com doenças neurológicas que diminuem o córtex cerebral, também pode estar relacionada com as proteínas envolvidas no reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) e componentes mitóticos (YANG et al., 2012).

Arboleda e colaboradores (2015) relataram que a reestruturação da cromatina com o uso de acetiltransferase de histona e histona desacetilase altera os processos celulares, o metabolismo e causa a morte celular. Mutações em genes associados à acetilação das histonas causam diversas anomalias como a microcefalia.

Na figura 2 pode-se observar uma imagem por ressonância magnética de uma criança portadora de microcefalia. Nas imagens é possível perceber o tamanho de um cérebro normal e de um cérebro de um recém-nascido portador de microcefalia.

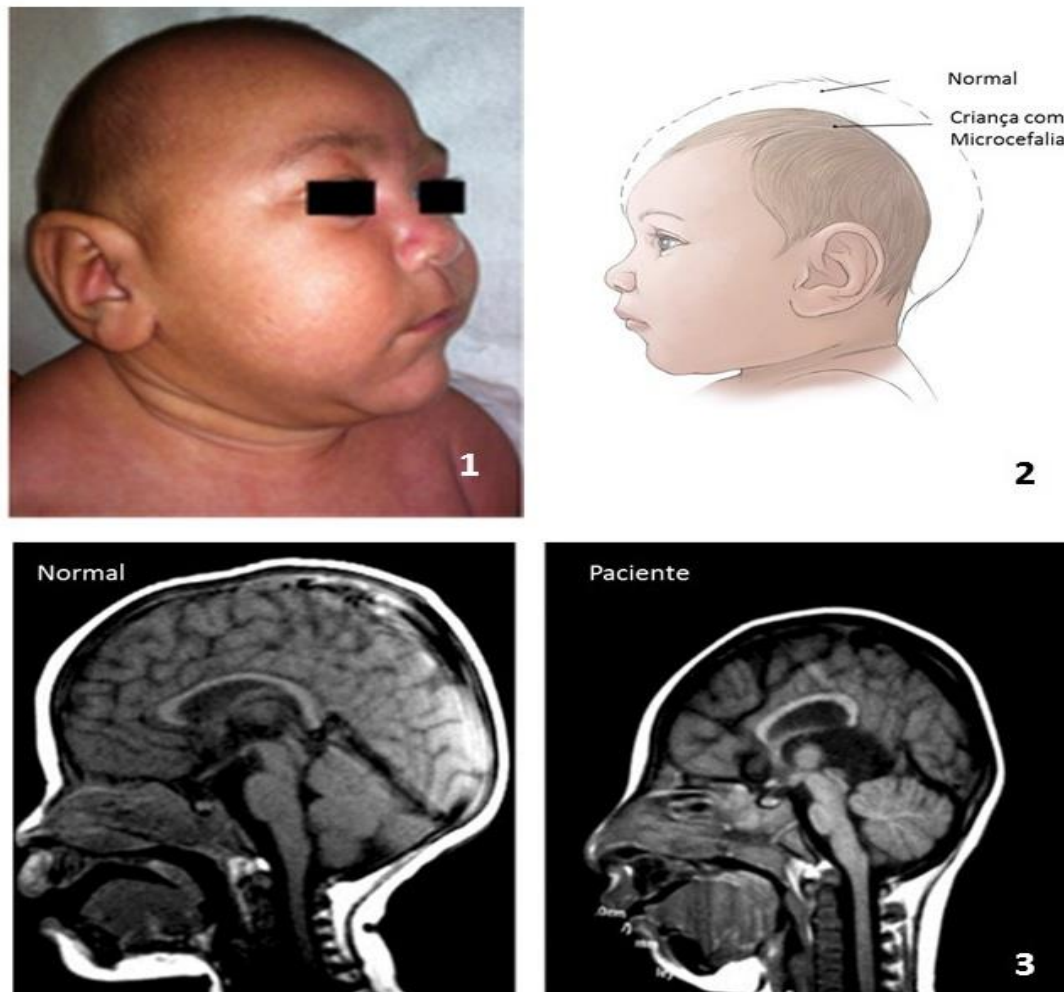


Figura 2. Criança portadora de microcefalia diagnosticada por ressonância magnética e a comparação com parâmetros normais. Fonte: Sociedade Brasileira de Neuropsicologia. Boletim Fevereiro/2016. http://www.sbpbrasil.com.br/boletins_49_186_2016_0

Existem microcefalias de causa primária ou genética, também conhecida por Vera ou Verdadeira, relacionadas a distúrbios sem quaisquer outras alterações neurológicas, malformações, ou síndromes genéticas, tais como Síndrome de Down, Síndrome de Cri-du-chat entre outras. Este processo acontece logo ao nascer quando o bebê é avaliado e o volume cerebral é menor do que o considerado normal para o nascimento (OEHLER, 2014).

A microcefalia também pode ter causas não genéticas ou causas secundárias - a chamada microcefalia Cranioestenose. Ela ocorre quando uma série de fatores causados por agentes nocivos atingem o feto intrauterino, especialmente no primeiro trimestre da gravidez. Alguns exemplos são uso de agentes químicos por parte da mãe, doenças como: varíola, rubéola, exposição à radiação ionizante, entre outros. Neste processo acontece a fusão prematura das

suturas cranianas antes do desenvolvimento cerebral impedindo a expansão do cérebro e causando deformidade da calota craniana (LOPES, 2015).

Nas pesquisas realizadas por Leal (2003 e 2005) compreendeu-se que a microcefalia é um sinal clínico encontrado em diversos distúrbios com etiologia ambiental ou genética. É classificada como sindrômica ou complexa, quando é acompanhada de defeitos morfológicos de outra natureza, e de sindrômica não complexa, quando ocorre isoladamente (NUNES et al., 2016).

Ainda de acordo com Nunes e colaboradores (2016), outros termos têm sido utilizados para designar a microcefalia, tais como microcefalia primária e secundária. O primeiro remete-se à condição em que o recém-nascido vem ao mundo já com a cabeça bem pequena; já o segundo refere-se àquele indivíduo que nasceu com a circunferência craniana dentro dos padrões tidos por normais e depois fica gradativamente menor.

Zhang et al. (2014) corroboraram com seus estudos a existência da microcefalia progressiva, que é uma condição heterogênea - suas causas incluem mutações de genes associados ao bom funcionamento dos neurônios e a microcefalia primária autossômica recessiva que está relacionada com uma moderada incapacidade intelectual.

Nakayama et al. (2015) explicaram em seu estudo que embora haja uma busca em se compreender a microcefalia, suas causas e bases genéticas, ainda existem muitos casos sem explicação, o que leva a crer que a microcefalia precisa ser mais profundamente estudada. Sabe-se que a microcefalia tem causas genéticas, ambientais e outros fatores relacionados a genes que precisam ser compreendidos.

Conforme os dados epidemiológicos coletados por Vargas et al. (2016), Nunes et al., (2016) e Nakayama et al. (2015), existe uma possível relação temporal entre o crescimento do número de notificações de casos de microcefalia e o surto de ZK, notadamente no Nordeste do Brasil. De acordo com as pesquisas, os agentes virais são responsabilizados pela ocorrência de microcefalia congênita adquirida. Porém, ainda não há um consenso a respeito da melhor curva de perímetro cefálico a ser adotada, especificamente no que tange aos bebês prematuros. Do mesmo modo como também existem discordâncias acerca da definição de microcefalia (abaixo de dois ou três desvios padrão) a ser padronizada nas notificações.

Na prática, a medida do PC ao nascer abaixo de dois desvios-padrão da média para a idade gestacional tem sido usada para o diagnóstico clínico de microcefalia. Relatos sobre a prevalência de microcefalia por meio deste critério foram de aproximadamente 0,5%, que é bem abaixo do que seria esperado para dois desvios. Isso, provavelmente, deve-se a uma

distribuição não normal da medida do PC. A Microcefalia grave, abaixo de três desvios-padrão da média, ocorre em uma a cada 1.000 nascimentos (LEAL, 2003 e 2005).

De acordo com Nunes e colaboradores (2016), a aferição da caixa craniana (figura 3), no que diz respeito às suas dimensões, utiliza-se:

fita métrica flexível e não elástica, medindo a área ao redor do crânio em sua maior circunferência, com a fita em torno da cabeça, situada na testa, acima dos olhos, passando por cima da linha das orelhas e pelo segmento mais saliente da parte posterior do crânio. Em bebês não precoces, esse contorno tem de ser maior do que 32 cm (pequena oscilação devido à idade gestacional e sexo). O PC se expande mais ou menos linearmente até 37-38 semanas de gravidez (NUNES et al., 2016).



Figura 3. Medição da cabeça. Fonte: <https://www.slideshare.net/ahmedloutfy/growth-newborn-infant-preterm> - Acesso em 21 abr. 2018.

Assim que nasce o bebê, é feita a medição do PC e pode-se diagnosticar a microcefalia ou não. É considerado portador de microcefalia, o RN que tiver perímetro craniano igual ou menor que 31,5 centímetros para meninas e 31,9 centímetros para meninos. Logo ao nascer, o nascituro com suspeita de malformação congênita é submetido a exames por imagem e neurológicos: a Ultrassonografia Transfontanela é o exame de primeira escolha e o mais indicado para o diagnóstico da doença, mas a TC também pode ser um método aceitável e indicado em casos de fontanela fechada (Ministério da Saúde, 2016).

A mudança do critério de diagnóstico de microcefalia efetuada pelo Governo Federal foi inicialmente adotada no estado de Pernambuco, e posteriormente se estendeu para âmbito nacional. Em tese, com a diminuição do perímetro craniano de 33 cm para, aproximadamente

32 cm, menos casos deixariam de ser considerados suspeitos. Segundo a coordenação de infectologia pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) em Recife, as calcificações no cérebro que geralmente acontecem depois de processos infecciosos, só eram vistas em poucos pacientes com perímetro cerebral entre 32 e 33 cm (COSTA, 2015).

A ultrassonografia é o método de escolha para estimar a medição do feto e o período gestacional em vários países (TUNÓN *et al.*, 2000). Conforme Salge (2016), a US é um instrumento de enorme relevância no que tange ao diagnóstico da microcefalia. Nesse sentido, Oliveira Melo *et al.*, (2016) noticiam que em pesquisa realizada no estado da Paraíba, duas gestantes apresentaram indícios de ZK no decurso do período gestacional, posto que as análises laboratoriais realizadas no sangue de ambas apresentaram resultados negativos. Todavia, por meio da ultrassonografia foi possível notar a presença de ossificações cerebrais, além de que em ambos os casos diagnosticou-se microcefalia fetal.

É sabido que a prevenção da microcefalia como consequência da infecção pelo Zika, obrigatoriamente, deve levar em consideração uma gestação saudável, bem como é necessário o acompanhamento por uma equipe de saúde e – obviamente – evitar o contato com o agente transmissor, no caso o mosquito *Aedes aegypti*. Para garantir o cuidado necessário às gestantes e bebês, o Ministério da Saúde coloca à disposição, a todos os profissionais de saúde, o Protocolo e Diretrizes Clínicas para o atendimento da microcefalia. Outras medidas no sentido de buscar alternativas para enfrentar o problema têm sido providenciadas pelo Ministério da Saúde; dentre elas, a ampliação da cobertura de tomografias, bem como, o fomento e apoio à elaboração de centrais regionais de agendamento de exames. Para o tratamento de bebês com a malformação, existe no planejamento do governo federal a ampliação da cobertura de atendimento do plano Viver sem Limite, que tem como principal objetivo o atendimento à pessoa com deficiência, com a criação e implantação de 89 novos centros de reabilitação, além dos 125 já existentes (BRASIL, 2017).

No que tange à Atenção Básica, visa-se envolver no processo e nas atividades que visem promoção, prevenção e assistência aos pacientes, profissionais do Programa Mais Médicos. A Rede Cegonha vai auxiliar no processo de fortalecimento da atenção para gestantes e crianças. Mais de quatro milhões de Cadernetas da Gestante – com orientações fundamentais ao pré-natal – e 37,5 milhões de testes rápidos de gravidez serão enviados às unidades de saúde (BRASIL, 2017).

É de suma relevância para a saúde da gestante e do bebê que elas realizem um pré-natal completo com todos os exames previstos nesta etapa. Obviamente, os cuidados têm de ser

constantes durante a gestação: não consumir bebidas alcoólicas ou quaisquer tipos de drogas, não fazer uso de medicamentos sem a devida orientação médica; qualquer alteração que ocorrer nos meses que decorrem a gestação deve ser prontamente informada aos profissionais de saúde que a acompanha. Assim, as estratégias para prevenção quanto às picadas do mosquito *Aedes aegypti* devem ser reforçadas. Por esta razão, as gestantes devem procurar manter portas e janelas fechadas ou pelo menos teladas. Outra precaução necessária é fazer uso de calça e camisa de manga comprida e de repelentes indicados por médicos ou profissionais de saúde para o período da gestação. Além disso, é aconselhável evitar contato com pessoas que apresentem quadros febris, manchas vermelhas (exantemas) ou infecções (CRUZ, 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos relacionada ao Zika vírus e os critérios de diagnósticos adotado em um serviço hospitalar de referência em Mato Grosso do Sul de 2015 a 2016.

3.2 Específicos

- a) Estimar o número de recém-nascidos suspeitos ou confirmados com microcefalia no período de 2015 a 2016.
- b) Comparar a frequência de alterações de perímetro cefálico nos recém-nascidos à partir do parâmetro inicial de 33 cm e posterior de 31,5 cm (feminino) e 31,9 cm (masculino).
- c) Levantar os dados do diagnóstico definitivo obtidos pelos exames ultrassonográficos e sua correlação com o perímetro cefálico desses bebês no pós-parto.
- d) Caracterizar clinicamente os recém-nascidos e suas mães, a fim de verificar os casos de mães que tiveram ou não contato com o Zika vírus e o desfecho nos bebês.
- e) Verificar se houve a ocorrência de recém-nascidos com perímetro cefálico alterado, de mães portadoras de outras doenças ou afecções, diferentes da Zika.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Pesquisa

O delineamento da pesquisa é do tipo transversal analítico.

4.2 Local e Período da Pesquisa

A coleta de dados foi realizada no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS, referente ao período de 2015 e 2016, visto que foi a época da epidemia no Brasil.

4.3 População do Estudo

Foram estudados todos os prontuários de recém-nascidos no referido serviço durante o período de estudo. Os prontuários foram avaliados dentro dos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- Critérios de inclusão:
 1. Prontuários com dados clínicos disponíveis, com informações referentes aos recém-nascidos e suas mães.
- Critérios de exclusão:
 1. Prontuários de recém-nascidos com período de gestação < 33 semanas, devido ao fato da Tabela de InterGrowth apresentar valores de referência para a medida do perímetro cefálico somente para recém-nascidos com período de gestação ≥ 33 semanas (anexo I).
 2. Prontuários de recém-nascidos indígenas.

Segundo informações obtidas no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS, nasceram 960 crianças no período de estudo. Foram localizados 573 prontuários, destes, foram estudados 416 após a seleção mediante os critérios de inclusão e exclusão.

4.4 Procedimento para Coleta de Dados

Para coleta de dados foram utilizados os dados clínicos de prontuários dos recém-nascidos durante o período de estudo e de suas mães. As variáveis de estudo foram as seguintes:

a) Perímetro cefálico – valor em centímetros disponível no prontuário.

Em recém-nascidos a termo (37 semanas ou mais), o perímetro cefálico foi considerado como suspeito para microcefalia quando era menor que 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos. Esse critério foi recentemente adotado pelo Ministério da Saúde, que segue as normas da Organização Mundial da Saúde (OMS). Antes era considerado o valor menor que 33 cm para ambos os sexos.

Para recém-nascidos com período de gestação ≥ 33 semanas e menor que 37 semanas usou-se a Tabela de InterGrowth.

b) Malformação congênita

Segundo o Código Interno da Doença (CID 10), foram consideradas como malformações congênicas as seguintes:

- Outras malformações congênicas do cérebro/sistema nervoso central - Hidranencefalia e Macrocefalia, síndrome de Dandy Walker, Hidrocefalia, malformação de Chiari tipo II, Cefalohematoma, síndrome genética – Leucomalácia, Malformação calota craniana, Calcificações periventriculares bilaterais, Paralisia cerebral;
- Outras malformações congênicas do coração - Cardiopatia congênita, Canal arterial grande, Isquemia miocárdica, Forame Oval Pérvio, Tamponamento cardíaco;
- Outras malformações congênicas - Aplasia Cútis, Hipertrofia de clítoris, Micrognatia, Retrognatia, Genitália ambígua, Mielomeningocele, Apêndice região cervical, Veia de Galeno, Gastroquise, Ausência de ânus, Surdez bilateral;
- Outras malformações congênicas dos membros – Ortolani a direita/esquerda, orelha baixa pré-implantada, Apêndice pré-auricular, Cavalgamento de suturas parietal, Assimetria facial e mandibular, Criptorquidia bilateral, mão torta radial, costelas supranumerárias, pés tortos, Displasia congênita no quadril, Polidactilia, Displasia acetabular, Acondroplasia.

c) Prematuridade e óbito

Para análise da prematuridade e óbito foram utilizadas exclusivamente as informações obtidas nos prontuários.

d) Doenças e Afecções maternas

As informações oriundas dos prontuários foram posteriormente categorizadas conforme o Código Internacional das Doenças (CID 10) em:

- Zika;
- Rubéola;
- HIV;
- Sífilis;
- Dengue;
- Citomegalovirus;
- Toxoplasmose;
- Doenças urinárias;
- Dependência química;
- Doenças genitais femininas;
- Sangue e órgãos hematopoiéticos;
- Afecções originadas no período perinatal;
- Doenças hipertensivas;
- Doenças infecciosas e parasitárias;
- Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas;
- HTLV;
- Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo;
- Transtornos psiquiátricos;
- Transtorno da vesícula biliar, das vias biliares e do pâncreas;
- Influenza (gripe) e pneumonia;
- Neoplasias.

4.5 Análise dos dados

Os dados foram tabulados em planilha do programa Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond/Washington/Estados Unidos) e analisados pelo programa Epi-info™ 7.1.1.14 (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta/Geórgia/Estados Unidos), e Bio Estat 5.3 (Sociedade Mamirauá, Belém/Pará/Brasil).

Os dados foram apresentados descritivamente por meio da frequência absoluta e relativa. Para análise, foram utilizados os testes de Qui-quadrado e exato de Fischer para comparação de proporções. O nível de significância adotado foi de 5%.

4.6 Apreciação Ética

O projeto de pesquisa foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa para Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS e Plataforma Brasil. A pesquisa foi fundamentada pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e homologada pelo Ministério da Saúde (CNS/MS), que regulamenta a pesquisa que envolve seres humanos (anexo II).

A coleta de dados teve início após a autorização pelo CEP e pela instituição. Por se tratar de pesquisa com dados secundários, foi solicitada a dispensa da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelas mães participantes da pesquisa. As informações/dados coletados foram utilizados somente nesta pesquisa e serão mantidos em total sigilo por um período máximo de cinco anos, sendo descartados após o período.

5 RESULTADOS

De 416 recém-nascidos (RN) avaliados no período de 2015 e 2016, 17,8% (14,1% a 21,5%, IC95%) apresentaram a medida do perímetro cefálico menor segundo o sexo e idade gestacional, considerando o critério do Ministério da Saúde que considerava a medida de 33 cm para indicar suspeita de microcefalia. Pelo novo critério adotado pelo Ministério da Saúde que alterou a medida de 33 cm para 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos, 11,1% dos RN deixaram de ser suspeitos para microcefalia. Então segundo o novo critério, o percentual de casos suspeitos para microcefalia foi de 6,7 (4,3% a 9,1%, IC95%).

Dos 416 recém-nascidos, apenas um caso foi registrado com microcefalia no prontuário, e não foi possível saber se esse percentual representa os casos confirmados, se houve ou não encaminhamento de todos os RN com suspeita para realização de exames complementares ou se houve subnotificação. O recém-nascido com microcefalia nasceu na 39ª semana de gestação, com perímetro cefálico de 29 cm, ficou internado por 43 dias e foi a óbito. A mãe era dependente química, apresentava infecção urinária e não tinha registro de infecção pelo Zika vírus.

Conforme apresentado na Tabela 1, não houve associação entre a infecção materna por Zika vírus durante a gestação e a ocorrência de perímetro cefálico suspeito de microcefalia, malformação congênita, prematuridade e óbito. De mães que foram infectadas pelo Zika vírus (2,9%; 12/416), não houve registro de óbito, perímetro cefálico suspeito de microcefalia ou outro tipo de malformação congênita nos recém-nascidos, e apenas um RN era prematuro.

Tabela 1 – Número e porcentagem de recém-nascidos segundo a infecção materna por Zika vírus e os problemas neonatais, Campo Grande/MS, 2015 e 2016.

Variáveis	Zika na gestação				p
	Sim (n=12)		Não (n=404)		
	N	%	N	%	
Perímetro cefálico					
Suspeito para microcefalia	-	-	28	6,9	1,000
Normal	12	100,0	376	93,1	
Malformação congênita					
Sim	-	-	31	7,7	1,000
Não	12	100,0	373	92,3	
Prematuridade					
Sim	1	8,3	122	30,2	0,120
Não	11	91,7	282	69,8	
Óbito					
Sim	-	-	8	2,0	1,000
Não	12	100,0	396	98,0	

Nota: se $p \leq 0,05$ - diferença estatística significativa. Teste Exato de Fisher

Não houve associação entre a infecção por Zika vírus na gestação e a ocorrência de perímetro cefálico suspeito para microcefalia (Tabela 2). A única doença materna associada ao perímetro cefálico suspeito para microcefalia foi a toxoplasmose (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 – Número e porcentagem de recém-nascidos segundo a ocorrência de perímetro cefálico suspeito de microcefalia e as doenças maternas infecciosas ou parasitárias identificadas nos prontuários, Campo Grande/MS, 2015 e 2016.

Variáveis	Perímetro cefálico suspeito para microcefalia				p
	Sim (n=28)		Não (n=388)		
	N	%	N	%	
Zika					
Sim	-	-	12	100,0	(1)1,000
Não	28	6,9	376	93,1	
Rubéola					
Sim	-	-	5	100,0	(1)1,000
Não	28	6,8	383	93,2	
HIV					
Sim	-	-	17	100,0	(1)0,618
Não	28	7,0	371	93,0	
Sífilis					
Sim	4	7,0	53	93,0	(1)1,000
Não	24	6,7	335	93,3	
Dengue					
Sim	-	-	12	100,0	(1)1,000
Não	28	6,9	376	93,1	
Citomegalovírus					
Sim	-	-	2	100,0	(1)1,000
Não	28	6,8	386	93,2	
Toxoplasmose					
Sim	3	23,1	10	76,9	(1)0,049
Não	25	6,2	378	93,8	
Doenças urinárias					
Sim	15	9,0	152	91,0	(2)0,133
Não	13	5,2	236	94,8	
Doenças genitais femininas					
Sim	2	5,3	36	94,7	(1)1,000
Não	26	6,9	352	93,1	
Outras doenças infecciosas e parasitárias					
Sim	1	12,5	7	87,5	(1)0,430
Não	27	6,6	381	93,4	
HTLV					
Sim	-	-	4	100,0	(1)1,000
Não	28	6,8	384	93,2	
Influenza (gripe) e pneumonia					
Sim	-	-	2	100,0	(1)1,000
Não	28	6,8	386	93,2	

Nota: se $p \leq 0,05$ - diferença estatística significativa.

(1)Teste Exato de Fisher.

(2)Teste de Qui-quadrado.

Tabela 3 – Número e porcentagem de recém-nascidos segundo a ocorrência de perímetro cefálico suspeito de microcefalia e as doenças ou afecções maternas identificadas nos prontuários, Campo Grande/MS, 2015 e 2016.

Variáveis	Perímetro cefálico suspeito para microcefalia				p
	Sim (n=28)		Não (n=388)		
	N	%	N	%	
Dependência química					
Sim	5	9,4	48	90,6	0,381
Não	23	6,3	340	93,7	
Doenças do sangue ou órgãos hematopoiéticos					
Sim	1	8,3	11	91,7	0,572
Não	27	6,7	377	93,3	
Afecções originadas no período perinatal					
Sim	5	6,5	72	93,5	0,927
Não	23	6,8	316	93,2	
Doenças hipertensivas					
Sim	1	4,0	24	96,0	1,000
Não	27	6,9	364	93,1	
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas					
Sim	-	-	13	100,0	1,000
Não	28	6,9	375	93,1	
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo					
Sim	1	16,7	5	83,3	0,343
Não	27	6,6	383	93,4	
Transtornos psiquiátricos					
Sim	-	-	7	100,0	1,000
Não	28	6,8	381	93,2	
Transtornos da vesícula biliar, das vias biliares e do pâncreas					
Sim	-	-	1	100,0	1,000
Não	28	6,7	387	93,3	
Neoplasia					
Sim	-	-	1	100,0	1,000
Não	28	6,7	387	93,3	

Nota: se $p \leq 0,05$ - diferença estatística significativa. Teste Exato de Fisher.

6 DISCUSSÃO

Nenhum recém-nascido das 12 mães que tiveram infecção por Zika vírus durante a gestação, apresentaram perímetro cefálico suspeito para microcefalia, o que contradiz os dados disponíveis na literatura acerca do tema, e isto pode ter ocorrido pelo número pequeno de mães que tiveram Zika no período estudado. Nestes recém-nascidos também não ocorreu outro tipo de malformação congênita, prematuridade ou óbito.

No entanto, resultados diferentes já foram encontrados nos quais se constatou a associação entre microcefalia e Zika vírus. Dentre eles, cita-se o artigo publicado na revista científica *The Lancet-Infectious Diseases* pelo Grupo de Pesquisa da Epidemia de Microcefalia (Merg), intitulado “*Association between microcephaly, Zika virus infection and other risk factors in Brazil, final report of a case-control study*”. Os resultados referentes à investigação confirmam a associação entre microcefalia e infecção congênita pelo vírus Zika, bem como outros possíveis fatores de risco para o aumento de casos observados em Pernambuco entre 2015 e 2016 (ARAÚJO et al., 2018).

Desde o começo da epidemia, várias hipóteses foram apontadas e passaram por inúmeros testes. Dentre tais hipóteses destacam-se a associação com a utilização de vacinas (Tdap, MR, MMR), o uso do larvicida *Pyriproxyfen* em tanques de água e o consumo inadequado de medicamentos durante o curso da gestação. A conclusão da pesquisa, na região de Pernambuco entre 2015 e 2016, reforça o que a literatura especializada documentou anteriormente: a associação entre microcefalia e infecção pelo vírus Zika, não foram encontradas evidências de associação com os outros fatores de risco investigados (ARAÚJO et al., 2018).

Outros trabalhos também mencionam a intrínseca relação entre microcefalia e Zika vírus, e trazem ainda outros dados, como a presença da Síndrome de Guillain-Barré, também associada ao ZK e à microcefalia. Dentre os trabalhos, cita-se “*A epidemia de Zika microcefalia relacionada a vírus no Brasil: Detecção, Controle, Etiologia e Cenários futuros*” (TEIXEIRA et al., 2016); “*Possível associação entre infecção por vírus de Zika e microcefalia - Brasil de 2015*” (SCHULLER-FACCINI et. al., 2016); “*Vírus Zika, suas complicações relacionadas à microcefalia e Guillain-Barré*” (CAVEIÃO, 2015); “*Microcefalia e Zika Vírus*” (OLIVEIRA e VASCONCELOS, 2016); “*Microcefalia e Zika vírus: tudo sobre o caso que colocou o Brasil em alerta*” (ARRUDA et al., 2015).

A transmissão materno-fetal do ZK no decurso da gestação já foi confirmada. Para tanto, as muitas pesquisas realizadas testaram as diversas hipóteses levantadas no início da epidemia. Os resultados do estudo comprovaram a forte associação entre microcefalia e infecção pelo vírus Zika, já documentada anteriormente e não encontrou evidências de associação com os outros fatores de risco investigados. Embora o RNA do ZIKV tenha sido identificado em amostras patológicas de perdas fetais, ainda é incerto o fato de o vírus ter causado as perdas fetais. Além disso, infecções pelo ZIKV foram ratificadas em crianças com microcefalia (HERLING et al., 2016).

No feto, o vírus tende a agir ao passar pela placenta com o acometimento do tecido cerebral de uma maneira que provoca a desaceleração do crescimento dos neurônios e células. É essa alteração do desenvolvimento no crescimento cerebral que pode ocasionar uma modificação na taxa de crescimento do osso. Quando há calcificações, e este é um indício de que essa infecção aconteceu muito cedo na gestação, a calcificação pode impedir que o cérebro continue a se desenvolver bem (HOROVITZ et al., 2016).

A malformação mais identificada no caso de microcefalia é a deficiência intelectual, atinge cerca de 90% dos bebês recém-nascidos. Além do atraso cognitivo, outros problemas podem ser detectados por causa da microcefalia, tais como: convulsões, cegueira, surdez, deficiência da fala, dificuldades motoras, infecções de repetição e morte (SANTOS et al., 2016).

A medição do perímetro cefálico deve sempre ser realizada logo após o parto, permitindo que o médico identifique possíveis problemas de forma precoce. No entanto, a confirmação do diagnóstico de microcefalia e da sua associação a outras infecções só pode ser feita após a realização de exames complementares, como ultrassonografia transfontanela e tomografia, já que a medida do crânio não é um fator determinante, ou seja, bebês com o tamanho da cabeça um pouco abaixo da medida de referência não necessariamente terão malformações (BOGAZ, 2016).

Pelo novo critério adotado pelo Ministério da Saúde que alterou a medida de 33 cm para 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos, 11,1% dos RN deixaram de ser considerados suspeitos para microcefalia. Desta forma, de acordo com o novo critério adotado, o percentual de casos suspeitos para microcefalia foi de 6,7 (4,3% a 9,1%, IC95%). Não foram encontradas informações nos prontuários em relação ao encaminhamento posterior destes recém-nascidos para a realização de exames complementares, tais como o exame ultrassonográfico, e tal fato inviabilizou o rastreamento dos casos de microcefalia por este tipo de exame.

Diante do aumento inesperado e inusitado dos casos de microcefalia em recém-nascidos, verificado em outubro de 2015, no Brasil, o Ministério da Saúde recomendou, no primeiro momento, que fosse adotada a medida de 33 centímetros para o perímetro cefálico. A iniciativa teve como objetivo incluir um número maior de bebês na investigação, para uma melhor avaliação e compreensão da situação. Em dezembro de 2015, após o andamento das primeiras investigações destes casos, o padrão foi reduzido para 31,5 cm (feminino) e 31,9 cm (masculino) centímetros (BOGAZ, 2016).

Devido às mudanças, o Ministério da Saúde revisou todas as definições previstas no Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo Zika vírus e tem realizado videoconferências e reuniões presenciais para que as informações sejam totalmente padronizadas, a fim de garantir a confirmação ou descarte de cada caso, o suporte às crianças e às famílias acometidas pela microcefalia (BOGAZ, 2016).

A obrigatoriedade, para todos os estados brasileiros da notificação dos casos suspeitos de Zika iniciou-se em 18 de fevereiro de 2016. A decisão foi publicada no *Diário Oficial* da União pela Portaria 204, de 17 de fevereiro de 2016. A partir da publicação, todas as ocorrências suspeitas de ZK devem ser informadas pelos médicos, profissionais de saúde ou responsáveis pelos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, às autoridades de saúde, semanalmente. Em relação às gestantes sob suspeição de infecção pelo vírus – ou de morte suspeita, a notificação deve ser imediata, isto é, deverá ser realizada em até 24 horas (PENIDO, 2016).

A modificação nas formas de notificação foi produto de um exame criterioso sobre a metodologia relacionada ao acompanhamento do Zika vírus no Brasil. Até aquele momento, a doença era fiscalizada por meio de vigilância sentinela para prestar auxílio às medidas de prevenção à doença. Salienta-se que o ZK é uma moléstia nova no Brasil, descoberta pela primeira vez em maio de 2015 e como qualquer outra nova doença identificada necessita de estudos e reavaliações periódicas (PENIDO, 2016).

Não houve associação entre a infecção por Zika vírus na gestação e a ocorrência de perímetro cefálico suspeito para microcefalia, no entanto, cabe enfatizar que a microcefalia pode ser causada por inúmeros fatores. No presente estudo houve associação entre a ocorrência de perímetro cefálico suspeito para microcefalia e a infecção materna por toxoplasmose.

Lima et al. (2017) associaram a ocorrência de microcefalia à infecção congênita de toxoplasmose. Ainda que tal associação tenha sido relatada em poucos trabalhos, ela existe, portanto, é necessário que pesquisas sejam realizadas para avaliar os danos reais desta infecção,

dado que a ocorrência de perímetro cefálico alterado pode estar também vinculada a outras afecções.

A toxoplasmose é uma afecção provocada pelo *Toxoplasma gondii*, protozoário que dá origem a uma parasitose com vasta disseminação na natureza e prevalência bastante expressiva na população humana, notadamente sob a forma de infecção assintomática. Em seres humanos, sua ação pode provocar deficiência visual e/ ou retardo mental (SERRANO et al, 2016).

No caso de toxoplasmose em gestantes, pode acontecer que a passagem de parasitos por meio da placenta, causando uma infecção que tende a variar em gravidade, a depender do período em que se deu o acometimento fetal. O feto pode vir a óbito devido ao processo infeccioso, ou apresentar sequelas graves (oculares ou cerebrais), mas pode ser assintomático ao nascer, o que não implica em evolução benigna da doença, pois as alterações podem aparecer ao longo do seu desenvolvimento, e pode ser letal em indivíduos imunocomprometidos (SERRANO et al, 2016).

No entender de Frenkel (2002), conforme o trimestre gestacional da primoinfecção materna, a patogenicidade pode se apresentar como: a) Infecção materna no primeiro trimestre de gestação: comumente provoca óbito fetal; b) Infecção materna no segundo e terceiro trimestres de gestação: pode acontecer prematuridade e provocar a denominada tétrede de Sabin: microcefalia, retinocoroidite, calcificações cerebrais e deficiência mental (SABIN, 1942).

Por conta da infecção, o feto tende a apresentar hidrocefalia, que resulta da estenose do aqueduto associada, frequentemente, de obstrução da drenagem do sistema periventricular, necrose periventricular com macro ou microcefalia (em 50% dos casos), acentuada destruição da retina, retinocoroidite (em 90% dos pacientes com infecção), calcificações cerebrais (em 69%) e retardo mental ou perturbações neurológicas (em 60% dos casos), com sinais de encefalite com convulsões (MITSUKA-BREGANÓ, 2010).

A ocorrência de microcefalia pode estar associada a vários fatores ambientais e/ou genéticos. Entre os fatores ambientais, encontram-se hipóxia perinatal, infecções congênitas por STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose e herpes-virose de tipo 2), exposição intrauterina à radiação ionizante, abuso de álcool e/ou drogas, e fenilcetonúria materna. Entre os fatores genéticos, citam-se as alterações monogênicas (mendelianas), anomalias cromossômicas ou distúrbios multifatoriais (poligênicos). Alguns exemplos de síndromes genéticas que cursam com microcefalia são as síndromes de Seckel, Smith-Lemli-Optiz, Apert, Crouzon, Saethre-Chotzen, Pfeiffer e Carpenter (RIBEIRO, 2018)

7 CONCLUSÃO

Dos 416 recém-nascidos examinados no período de 2015 e 2016, apenas em 17,8% (14,1% a 21,5%, IC95%) verificou-se alteração na medida do perímetro cefálico menor de acordo com o sexo e idade gestacional. Com a mudança no método de aferição adotada pelo Ministério da Saúde – que alterou a medida de 33 cm para 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos –, 11,1% dos RN analisados nesta pesquisa não apresentariam mais as condições de serem suspeitos para microcefalia. Assim, ao adotar o novo método de medição, a proporção de ocorrências suspeitas para microcefalia foi de 6,7 (4,3% a 9,1%, IC95%).

Somente um recém-nascido teve diagnóstico confirmado para microcefalia no prontuário, e não foram encontrados registros se todos os RN com suspeita foram encaminhados para realização de exames complementares ou se ocorreu subnotificação. No caso do recém-nascido com diagnóstico confirmado de microcefalia, não possuía no seu prontuário menção à infecção pelo Zika vírus durante a gestação.

Como atestam os resultados desta pesquisa, não se comprovou no período analisado, a inter-relação entre o fato de a mãe ter apresentado diagnóstico positivo para Zika no período gestacional e a ocorrência de perímetro cefálico suspeito de microcefalia, malformação congênita, prematuridade e óbito, no entanto, houve associação entre a ocorrência de alteração na aferição do perímetro cefálico suspeito para microcefalia e a toxoplasmose na gestação.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, T. V. B. et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. **Lancet Infect Dis**, v. 18, p. 328–36, 2018.

ARBOLEDA, V. A. et al. De novo nonsense mutations in KAT6A, a lysine acetyl-transferase gene, cause a syndrome including microcephaly and global developmental delay. **American Journal of Human Genetics**, v. 96, n. 3, p. 498–506, 2015.

ARRUDA, E. F. et al. **Microcefalia e Zika vírus: tudo sobre o caso que colocou o Brasil em alerta**. 2015. Disponível em: <http://itarget.com.br/newclients/sbi/newsletter/01-11-15/sbi.pdf>. Acesso em 15 de maio de 2018.

BARONTI, C. et al. Complete coding sequence of Zika virus from a french Polynesia outbreak in 2013. **Genome Announcements**, v. 2, n. 3, p. 00500-14, 2014.

BOGAZ, C. **Brasil adota recomendação da OMS para microcefalia**. Nota à imprensa. 2016. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/pt/noticias/398-brasil-adota-recomendacao-da-oms-e-reduz-medida-para-microcefalia>.

BRASIL/MS. **Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia**. Nota à imprensa. 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saudeconfirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>). Acesso em: 15 abr. 2016.

BRASIL/MS. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa. **Protocolo de atenção à gestante com suspeita de Zika e à criança com microcefalia/ Protocolos da Atenção Básica - Saúde da Mulher**. Brasília, DF, 2016. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo_saude_mulher.pdf). Acesso em: 15 abr. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf> Acesso em: 21 mar. 2018.

BRITO, C. **Zika vírus no Brasil: Relato de uma epidemia “Um novo capítulo da história da medicina”**, 2017. Disponível em http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/wp-content/uploads/2015/12/Zika_Fiocruz_MG122015.pdf Acesso em: 21 mar. 2018.

BROECKEL, R.; HAESE, N.; MESSAOUDI, I.; STREBLOW, D. N. Nonhuman Primate Models of Chikungunya Virus Infection and Disease (CHIKV NHP Model). **Pathogens**, v. 4, n. 3, p. 662-681, 2015.

BUATHONG, R. et al. Detection of Zika virus infection in Thailand, 2012–2014. **American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 2, p. 380-383, 2015.

CAVEIÃO, C. A. **Vírus Zika suas complicações relacionadas à microcefalia e guillain-barré.** 2015. Disponível em: http://www.humbertoabrao.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Zika_Guillain-Barre-Microcefalia.pdf. Acesso em: 15 mai. 2015

COSTA, C. BBC Brasil. **Infectologista relata choque e desespero ao se deparar com início de epidemia de microcefalia,** 2015. Disponível em: http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2015/11/151127_depoimento_medica_microcefalia_cc. Acesso em: 27 jan. 2016.

CERRI, G. G.; CHAMMAS, M. C. **Ultra-sonografia abdominal.** 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, p. 02-09, 2009.

CRUZ, R. de S. B. L. C; BATISTA FILHO, M.; CAMINHA, M. de F. C.; SOUZA, E. da S. Protocolos de atenção pré-natal à gestante com infecção por Zika e crianças com microcefalia: justificativa de abordagem nutricional. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant. [online]**, v.16, suppl.1, p. S95-S102, 2016.

DIAGNE, C. T. et al. Potential of selected Senegalese Aedes spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, p. 492, 2015.

DINIZ, D. 2016. Zika: do sertão nordestino à ameaça global. 1º ed Rio de Janeiro. Civilização brasileira, 2016.

FAYE, O. et al. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught Mosquitoes. **Virology Journal**, v. 10, p. 311, 2013.

FONSECA, V. de S. **Desenvolvimento de ferramentas de bioinformática para a genotipagem dos vírus dengue, zika, chikungunya e febre amarela.** 2016. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador/BA, 2016.

FRENKEL, J. K. Toxoplasmose In: VERONESI, R. Focaccia eds. **Tratado de Infectologia.** Guanabara Koogan, p. 1310-1324, 2002.

GOURINAT, A. C. et al. Detection of Zika virus in urine. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 84-86, 2015.

HERLING J. D. R. et al. Infecção por Zika Vírus e nascimento de crianças com microcefalia: Revisão de literatura. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina** Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT (Cáceres), n. 5, (p. 59-75), 2016 jan.-jul.

HOROVITZ, D. D. G. et al. Cranial bone collapse in microcephalic infants prenatally exposed to Zika virus infection. **Neurology**, v. 87, n. 1, p. 118-119, 2016.

LEAL, G. F. **Estudos clínico-moleculares de três famílias pernambucanas com microcefalia primária.** 2003. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, 2003.

LEAL, G. F. Microcefalia primária autossômica recessiva em três famílias pernambucanas:

aspectos clínicos e moleculares. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 5, n. 2, 2005.

LIMA, F. R. et al. Estudo Comparativo da Microcefalia Ocasionada pela Toxoplasmose e Zika Vírus. **Revista de Trabalhos Acadêmicos - Universo Recife**, v. 4, n. 2, 2017.

LOPES, D.V. **Microcefalia um assunto sério e delicado**, 2015. Disponível em: <http://informativoregional.com.br/destaque/microcefalia-um-assunto-serio-e-delicado/>. Acesso em: 8 fev. 2016.

MCNEIL JUNIOR. D. G. Zika - A Epidemia Emergente. São Paulo: Planeta do Brasil, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia** 2015. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014_ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia. Acesso em: 7 fev. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue, Chikungunya e Zika**, 2016. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/index.php/tira-duvidas#zika>. Acesso em: 26 mar 2017.

MIRANDA-FILHO D. de B. et al. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. **Am J Public Health**, v. 106, n. 4, p.598-600, 2016.

MITSUKA-BREGANÓ, R., LOPES-MORI, F. M. R.; NAVARRO, I. T. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. **Eduel**, p. 62, 2010.

MUSSO, D.; CAO-LORMEAU, V. M.; GUBLER, D. J. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? **The Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 243-244, 2015. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)61273-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)61273-9/abstract). Acesso em: 12 mar 2018.

NAKAYAMA, T. et al. Mutations in PYCR2, encoding pyrroline-5-carboxylate reductase 2, cause microcephaly and hypomyelination. **American Journal of Human Genetics**, v. 96, n. 5, p. 709-719, 2015.

NUNES, M. L. et al. Microcefalia e vírus Zika: um olhar clínico e epidemiológico do surto em vigência no Brasil. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 3, p. 230-240, 2016.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome - case report, French Polynesia, December 2013. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 9, p. 20720, 2014. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.460.1123&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 12 jun. 2018.

OLIVEIRA, C. S. DA C.; VASCONCELOS, P. F. Microcephaly and Zika Virus. **J Pediatr**, v. 92, p. 103-105, 2016.

OLIVEIRA MELO, A. S. et al. Zika vírus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: a tip of the iceberg? **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 47, n. 1, p. 6-7, 2016.

PENIDO, A. **Notificação de casos de Zika passa a ser obrigatória no Brasil**. Nota à imprensa. 2016. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/pt/noticias/368-notificacao-de-casos-pelo-virus-zika-passa-a-ser-obrigatoria-no-brasil>.

REIS, R. P. Aumento dos casos de microcefalia no Brasil. Comunicação breve. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. 6, p. 88-91, 2015.

RIBEIRO, I. G.; ANDRADE, M. R.; SILVA, M. J.; SILVA, M. Z.; COSTA, O. M. A.; VIEIRA, S. C. A. M.; BATISTA, A. M. F.; GUIMARÃES, H.; WADAL, Y. M.; SAAD, M. Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 27, n. 1, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000100300 Acesso em: 21 abr. 2018.

SABIN, A. B. Toxoplasmosis: recently recognized disease. **Advances in Pediatrics**, v. 1, p. 1-54, 1942.

SAKKAS, H.; ECONOMOU V.; PAPADOPOULOU, C. Zika virus infection: Past and present of another emerging vector-borne disease. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 53, n. 4, p. 305-311, 2016.

SALGE, A. K. M. et al. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 18, p. 1-15, 2016.

SANTOS, F. B. et al. Zika na gravidez. In: Souza, L. J. (org.). Dengue, Zika e Chikungunya: tratamento e prevenção. Rio de Janeiro: Rubio, 2016. cap.12, p.120-124.

SERRANO, M. G. I.; TAQUES, M. D. B.; GOMES, M.; ELIAS, R. M.; SILVA, L. M. Toxoplasmose na gravidez: revisão bibliográfica. **Conexão Online**, N. 14, 2016. Disponível em: www.periodicos.univag.com.br/index.php/CONNECTIONLINE/article/viewFile/.../56. Acesso em: 25 jul. 2018.

SCHULER-FACCINI, L. et al. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia - Brasil. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, 2015.

SOUZA, A. S. R. et al. Alterações ultrassonográficas intraútero, crescimento da circunferência cefálica fetal e desfechos neonatais entre casos presumíveis de síndrome da Zika congênita no Brasil. **Rev. Bras. Saúde. Matern. Infant.**, Recife, v. 16, (supl. 1), p. S17-A25 nov, 2016.

SOUZA, W. V. de. et al. **Microcefalia no Estado de Pernambuco, Brasil: características epidemiológicas e avaliação da acurácia diagnóstica dos pontos de corte adotados para notificação de caso**. Grupo de Pesquisa da Epidemia de Microcefalia. Disponível em: <http://scf.cpqam.fiocruz.br/merg/index.php> Acesso em: 22 jun. 2018.

TEIXEIRA, M.G. et al. The Epidemic of Zika Virus - Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. **Am J Public Health**, n. 106, v. 4, 601-605, 2016.

TUNÓN, K. et al. Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. **Ultrasound Obstetrics & Gynecology**, v. 15, n. 1, p. 41-46, 2000.

VARGAS, A. et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. **Epidemiol. Serv. Saúde**, n. 25, p. 691-700, 2016.

YANG, Y. J. et al. Microcephaly gene links trithorax and REST/NRSF to control neural stem cell proliferation and differentiation. **Cell**, v. 151, n. 5, p. 1097-1112, 2012.

YOSHIZATO, T.; SATOH, S. Morphological and functional evaluation of normal and abnormal fetal growth by ultrasonography. **Journal of Medical Ultrasonics**, v. 36, n. 3, p. 105-117, 2009.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-572, 2015.

ZHANG, X. et al. Mutations in QARS, encoding glutamyl-tRNA synthetase, cause progressive microcephaly, cerebral-cerebellar atrophy, and intractable seizures. **American Journal of Human Genetics**, v. 94, n. 4, p. 547-558, 2014.

APÊNDICE I - Carta de Anuência

1



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

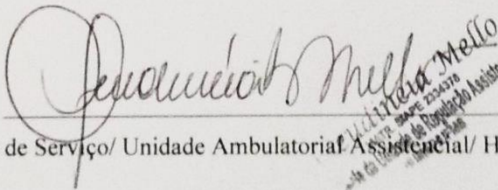
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento
na Região Centro-Oeste



Carta de Anuência

A chefe do Serviço da Unidade Ambulatorial Assistencial/ HUMAP/UFMS, Sra. Cleudinéia Batista de Mello, concorda com a realização da Pesquisa intitulada: RASTREAMENTO DE MICROCEFALIA NOS EXAMES ULTRASSONOGRÁFICOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN, e disponibilizarei os prontuários sob minha responsabilidade, no período de 2015 a 2016, para a pesquisadora JACIARA LUCENA DE MORAES, a ser realizado no HUMAP, no período de junho a agosto de 2017.

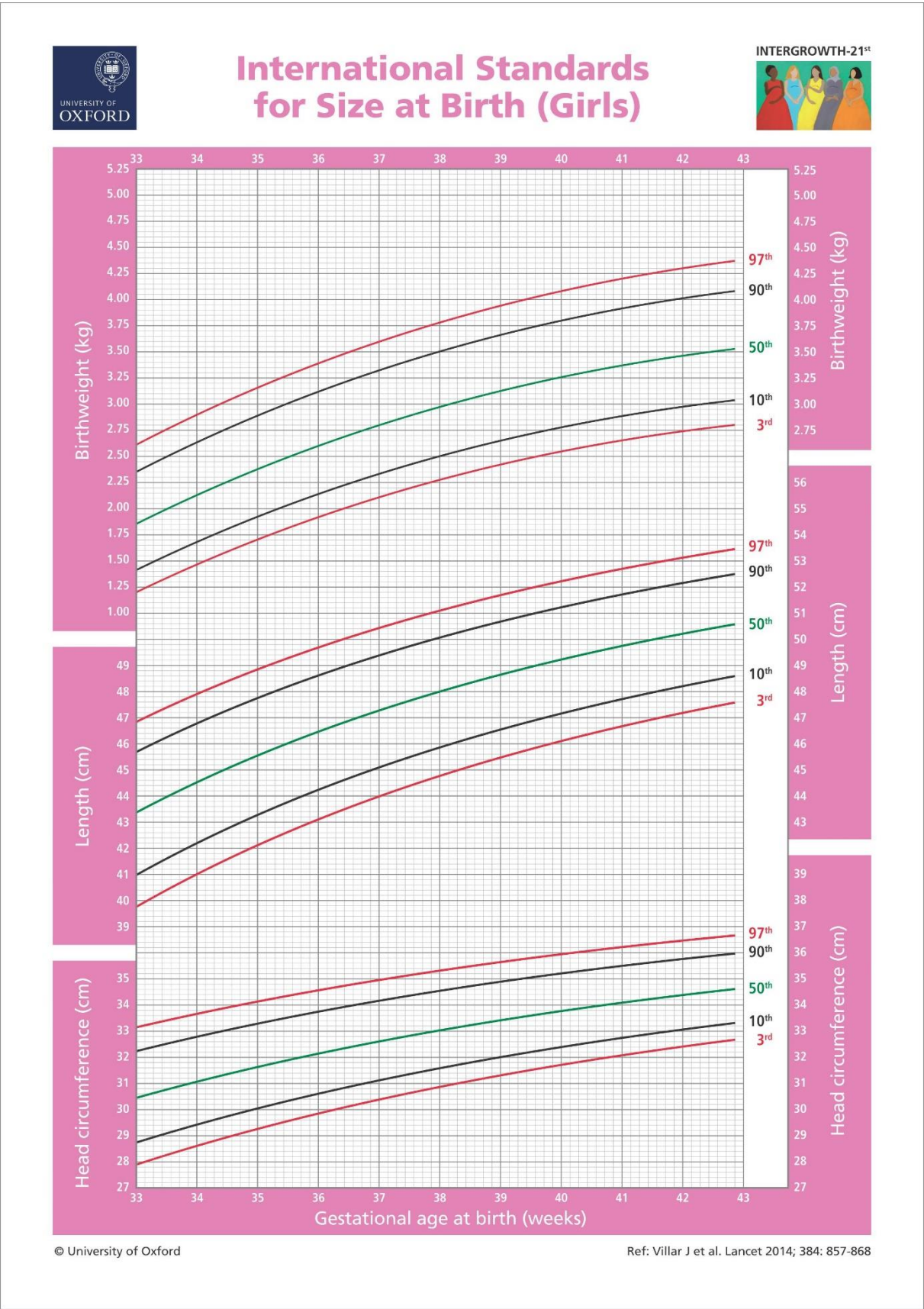
Por ser verdade, firmo o presente,



Chefe de Serviço/ Unidade Ambulatorial Assistencial/ HUMAP/UFMS

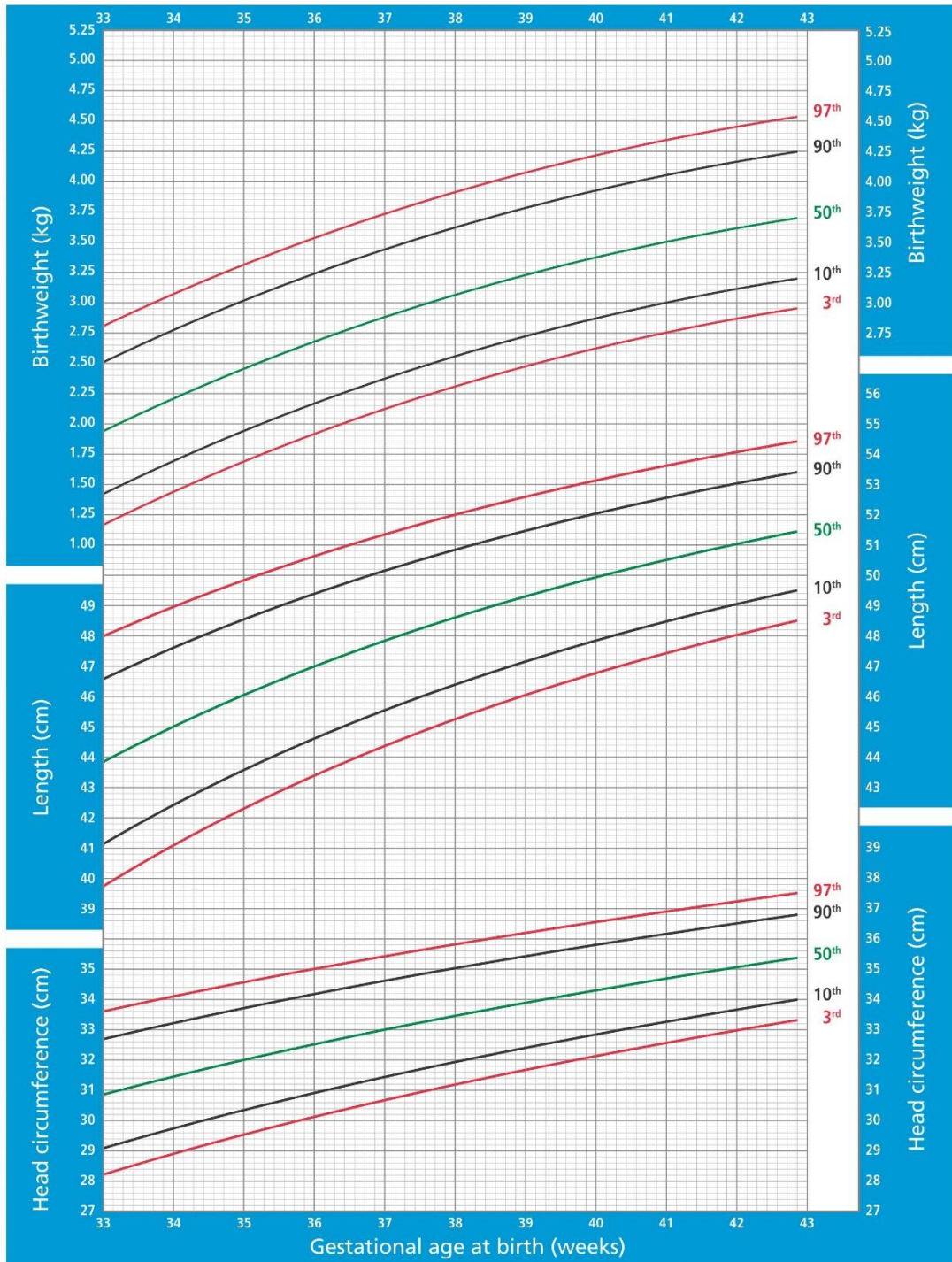
UFMS - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
UFMS - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
UFMS - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

ANEXO I – Tabela de InterGrowth

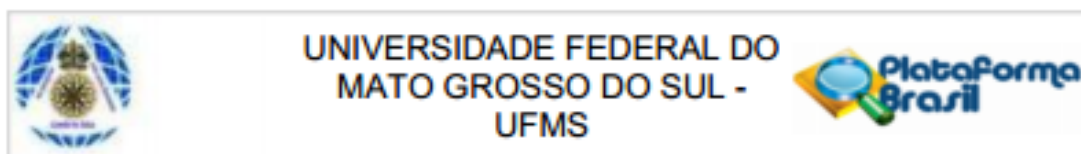




International Standards for Size at Birth (Boys)



ANEXO II – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RASTREAMENTO DE MICROCEFALIA NOS EXAMES ULTRASSONOGRÁFICOS

Pesquisador: JACIARA LUCENA DE MORAES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67212317.5.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.094.619

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora descreve que a microcefalia é uma má-formação congênita em que o perímetro cefálico não se desenvolve no tamanho considerado normal. Atualmente no país há uma crescente epidemia da doença, associada ao contágio do vírus denominado Zika, o qual seu principal vetor de transmissão tem sido o mosquito *Aedes aegypti*. A ultrassonografia é um exame por imagem considerado simples, com baixo custo operacional, mas que necessita de grande habilidade e conhecimento por parte do operador. É um exame pouco ou não invasivo, que não causa nenhum dano significativo ao paciente ou profissional que opera o aparelho. Através da Ultrassonografia é possível adquirir imagens em tempo real, permitindo ainda o estudo do movimento das estruturas do corpo. O diagnóstico da doença de microcefalia é realizado por este exame, principalmente no segundo trimestre gestacional, período em que é possível medir o perímetro cefálico do feto. Em 03 de janeiro de 2016 o Governo Federal mudou os critérios de avaliação do perímetro cefálico para considerar um bebê portador de microcefalia de 33 cm para 32 cm, sendo assim, menos casos deixariam de ser

suspeitos. É preciso então, um estudo profundo para analisar o impacto que essa mudança pode realmente trazer. Frente a essa situação, se faz necessário a pesquisa mais detalhada e o acompanhamento dos casos da doença. Este projeto de estudo visa analisar os prontuários dos recém-nascidos em 2015 e 2016 e os dados clínicos das mães a fim de identificar os bebês que

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
 Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 2.094.819

nasceram com malformação congênita, especialmente a microcefalia e os dados clínicos das mães que tiveram ou não contato com o vírus. Também será levantado o valor da medição do perímetro cefálico da última ultrassonografia, a fim de comparar com o valor obtido logo após o nascimento. Sabendo que hoje o país necessita de pesquisas ativas para contribuir com o avanço científico e tecnológico para o desenvolvimento de uma série de fatores que possam auxiliar na resolução das problemáticas epidemiológicas. A coleta de dados será realizada no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS, referente ao período de 2015 e 2016. Serão estudados todos os prontuários dos recém-nascidos no referido serviço durante o período de estudo. Os prontuários serão avaliados dentro dos critérios de inclusão e exclusão. Serão considerados como participantes da pesquisa: •Os prontuários de todos os recém-nascidos no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS no período de 2015 e 2016, cujo dados clínicos estejam disponíveis, com informações referentes aos bebês e suas mães. Critérios de exclusão: •Prontuários de recém-nascido prematuro. •Prontuários de recém-nascido com outras anomalias. •Prontuários de recém nascido indígena e da fronteira. Para coleta de dados serão utilizados o diagnóstico do exame ultrassonográfico e dados clínicos de prontuários dos recém-nascidos durante o período de estudo e das mães. Segundo o setor de enfermagem do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS no último ano (2015) nasceram no hospital aproximadamente 960 crianças. Os dados serão analisados através de estatísticas descritivas e analíticas. Nas descritivas serão apresentadas as variáveis categóricas através de proporções e as contínuas através de medidas de tendência central tais como média, mediana e moda. Sempre que possível serão calculadas os desvio e erro padrão com intervalo de confiança de 95%. Para análise serão utilizados os testes de qui quadrado e exato de Fischer para comparação de proporções e o teste t, a Análise de Variância (A NOVA) para comparação de médias paramétricas. Para os valores não paramétricos serão trabalhados os testes de Mann-Whitney e o Kruskal-Wallis.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar as implicações do rastreamento efetuado pelos exames ultrassonográficos no diagnóstico de microcefalia em recém-nascidos.

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

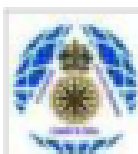
UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 2.094.619

Objetivo Secundário:

Averiguar o número de recém-nascidos em uma instituição hospitalar pública, no período de 2015 a 2016, em Campo Grande/MS e rastrear a microcefalia nos exames ultrassonográficos dos mesmos. Levantar dados do diagnóstico definitivo obtidos pelos exames ultrassonográficos e sua correlação com o perímetro cefálico desses bebês no pós-parto.

Comparar a frequência de microcefalia considerando o novo critério adotado pelo Ministério da Saúde de 33 cm para 32 cm.

Levantar dados clínicos dos recém-nascidos e suas mães, a fim de:

- Verificar os casos das mães que tiveram ou não contato com o Zika vírus.
- Confirmar ou rejeitar a hipótese dos bebês nascerem ou não com má-formação congênita.
- Verificar quais mães tiveram contato com o Zika e os bebês nasceram ou não com malformação congênita e quais mães não tiveram contato com o Zika, mas os bebês nasceram com malformação congênita.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora descreve que o estudo não oferece riscos diretos aos participantes, por se tratar de pesquisa em prontuários, mas que como medida para evitar o risco de quebra de sigilo e anonimato, garantiu os mesmos através da assinatura do termo de compromisso com os dados coletados nos prontuários.

Benefícios:

A conscientização da problemática que a doença de microcefalia pode causar no acometido do desenvolvimento humano.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem escrita e relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: Folha de rosto; termo de compromisso para dados de prontuários; anuência da instituição para a utilização dos prontuários; projeto detalhado e orçamento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há, todas foram atendidas.

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: bicetica@propp.ufms.br



Continuação do Parecer: 2.094.619

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_897503.pdf	05/05/2017 21:36:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_atual.pdf	05/05/2017 21:33:33	JACIARA LUCENA DE MORAES	Aceito
Outros	termo_prontuarioS.jpg	12/04/2017 09:20:05	JACIARA LUCENA DE MORAES	Aceito
Outros	carta_anuencia.jpg	12/04/2017 09:19:17	JACIARA LUCENA DE MORAES	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	12/04/2017 09:18:15	JACIARA LUCENA DE MORAES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 01 de Junho de 2017

Assinado por:
PAULO ROBERTO HAIDAMUS DE OLIVEIRA BASTOS
(Coordenador)

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br

ANEXO III – Artigo de revisão publicado em Periódico Qualis Capes A2 Interdisciplinar



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 07, Issue, 12, pp.18098-18101, December, 2017

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

MICROCEPHALY TRACKING ON ULTRASONOGRAPHIC EXAMINATIONS IN NEWBORNS

*Jacira Lucena de Moraes, Elenir Rose Jardim Cury Pontes, and Valdir Aragão do Nascimento

Post-graduate Program in Health and Development in the Mid-West Region,
Federal University of Mato Grosso do Sul, 79070-900, Campo Grande, MS, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 15th September, 2017
Received in revised form
19th October, 2017
Accepted 25th November, 2017
Published online 30th December, 2017

Key Words:

Probiotics,
Lactobacillus,
Antibacterial activity,
Bacteriocin.

ABSTRACT

The purpose of this manuscript was to discuss the importance of ultrasound examinations in the screening of microcephaly in newborn babies. It was carried out a research using bibliographic and documentary analysis. Results of this study indicate the relevance of the creation of instruments that can help health professionals in the correct diagnosis of conditions related to the presence or influence of microcephaly in Brazil and other countries. As conclusion, in addition to the available techniques, it is necessary to use appropriate diagnostic tools to obtain good results from the screening actions and clinical evaluations.

Copyright ©2017, Jacira Lucena de Moraes et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Jacira Lucena de Moraes, Elenir Rose Jardim Cury Pontes, and Valdir Aragão do Nascimento, 2017. "Microcephaly tracking on ultrasonographic examinations in newborns", *International Journal of Development Research*, 7, (12), 18098-18101.

INTRODUCTION

Microcephaly is a congenital anomaly where a baby's head is smaller compared with other babies of the same sex, gestational age and ethnicity, that is, the cephalic perimeter does not develop in the size considered normal. Nowadays epidemic outbreak caused by Zika virus is highly contagious and has spread to other parts of the Brazil and others countries. Microcephaly associated with Zika virus contagion whose main transmission vector has been the *Aedes aegypti* mosquito. Due to the great expansion of the Zika virus and the increase of cases of microcephaly, the Ministry of Health of Brazil declared the event a public health emergency of national concern (KINDHAUSER MK). Microcephaly when observed at birth is called congenital. On the other hand, when observed during the first year of life, it is called postnatal microcephaly. Microcephaly when it presents genetic factors is called genetic microcephaly, however, when it has other triggering factors it is called environmental or external microcephaly. The diagnose microcephaly in the infant can be made during pregnancy, through an ultrasound examination or after the

childbirth, through the measure of the head circumference and examinations, such as tomography and magnetic resonance (National). Diagnostic ultrasonography is an ultrasound-based diagnostic imaging technique used to visualize subcutaneous body structures. The diagnosis of microcephaly disease is performed through ultrasonography, mainly in the second gestational trimester, during which it is possible to measure the cephalic perimeter of the fetus. Although ultrasonography is an imaging test considered to be simple and inexpensive to operate, it requires great skill and knowledge on the part of the operator. Faced with this new scenario to consider a baby with microcephaly, on January 3, 2016, the Brazilian Government changed the evaluation criteria of the cephalic perimeter from 33 cm to 32 cm, so fewer cases would no longer be suspect. In view of the above, it is necessary to carry out a study that analyzes the impact of the evaluation criterion of the cephalic perimeter. Faced with this situation, the objective of this study was to carry out a detailed investigation and monitoring of microcephaly cases in live births in Brazil.

Microcephaly Prognosis, Causes, Symptoms, And Diagnosis

Microcephaly is a rare neurological condition in which an infant's head is characterized by reducing the cephalic perimeter with neurological disorders that decreases the

*Corresponding author: Jacira Lucena de Moraes,

Post-graduate Program in Health and Development in the Mid-West Region, Federal University of Mato Grosso do Sul, 79070-900, Campo Grande, MS, Brazil.

cerebral cortex. It is a clinical observation, rather than a specific diagnosis. Microcephaly may also be related to proteins involved in DNA repair and mitotic components (YANG *et al.*, 2012). According to Leal (2005), microcephaly is a clinical sign found in several disorders with environmental or genetic etiology. On the other hand, although there is a search to understand the genetic causes and bases of microcephaly, there are still many unexplained cases, which suggests that microcephaly needs to be further studied (Nakayama *et al.* 2015). In fact, there is progressive microcephaly that is a heterogeneous condition, and its causes include mutations of genes associated with the proper functioning of neurons and primary autosomal recessive microcephaly that are related to a moderate intellectual disability (Zhang *et al.*, 2014). According to Arboleda *et al.* (2015) mutations of histone acetylation genes cause various abnormalities, including microcephaly.

There is primary microcephaly and genetic known as Vera or True, which is related to disorders without any other neurological changes, malformations, or genetic syndromes such as Down Syndrome and Criduchat Syndrome. It is characterized by two principal features, microcephaly present at birth and retarded brain growth, that is, brain growth is slow and should be from 1,200 to 1,500 grams, however no more than 500 to 800 grams (LOPES, 2015). Microcephaly of non-genetic or secondary causes are called microcephaly Cranioestenosis. Its is caused by harmful agents that reach the intrauterine fetus, especially in the first trimester of pregnancy. The use of chemical agents are coming from the mother, or from diseases such as smallpox, rubella, exposure to ionizing radiation. Such factors cause premature fusion of the cranial sutures before brain development preventing brain expansion and proving the skull cap deformity (LOPES, 2015).

As the skull is smaller than normal (smaller than 33 cm of head circumference), microcephaly compromises the development of the child's brain. The abnormality is related to different degrees of mental retardation, motor, balance and speech problems, as well as the development of seizures. According to studies, 90% of individuals with microcephaly have some degree of mental retardation. (NUNES *et al.*, 2016)

Microcephaly and Zika virus in Brazil

Confirmation of the first cases of Zika fever in Brazil was made in May 2015, initially in the Northeast when several patients had symptoms of fever, joint pain and other symptoms in the northeastern region. As the tests for the detection of Dengue and Chikungunya were both negative, the serology of some patients using reverse transcription polymerase chain reaction was performed, in which it was possible to detect the Zika virus (ZANLUCA *et al.*, 2015). In Ceara, state of Brazil, the relationship between the Zika virus and the onset of microcephaly disease was only confirmed when tissue and blood samples from a baby were compared (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). The highest risk is related to the first trimester of gestation. In fact, it is a new scientific and worldwide situation, encouraging several studies in the search for understanding the transmission of the virus and its functioning in the human organism in order to understand its relation with microcephaly disease. In view of the above, there is a worldwide concern in the fight against the main transmitting agent, the mosquito *Aedes aegypti*.

In Brazil, according to the Ministry of Health (2016), microcephaly can be diagnosed 24 hours following birth, performing routine physical examinations in search of possible congenital malformations. Microcephaly can be detected and diagnosed also in the prenatal period when the pregnant woman undergoes medical follow-up and performs Ultrasonography examinations. After the child is born, a measurement of the cephalic perimeter is made, and newborns with a cranial perimeter equal to or less than 32 centimeters can be diagnosed with microcephaly. The unborn child with suspected congenital malformation is submitted to imaging and neurological examination. Transfontanela Ultrasonography is the first choice exam and the most suitable for the diagnosis of the disease (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

The main reasons for the cause of microcephaly are: a) Syndromes or genetic problems such as Down syndrome. In relation to the genetic syndrome, there may be malformations in other parts of the body due; b) Infections suffered by the mother during pregnancy, such as arubola, cytomegalovirus, toxoplasmosis, syphilis zika; c) Exposure of the mother to teratogenic agents during pregnancy (radiation, chemical substances, alcohol consumption or drugs); d) Craniosynostosis or cranioestenosis: premature closure of baby's fontulas, where the initial problem is with the bones of the skull and not with the brain; e) Malnutrition, phenylketonuria or poorly controlled diabetes in the mother during gestation; f) Injury or trauma to the baby's brain, whether or not it is due at birth, in which case microcephaly only arises as the baby grows (BABY CENTER BRAZIL, 2016).

Although there is no specific treatment for microcephaly disease, in Brazil (Ministry of Health (2016)) the initial fight is the national mobilization to eliminate mosquito-borne outbreaks. These actions are being carried out and monitored by the Unified Health System (SistemaUnico de SaúdeBrasileiro - SUS), which developed a Protocol on Health Care and Response to the Occurrence of Microcephaly Related to Zika Virus Infection to early identify the disease and to assist in the care of these babies and in the follow-up of the mothers. Change in the diagnosis criterion of microcephaly made by the Brazilian Federal Government was initially adopted in the state of Pernambuco, but extended to the states of the Brazil. In thesis, with the reduction of the cranial perimeter from 33 cm to 32 cm, fewer cases would no longer be considered suspect. According to pediatric infectologist Maria Angela Rocha, coordinator of the Oswaldo Cruz University Hospital (HUOC) in Recife, calcifications in the brain that usually happens after infectious processes were only observed in a few patients with cerebral perimeter between 32 cm and 33 cm (COSTA, 2015).

Zika virus is a flavivirus transmitted by mosquitoes. On April 18, 1947, fever developed in a rhesus monkey that had been placed in a cage on a tree platform in the Zika Forest of Uganda. The monkey had symptoms such as fever, headache, joint pain, among others. (DIAGNE *et al.*, 2015). According to research carried out by Faye *et al.* (2013) mosquitoes by which the Zika virus is transmitted are the *Aedes* species, *Ae. Furcifer*, *Ae. Taylori* and *Ae. Luteocephalus* and *Cercopithecusaethiops*, *Erythrocebus* monkey paws, and also by domestic mosquitoes such as *Aedes* and *Aegypti*, *Ae. Hensilli*. The first isolated case in humans was described in

eastern Nigeria in 1954, later in Africa, Asia, Cote d'Ivoire, Egypt and other parts of Central and West Africa. From the first report of infection by Zika virus, few cases until 2007 had been reported in Asia and Africa, was when a major outbreak began on the island of Yap in Micronesia in the year 2013 and in French Polynesia at the beginning of 2014 (BUATHONG *et al.*, 2015). The Zika virus family Flaviviridae and genus Flavivirus in its cycle covers *Aedes* mosquitoes and their transmission in epidemic has been increasingly present. Besides the Zika virus, there are also epidemics of Dengue and Chikungunya caused by the same vector (BARONTI *et al.*, 2014).

Humans when infected with Zika virus present a moderate elevation of the temperature from 37.8° C to 38.5° C, presenting joint pain, muscle pain, headache, pain in the eyes and rashes. The diagnosis of people infected with Zika virus is difficult, since the symptoms are similar to those of influenza, usually only the presence of the virus is detected in the acute phase of the disease. Although there are no reports of cases related to hemorrhagic signs, however, neurological changes and complications have been reported (GOURINAT *et al.*, 2015). According to research by Gourinat *et al.* (2015) biological detection is basically done by reading the ribonucleic acid (RNA) of the virus in a serum using reverse transcription Polymerase chain reaction (PCR). It should be noted that Immunoglobulin (IGM) against the virus can also be detected by the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). It has been challenging to accurately detect the Zika virus because of the low virus presence in the blood, the cross-reactivity of the antibodies and their nonspecific aspects related to other viruses, including dengue.

Researchers from Brazil and Latin America, both with extensive experience in the epidemiology of congenital malformations, suggest that the evidence that Embryopathy due to ZIKV virus is responsible for cases of microcephaly is questionable. For this reason, the prestigious Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations has published in its website a series of technical notes in which it shows the difficulty in definitively establishing the association among microcephaly and ZIKV virus. So, it proposes as an ideal method a case-cohort study with a flow chart that includes the investigation of STORCH infections and other possible teratogens such as Fetal Alcohol Syndrome and the dozens of genetic syndromes, from chromosomal diseases identified by the karyotype, such as the microdeletions and microduplications identified by the techniques from genomic to monogenic syndromes identified by the techniques called next generation sequencing (BRUNONI *et al.*, 2016).

Ultrasonography examination

Ultrasound examination is a method based on the effect of the interaction of mechanical waves with body tissues. Ultrasonic waves vibrate at 20,000 cycles or more per second and propel themselves through the tissues. Ultrasonography has signs of variable intensities and is associated with the effects of the interaction of a sound wave with the medium in which it propagates, that is, whether the medium has a good ability or not to reflect the propagated sound. Ultrasound examination is a method based on the effect of the interaction of mechanical waves with body tissues. Ultrasonic waves vibrate at 20,000 cycles or more per second and propel themselves through the tissues. Ultrasonography has signs of

variable intensities and is associated with the effects of the interaction of a sound wave with the medium in which it propagates, that is, whether the medium has a good ability or not to reflect the propagated sound. Ultrasound examinations do not use ionizing radiation, thus there is no radiation exposure to the patient. Because ultrasound images are captured in real-time, they can show the structure and movement of the body's internal organs, as well as blood flowing through blood vessels. (CHAMMAS & CERRI, 2009). Ultrasonography is the method used to estimate fetus measurement during gestational period in several countries (TUNON *et al.*, 2002). In fact, the estimation of gestational age is extremely important to accompany fetal growth. In the first trimester of pregnancy it is possible to evaluate the length of the head circumference / buttock. On the other hand, the biparietal diameter and length of the femur can be measured in the second trimester of gestation (YOSHIZATO; SATOH, 2009).

As microcephaly arises because the brain stops developing, it becomes difficult to diagnose it. This requires more time for any anomaly to be observed. Thus, if the problem that originated microcephaly occurred in the first trimester of gestation, it is probable that in the second trimester of the morphological ultrasound examination, for about 20 weeks, the head size is still within the normal range, and only on ultrasound microcephaly is perceived, or even after birth. Microcephaly may only become evident after the baby is born. The baby may have a normal head circumference at birth and the head stops growing at the expected rate in the following months. As a result of these facts, it is for this reason that cephalic perimeter measurement is part of routine pediatric procedures (BABY CENTER BRASIL, 2016).

Final considerations

Research involving Zika virus infection and its relation to the onset of microcephaly disease outbreak are necessary for a better understanding of the dynamics of its transmission. Brazil faces an epidemic of the disease and little is known so far. It is fundamental to develop tools that can help researchers in the search for correct diagnoses in order to understand the aspects related to the disease, so that the data obtained in the research may, in fact, help in understanding the factors associated with the appearance of cases of microcephaly, as well as providing subsidies for an adequate prenatal follow-up protocol, especially in relation to ultrasonography. Because it is a worldwide public health problem, it requires studies and research, as well as an immediate search for solutions to combat the disease-enhancing agent, which justifies the benefit to the individual involved in the health-disease process.

REFERENCES

- Arboleda, V. A.; Lee, H., Dorrani, N., ZADEH, N; Willis, M., Macmurdo, C. F., Manning, M. A., Kwan, A., Hudgins, L., Barthelemy, F., Miceli, M. C., Quintero-Riviera, F., Kantarci, S., Strom, S. P., Deignan, J. L., Ucla ClinicalGenomics Center., Grody, W. W., Vilain, E., Nelson, S. F. 2015. De novo nonsense mutations in KAT6A, a lysine acetyl-transferase gene, cause a syndrome including microcephaly and global developmental delay. *American Journal of Human Genetics*, v. 96, n. 3, p.498–506, Mar.

- Baronti, C., Piorkowski, G., Charrel, R. N., Boubis, L., Leparç-Goffart, I., Lamballerie, X. 2014. Complete coding sequence of Zika virus from a french Polynesia outbreak in 2013. *Genome Announcements*, v. 2, n. 3, p. 00500-14, May/June.
- Brunoni, D., Blascovi-Assis, S. M., Osório, A. A. C., Seabra, A. G., Higuera Amato, C. A., Teixeira, M. C. T. V., Rocha, M. M. da., Carreiro, L. R. R. 2016. Microcefalia e outras manifestações relacionadas ao vírus Zika: impacto nas crianças, nas famílias e nas equipes de saúde. *Ciênc. saúde coletiva* v. 21 n.10 Rio de Janeiro Oct.
- Buathong, R., Hermann, L., Thaisomboonsuk, B., Rutvisuttinunt, W., Klungthong, C., Chinnawirotpisan, P., Manasatienkij, W., Nisalak, A., Fernandez, S., Yoon, I.K., Akrasewi, P., PLIPAT, T. 2015. Detection of Zikavirus infection in Thailand, 2012–2014. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 93, n. 2, p. 380-383, Aug..
- Cerri, G. G., Chammas, M. C. 2009. *Ultra-sonografia abdominal*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, p.02-09.
- Costa, C. 2016. BBC Brasil. Infectologista relata choque e desespero ao se deparar com início de epidemia de microcefalia, 2015. Disponível em: <http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2015/11/151127_depoimento_medica_microcefalia_cc>. Acesso em: 27 jan.
- Diagne, C. T., Diallo, D., Faye, O., BA, Y., Faye, O., Gaye, A., Dia, I., Faye, O., Weaver, S. C., Sall, A. A., Diallo, M. 2015. Potential of selected Senegalese *Aedes* spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infectious Diseases*, v. 15, p. 492, Apr.
- Faye, O., Faye, O., Diallo, D., Diallo, M., Weidmann, M., Sall, A. A. 2013. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught Mosquitoes. *Virology Journal*, v. 10, p. 311, June.
- Gourinat, A. C., Connor, O., Calvez, E., Goarant, C., Dupont-Rouzeyrol, M. 2015. Detection of Zika virus in urine. *Emerging Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, p. 84-86, Jan. 2015.
- Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. 2016. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus (Submitted). *Bull World Health Organ*. E-pub: 9Feb.
- Latin American Network OF Congenital Malformations. Microcefalias en el ECLAMC y en Brasil. (serial on the Internet) 2015 Dec (cited 2016 Feb 16). Available from: <http://www.eclamc.org/microcefaliaarchivos.php> (Links)
- Leal, F. G. 2005. Microcefalia primária autossômica recessiva em três famílias pernambucanas: aspectos clínicos e moleculares. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 5, n. 2, abr./jun.
- Lopes, D.V. 2016. Microcefalia um assunto sério e delicado, 2015. Disponível em: <<http://informativoregional.com.br/destaque/microcefalia-um-assunto-serio-e-delicado/>>. Acesso em: 08 fev.
- Ministério da Saúde. 2016. Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia, 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/prioridade/agencia-saude/21014_ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>. Acesso em: 07 fev.
- Ministério Da Saúde. Dengue, Chikungunya e Zika, 2016. Disponível em: <<http://combateedes.saude.gov.br/index.php/tira-duvidas#zika>>. Acesso em: 26 jan. 2016.
- Nakayama, T., Al-Maawali, A., El-Quesny, M., Rajab, A., Khalil, S., Stoler, J. M., Tan, W. H., Nasir, R., Schmitz-Abe, K., Hill, R. S., Partlow, J. N., Al-Saffar, M., Servattalab, S., Lacoursiere, C. M., Tambunan, D. E., Coulter, M. E., Elhosary, P. C., Gorski, G., Barkovich, A. J., Markianos, K., Poduri, A., Mochida, G.H. Mutations in PYCR2, encoding pyrroline-5-carboxylate reductase 2, cause microcephaly and hypomyelination. *American Journal of Human Genetics*, v. 96, n. 5, p. 709-719, May 2015.
- National Birth Defects Prevention Network. Major birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006- 2010. *Birth Defects Res. Part A Clin Mol Teratol*. 2013;97:S1-S172.
- Online mendelian inheritance in man an online catalog of human genes and genetic disorders. (serial on the Internet) (cited 2016 Mar 01). Available from: http://www.omim.org/search?index=entry&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=10&search=microcephaly (Links)
- Tunón, K., Eik-Nes, S. H., Grottum, P., Von Düring, V., Kahn, J. A. 2000. Gestational age pregnancies conceived after in vitro fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstetrics & Gynecology*, v. 15, n. 1, p. 41-46, Jan.
- Yang, Y. J., Baltus, A. E., Mathew, R. S., Murphy, E. A., Evrony, G. D., Gonzalez, D. M., Wang, E. P., Marshall-Walker, C. A., Barry, B. J., Murn, J., Tatarakis, A., Mahajan, M. A., Samuels, H. H., Shi, Y., Golden, J. A., Mahajan, M., Shenav, R., Walsh, C. A. 2012. Microcephaly gene links trithorax and REST/NRSF to control neural stem cell proliferation and differentiation. *Cell*, v. 151, n. 5, p. 1097-1112, Nov.
- Yoshizato, T., Satoh, S. 2009. Morphological and functional evaluation of normal and abnormal fetal growth by ultrasonography. *Journal of Medical Ultrasonics*, v. 36, n. 3, p. 105-117, Sept.
- Zanluca, C., Melo, V. C. A., Mosimann, A. L. P., Santos, G. I. V., Santos, C. N. D., LUZ, K. 2015. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, n.4, p. 569-572, June.
- Zhang, X., Ling, J., Barcia, G., Jing, L., Wu, J., Barry, B. J., Mochida, G. H., Hill, S., Weimer, J. M., Stein, Q., Poduri, A., Partlow, J. N., Ville, D., Dulac, O., Yu, T. W., Lam, A. N., Servattalab, S., Rodriguez, J., Boddaert, N., Munnich, A., Collea, L., ZON, L. I., Soll, D., Walsh, C. A., Nabbout, R. 2014. Mutations in QARS, encoding glutamyl-tRNA synthetase, cause progressive microcephaly, cerebral-cerebellar atrophy, and intractable seizures. *American Journal of Human Genetics*, v. 94, n. 4, p. 547-558, Apr.