

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Silvani Herber**

**Avaliação de crianças notificadas ao nascimento por microcefalia e/ou  
alterações do sistema nervoso central no estado do Rio Grande do Sul  
(2015-2016)**

**Porto Alegre**

**2017**

**Silvani Herber**

**Avaliação de crianças notificadas ao nascimento por microcefalia e/ou  
alterações do sistema nervoso central no estado do Rio Grande do Sul  
(2015-2016)**

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção de título de Doutor em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação  
em Medicina: Ciências Médicas.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz**

**Porto Alegre**

**2017**

### CIP - Catalogação na Publicação

Herber, Silvani

Avaliação de crianças notificadas ao nascimento por microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central no estado do Rio Grande do Sul (2015-2016) / Silvani Herber. -- 2017.  
108 f.

Orientador: Ida Vanessa Doerdelein Schwartz.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. microcefalia . 2. sistema nervoso central. 3. infecções congênitas. 4. zika vírus. 5. criança. I. Doerdelein Schwartz, Ida Vanessa, orient. II. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

Professor Dr. João Sabino Lahorgue da Cunha Filho - Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Professora Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto - Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Professora Dra. Clarissa Gutierrez Carvalho- Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Professora Dra. Ana Paula Vanz- Faculdade FACCAT.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Professora Ida Vanessa Doerdelein Schwartz, pela oportunidade e pelo aprendizado.

Ao meu coorientador Professor André Anjos da Silva, profissional fundamental no desenvolvimento deste estudo. Obrigada pelos ensinamentos diários no atendimento dos pacientes. Tens minha admiração!

À Professora Lavínia Schüler-Faccini, coordenadora do projeto, pela confiança e pela realização deste trabalho.

À Professora Maria Teresa Sanseverino, pela amizade e pelos ensinamentos.

À professora Luciana Friedrich, pela contribuição no atendimento dos pacientes e pela realização do estudo.

À Universidade FEEVALE, aos colegas e alunos, pela experiência maravilhosa que tive como docente, dando-me a certeza de que este é o caminho pelo qual pretendo seguir. À colega Cristiane e às alunas Gabriele, Micheline, Mariana, Steice, Jessica, Alessandra e Paola, que auxiliaram no projeto.

Aos meus colegas da Unidade de Neonatologia do HCPA, pela experiência que adquiri como enfermeira e pela amizade. Em especial a equipe Noite 2.

Aos colegas Lucas, Anna e Fernanda, que foram essenciais pelo apoio ao projeto e por estarem ao meu lado nesta etapa.

Aos meus queridos pais, irmãs e minha sobrinha Karine, que sempre estiveram ao meu lado, acreditando em mim.

Aos meus amigos pela amizade, pelo companheirismo e pela compreensão. Em especial, Caroline e Felipe.

Ao Serviço de Genética Médica do HCPA e a todas as pessoas que contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal nos últimos 12 anos.

Ao Centro de Vigilância em Saúde do estado do Rio Grande do Sul, especialmente à Tani e à Cátia, pelo auxílio na investigação dos pacientes.

Aos profissionais da saúde que colaboraram com o estudo, pelas informações fornecidas foram fundamentais para a realização deste trabalho.

À UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação Ciências Médicas, por ter proporcionado uma pós-graduação de qualidade.

## RESUMO

**Introdução:** A microcefalia é um sinal clínico associado à heterogeneidade etiológica. As principais causas de microcefalia são as infecções congênicas e as anomalias congênicas. Em 2015, após o surto do zika vírus (ZIKV) e o aumento de casos de microcefalia, o Ministério da Saúde (MS) instituiu notificação compulsória para os recém-nascidos (RN) com microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central (SNC). No Brasil, a distribuição geográfica do ZIKV ocorreu de maneira diferenciada nas regiões norte e sul, sendo que no extremo sul do país houve um menor número de infecções por esse vírus. Assim, o estado do Rio Grande do Sul (RS) tornou-se um local importante para a avaliação sistemática das causas de microcefalia neste país, independente da presença de transmissão continuada do ZIKV.

**Objetivos:** Avaliar e descrever as causas de microcefalia dos RN notificados por microcefalia e/ou alterações do SNC no RS.

**Métodos:** Estudo descritivo dos 162 RN com microcefalia notificada no período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016. Destes, 99 casos foram avaliados de forma retrospectiva com base em revisão de banco de dados, e 63 casos foram avaliados de forma prospectiva em ambulatório específico do HCPA-Brasil. As etapas propostas para a avaliação (ou informações coletadas dos bancos de dados) foram: 1) histórico da gestante; 2) exame físico do RN; 3) exames para pesquisa de infecção congênita – toxoplasmose, rubéola, ZIKV e CMV (reação de cadeia da polimerase - PCR ou sorológicos); 4) exames de imagem do SNC; 5) avaliação genética (para os casos com história familiar ou suspeita de alteração genética). As crianças foram avaliadas do nascimento até conclusão diagnóstica, seguimento perdido ou término do estudo. O período de avaliação das crianças não foi superior a quatro meses.

**Resultados:** Noventa e cinco casos (58,6%) apresentavam microcefalia grave, resultando em uma prevalência desta complicação ao nascimento de 6.5/10.000 RN. A causa foi definida em 73 dos 162 casos. Destes eram infecções congênicas 31 casos (19.3%), síndromes genéticas 19 casos (11.7%), e malformação isolada do sistema nervoso central 20 casos (12,4%). E a causa não foi identificada em 89 (54,9%). Dos 31 casos com infecções congênicas, três (9.7%) foram diagnosticados com ZIKV, seis (19.3%) com citomegalovírus, oito (25,8%) com toxoplasmose, e 14 (45.2%) com sífilis congênita. Nenhum caso de rubéola congênita foi diagnosticado e a imunidade adquirida para rubéola das mães dos RN notificados foi de 91.6%. Destes casos 14 (45.1%) apresentaram baixo peso ao nascer e 21 (66.7%) eram pequenos para idade gestacional. A microcefalia grave foi identificada em 12 (38.7%) e

59.2% dos casos apresentaram alterações cerebrais, o que reforça a gravidade da ação das doenças infecciosas.

**Conclusão:** Este é o primeiro estudo a avaliar os casos de microcefalia e/ou alterações do SNC durante o surto de ZIKV no RS. A prevalência de casos de ZIKV no RS foi inferior a estados do Nordeste do Brasil. A maioria dos casos de infecção congênita apresentaram lesões neurológicas graves, principalmente os casos de ZIKV, o que pode ocasionar atraso no desenvolvimento neurológico e sequelas nestas crianças ao longo da primeira infância. No entanto, salientamos a importância das demais infecções congênitas e causas desconhecidas associadas à microcefalia no RS, independente da presença de ZIKV.

**Palavras chave:** microcefalia, sistema nervoso central, infecções congênitas, zika vírus.

## ABSTRACT

**Introduction:** Microcephaly is a clinical sign associated with etiological heterogeneity. The main causes of microcephaly are congenital infections and congenital anomalies. The Ministry of Health (MOH) has instituted compulsory notification for newborns with microcephaly and / or Central Nervous System (CNS) disorders in 2015, following the zika virus (ZIKV) outbreak and the increase in cases of microcephaly. In Brazil, the geographical distribution of ZIKV occurred in a differentiated way in the northern and southern regions, and in the southernmost part of the country there were fewer infections due to this virus. Thus, the state of Rio Grande do Sul (RS) has become an important site for the systematic evaluation of the causes of microcephaly in this country, regardless of the presence of continuous transmission of ZIKV.

**Objectives:** To evaluate and describe the causes of microcephaly of newborns notified by microcephaly and / or CNS changes in RS.

**Methods:** Descriptive study of the 162 newborns with microcephaly reported from December 2015 to December 2016. Of these, 99 cases were retrospectively evaluated based on a database review, and 63 cases were evaluated prospectively in an outpatient clinic specific to HCPA-Brazil. The proposed steps for the evaluation (or information collected from the databases) were: 1) history of the pregnant woman; 2) physical examination of the newborn; 3) screening tests for congenital infection - toxoplasmosis, rubella, ZIKV and CMV (polymerase chain reaction - PCR or serological); 4) imaging studies of the CNS; 5) genetic evaluation (for cases with family history or suspected genetic alteration). The children were evaluated from birth to completion of diagnosis, missed follow-up or termination of the study. The evaluation of them was not more than four months.

**Results:** Ninety-five cases (58.6%) presented severe microcephaly, resulting in a prevalence of this complication at birth of 6.5 / 10,000 newborn. A definite cause was established in 73 of the 162 causes. The leading etiology was congenital infections in 31 cases (19.3%), genetic syndromes in 19 cases (11.7%), and isolated central nervous system malformation in 20 cases (12.4%). Of the 31 cases with congenital infections, three (9.7%) were diagnosed with ZIKV, six (19.3%) with cytomegalovirus, eight (25.8%) with toxoplasmosis, and 14 (45.2%) with congenital syphilis. No case of congenital rubella was diagnosed and the acquired immunity to rubella from the mothers of the newborns was 91.6%. Of these, 14 (45.1%) had low birth



weight and 21 (66.7%) were small for gestational age. Severe microcephaly was identified in 12 (38.7%) and 59.2% of the cases presented cerebral alterations, which reinforces the severity of the action of infectious diseases.

**Conclusion:** This is the first study to assess the cases of microcephaly and / or CNS changes during the outbreak of ZIKV in RS. The prevalence of ZIKV cases in RS was lower than in the northeastern states of Brazil. Most cases of congenital infection have severe neurological lesions, especially cases of ZIKV, which can cause delay in neurological development and detectable sequelae in these children throughout their first infancy. However, we emphasize the importance of other congenital infections and unknown causes associated with microcephaly in RS, regardless of the presence of ZIKV.

**Keywords:** microcephaly, central nervous system, congenital infections, zika virus.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**CDC** - *Centers for Disease Control and Prevention*

**CEVS** - Centro Estadual de Vigilância em Saúde

**CMV** - Citomegalovírus

**DENV** - Vírus da Dengue

**DMG** - Diabetes Mellitus Gestacional

**DNPM** - Desenvolvimento Neuropsicomotor

**DP** - Desvio Padrão

**DTN** - Defeitos de fechamento do tubo neural

**ECLAMC** - Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas

**EIA** - *Enzyme Immunoassay*

**ELFA** - *Enzyme Linked Fluorescent Assay*

**ELISA** - *Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay*

**ENTIS** - *European Network of Teratogenic Information Services*

**FIPE** - Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

**FTA-Abs** - *Fluorescent Treponemal Antibody*

**HCPA** - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**HIV** - Vírus da Imunodeficiência humana

**HSV** - Herpes Simplex Vírus

**IG** - Idade Gestacional

**IgA** - Imunoglobulina A

**IgG** - Imunoglobulina G

**IgM** - Imunoglobulina M

**LCR** - Líquido Cefalorraquidiano

**MC** - Malformações Congênicas

**MG** - Minas Gerais

**MS** - Ministério da Saúde

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PC** - Perímetro Cefálico

**PCR** - Reação em Cadeia da Polimerase

**PN** - Pré-Natal

**RX** – Radiografia

**RCIU** - Restrição de Crescimento Intrauterino

**RESP** - Registro de Eventos Saúde Pública

**RN** - Recém-nascido

**RNA** - Ácido Ribonucleico

**RNPT** - Recém-nascido Pré-termo

**RPR** - *Rapid Plasma Reagin*

**RS** - Rio Grande do Sul

**RT-PCR** - Polimerase por Transcriptase reversa

**SAF** - Síndrome Fetal Alcoólica

**SBD** - Sociedade Brasileira de Diabetes

**SGM** - Serviço de Genética Médica

**SIAT** - Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos

**SINASC** - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

**SIM** - Sistema de Informação de Mortalidade

**SINAN** - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**SP** - São Paulo

**SRC** - Síndrome da Rubéola Congênita

**SUS** - Sistema Único de Saúde

**TC** - Toxoplasmose congênita

**TCLE** - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

**TCUD** - Termo de Compromisso de Utilização de Dados

**TORCHS** - Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Sífilis

**TPHA** - Treponema pallidum haemagglutination assay

**UFRGS** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**US** - Ultrassonografia

**VDRL** - *Venereal Disease Research Laboratory*

**ZIKV** - Vírus da Zika

**ZTORCHS** – ZIKV, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Sífilis

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES</b>	<b>15</b>
<b>3 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
3.1 PERÍODO GESTACIONAL .....	16
<b>3.1.1 Exposição materna ao álcool</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1.2 Uso de tabaco e drogas ilícitas na gestação</b> .....	<b>18</b>
3.2 DESENVOLVIMENTO FETAL .....	19
3.3 RECÉM-NASCIDO .....	19
<b>3.3.1 Classificação conforme peso, estatura e idade gestacional</b> .....	<b>21</b>
<b>3.3.2 Microcefalia</b> .....	<b>22</b>
3.3.2.1 Prevalência de microcefalia ao nascimento.....	24
3.4 INFEÇÕES CONGÊNITAS .....	25
<b>3.4.1 Síndrome do Zika Vírus</b> .....	<b>26</b>
3.4.1.1 Recém-nascido: diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas .....	27
<b>3.4.2 Toxoplasmose Congênita</b> .....	<b>29</b>
3.4.2.1 Transmissão fetal.....	31
3.4.2.2 Recém-nascido: diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas .....	32
3.4.2.3 Prevalência de toxoplasmose congênita .....	33
<b>3.4.3 Infecção congênita por Citomegalovírus</b> .....	<b>34</b>
3.4.3.1 Recém-nascido: diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas .....	35
3.4.3.2 Prevalência de infecção congênita por citomegalovírus.....	36
<b>3.4.4 Sífilis Congênita</b> .....	<b>36</b>
3.4.4.1 Recém-nascido: diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas .....	38
3.4.4.2 Prevalência de Sífilis Congênita.....	40
<b>3.4.5 Rubéola Congênita</b> .....	<b>40</b>
<b>3.4.6 Infecção congênita por Herpes Vírus simples</b> .....	<b>43</b>
3.5 CONDIÇÕES GENÉTICAS QUE CAUSAM MICROCEFALIA.....	44
3.6 MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	45
3.7 ESTIMULAÇÃO PRECOCE .....	45
<b>4 MARCO CONCEITUAL</b> .....	<b>50</b>
<b>5 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>51</b>

<b>6 OBJETIVO .....</b>	<b>52</b>
6.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	52
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	52
<b>7 CONSIDERAÇÕES SOBRE METODOLOGIA DO ESTUDO.....</b>	<b>53</b>
7.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA .....	53
7.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	53
7.3 COLETA DE DADOS .....	54
7.4 ANÁLISE DE DADOS .....	56
7.5 ASPECTOS ÉTICOS .....	57
<b>8 ARTIGO I - Microcephaly and/or Central nervous system abnormalities in neonates born in southern Brazil during the Zika Virus disease outbreak.....</b>	<b>58</b>
<b>9 ARTIGO II - Caracterização clínica de 31 casos de microcefalia por infecção congênita diagnosticados no Rio Grande do Sul entre 2015-2016 .....</b>	<b>70</b>
<b>10 CONCLUSÕES.....</b>	<b>88</b>
<b>11 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>90</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>100</b>
<b>ANEXO A - STROBE Statement: Checklist of items that should be included in reports of observational studies .....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO B - OMS - Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos - para meninos a termo .....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO C - OMS - Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos - para meninas a termo .....</b>	<b>104</b>
<b>ANEXO D – Registro de Eventos em Saúde Pública .....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXO E – Carta de Aprovação do Comitê de Ética.....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO F – Termo de Compromisso de Utilização de Dados .....</b>	<b>108</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No início de 2015, um surto de vírus Zika (ZIKV), um flavivírus transmitido pelos mosquitos *Aedes*, foi identificado no nordeste do Brasil, uma área onde o vírus da dengue (DENV) também já estava circulando (WHO, 2016; BRASIL, 2016). A partir de setembro de 2015, relatos do aumento do número de crianças nascidas com microcefalia em áreas afetadas por ZIKV começaram a surgir (SCHÜLER-FACCINI et al., 2016). No Brasil, mais de 5.000 casos suspeitos de microcefalia foram notificados ao Ministério da Saúde (MS) desde setembro de 2015 através de protocolos especiais de notificação, levando a uma prevalência estimada de cerca de 10 a 20 casos por 10.000 nascidos vivos em dezembro de 2015 (OLIVEIRA et al., 2016; SCHÜLER-FACCINI et al., 2015).

No início de fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a propagação contínua da doença ZIKV na América Latina e no Caribe como de importância internacional em Saúde Pública. A rápida disseminação do ZIKV nas Américas e a possível associação com milhares de casos suspeitos de microcefalia foram os determinantes para a declaração de Emergências de Saúde Pública de Preocupação Internacional (WHO, 2016).

A microcefalia é um sinal clínico que pode ter diagnóstico heterogêneo, com etiologia tanto genética como ambiental (ASHWAL et al., 2009; VON-DER et al., 2014). O MS instituiu a microcefalia como notificação compulsória desde novembro de 2015. Antes disso, já eram descritas na literatura as causas de microcefalia, tais como outras infecções congênicas como a sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus (CMV) e condições genéticas que incluem microcefalia (isolada ou sindrômica). A prevalência de microcefalia grave é estimada na Europa em torno de 1 a 3 casos por 10.000 nascidos vivos (EUROCAP, 2016). Em Nova Iorque, antes de 2015, a prevalência de microcefalia grave estimada foi de 2 a 4 casos por 10.000 nascidos vivos (GRAHAM et al., 2017).

A maioria das diretrizes atuais definem microcefalia como uma circunferência occipitofrontal ou perímetro cefálico (PC), abaixo do percentil 2 ou inferior a 2 desvios padrão (DP) em relação à média da população, e a microcefalia grave é o termo usado para PC inferior a 3 DP (VILLAR et al., 2014; ASHWAL et al., 2009).

A associação entre infecções maternas e alterações congênicas do feto já são descritas na literatura, principalmente quando ocorre durante as primeiras 12 semanas de gestação. A maioria dessas infecções está associada com danos cerebrais característicos, incluindo microcefalia, calcificações cerebrais, ventriculomegalia, anomalias de migração cortical,

alterações de substância branca e hipoplasia cerebelar (SILASI et al., 2015). A vacinação efetiva no Brasil tem erradicado algumas potenciais infecções congênitas malformativas como a rubéola. Todavia, a possibilidade de causa-efeito da infecção congênita pelo ZIKV foi baseada na associação temporal e geográfica do surto de ZIKV, seguidos pelo aumento do número de crianças com registro de microcefalia ao nascimento e pela história materna de *rash* cutâneo/febre principalmente durante o primeiro trimestre gestacional no início do surto de ZIKV (BRASIL, 2016; SCHÜLER-FACCINI et al., 2016).

No início de 2016, foram publicados estudos comprovando a associação da microcefalia com a infecção congênita por ZIKV (SCHULER-FACCINI et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016). As imagens cerebrais dos RN (ultrassonografia, tomografia ou ressonância) consistentemente mostraram lesões características de infecções congênitas: calcificações cerebrais, microcefalia grave e déficit no desenvolvimento cerebral (OLIVEIRA et al., 2016).

A síndrome congênita do ZIKV, termo que foi definido para esta infecção, apresenta sinais clínicos e imagens radiológicas baseadas não somente no PC, mas em outros aspectos importantes: graves manifestações neurológicas com possível alta frequência de desenvolvimento de quadros epiléticos; alterações sensoriais como deficiência visual e auditiva; comprometimento neuromotor e cognitivo evidenciado por defasagem nos marcos do desenvolvimento e possíveis alterações comportamentais a médio e longo prazo com impacto futuro na aprendizagem escolar das crianças (SCHULER-FACCINI et al., 2016; DEL-CAMPO et al., 2017).

No entanto, poucos casos de ZIKV foram notificados no estado do RS, por esse motivo seria provável que a causa da microcefalia no estado não fosse predominante por ZIKV (BRASIL, 2017b). Com a notificação dos casos de microcefalia é possível realizar uma avaliação mais abrangente. Por isso, o acompanhamento e a descrição dos casos de microcefalia são fundamentais para tratamento e estimulação precoce das crianças. Além disso, pode servir como base para alterações de políticas públicas de saúde para manejo dessas infecções durante a gestação.

## 2 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão de literatura está focada nos aspectos relacionados à microcefalia com ênfase em infecções congênicas e diagnósticos diferenciais: condições genéticas, malformação do SNC. A pesquisa foi realizada em abril de 2017. Foram selecionados artigos de 2007 a 2017 em língua inglesa e portuguesa, e apenas artigos originais.

Os critérios para escolha dos artigos finais foi metodologia e resultados adequados para fundamentação teórica deste trabalho. Com resultados que auxiliassem a esclarecer os fatores relacionados a microcefalia e/ou alterações do SNC.

A estratégia de busca envolveu os seguintes bancos de dados: SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES (Tabela 1).

**Tabela 1 - Estratégia de busca dos artigos.**

	<b>PubMed</b>	<b>SciELO</b>	<b>CAPES</b>	<b>Final</b>
<b>Microcephaly</b>	3704	86	4726	32
<b>Microcephaly and new born</b>	42	3	3461	24
<b>Congenital Infections and newborn</b>	92	2	7951	73
<b>Microcephaly and Congenital Infections</b>	326	6	2309	48
<b>Microcephaly and Zika</b>	752	43	3207	78
<b>Microcephaly and Syphilis</b>	8	2	273	23
<b>Microcephaly and Toxoplasmosis</b>	22	5	460	42
<b>Microcephaly and Cytomegalovirus</b>	85	2	901	35
<b>Malformation Central Nervous System and newborn</b>	32	1	1832	42
<b>Microcephaly and Altered central nervous system</b>	26	-	2770	19
<b>Microcephaly and Genetic Conditions</b>	557	1	1146	29

Fonte: Autora, 2017.



### 3 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Para melhor compreensão do principal problema do estudo: a microcefalia e/ou alterações do SNC, a revisão de literatura seguiu os seguintes tópicos: Período gestacional; Desenvolvimento fetal; Recém-nascido; Microcefalia; Infecções congênitas; Síndromes genéticas; Malformação do SNC; Estimulação precoce.

#### 3.1 PERÍODO GESTACIONAL

A gestação planejada traz muitos benefícios ao RN, pois na pré-concepção a mulher pode verificar sua condição de saúde, coletar exames que podem identificar alterações de riscos ao feto, além de receber orientações do profissional da saúde sobre os efeitos de cigarro, de álcool, de drogas ilícitas e de uso de medicamentos. Além de identificar possíveis alterações genéticas e doenças hereditárias e o histórico de gestações anteriores com finalidade de minimizar possíveis riscos ao feto (PASTORE, 2010; CUNNINGHAM et al., 2016; BRASIL, 2012).

No período pré-gestacional, deve-se iniciar o uso do ácido fólico para prevenção da malformação do tubo neural, principalmente em mulheres que tiveram filhos com histórico de malformação, durante 60 a 90 dias antes da concepção. No entanto, sabe-se que cerca da metade das gestações não são planejadas, mesmo quando são desejadas. Além disso, é necessária a profilaxia da anemia, a partir da 20ª semana de gestação até a 6ª semana pós-parto, com a prescrição de suplementação de sulfato ferroso (BRASIL, 2012).

O início precoce do pré-natal é fundamental para garantir saúde materna e fetal, a OMS refere que o número adequado seria igual ou superior a seis consultas. As consultas deverão ser mensais até a 28ª semana, quinzenais entre 28 e 36 semanas e semanais no termo, entre 37 e 41 semanas. Contudo, a qualidade da consulta é imprescindível e o profissional da saúde precisa assegurar que está passando as informações de maneira que a gestante as compreenda (CUNNINGHAM et al., 2016; BRASIL, 2012).

Os exames sorológicos para Toxoplasmose, Rubéola, Hepatite B, Sífilis e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) devem ser realizados antes da gestação nos casos de consulta pré-gestacional para as doenças já serem descartadas antes do início da gravidez. Dessa forma, as imunizações para as doenças para as quais existem vacinas já podem ser

realizadas e as infecções existentes podem ser tratadas no intuito da prevenção de infecções congênitas (PASTORE, 2010; CUNNINGHAM et al., 2016; BRASIL, 2012).

Para detectar alterações na gestante, são realizados testes rápidos de triagem e sorologia para sífilis, teste rápido para HIV, hemograma, glicemia em jejum, urocultura com antibiograma entre outros. A ultrassonografia obstétrica avalia o desenvolvimento fetal, caso a gestante inicie o pré-natal precocemente, o primeiro ultrassom pode ser realizado entre 10 e 13 semanas para avaliação de translucência nucal, como rastreamento para doenças cromossômicas. O MS preconiza a realização de, no mínimo, duas ultrassonografias, dependendo da suspeita do profissional de saúde (BRASIL, 2012; PASTORE, 2010).

Nas populações consideradas melhor desenvolvidas, muitos dos fatores de risco foram controlados pela evolução dos processos social, educacional e econômico, tais como a diminuição de hábitos como tabagismo, uso de drogas ilícitas e o alcoolismo, que proporcionam efeitos nocivos para a gestação. No entanto, outros fatores como desnutrição materna, falta de acompanhamento pré-natal, baixo nível de escolaridade, prática de automedicação desencadeiam maior vulnerabilidade para a ocorrência de alterações no feto e no RN (REIS, 2016).

O SIAT (Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos) foi implantado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em agosto de 1990, vinculado ao Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Atualmente, o SIAT está incorporado ao “European Network of Teratogenic Information Services” (ENTIS), que congrega entidades congêneres em todo o continente europeu e funciona como um Programa de Extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). O SIAT é um serviço gratuito que fornece informação sobre riscos reprodutivos relacionados à exposição de mulheres grávidas a agentes químicos, físicos e biológicos. Desta forma, auxilia a população em geral, especialmente gestantes, médicos e demais profissionais da saúde com dúvidas a respeito de riscos reprodutivos ou durante a lactação (SCHÜLER-FACCINI et al., 2016).

### **3.1.1 Exposição materna ao álcool**

O álcool etílico é um teratôgeno considerado uma das causas não-genéticas mais frequentes de deficiência intelectual, assim como uma das principais causas de anomalias congênitas evitáveis. Cerca de 1 a 2% das gestantes admitem que ingerem álcool em grandes

quantidades. As gestantes que têm hábitos de uso abusivo do álcool nas primeiras semanas de gestação podem ter abortamento espontâneo, sendo que o consumo entre a terceira e a oitava semana de gravidez pode aumentar o risco de malformações do feto. (CUNNINGHAM et al., 2016).

O uso de álcool pode ocasionar a Síndrome Fetal Alcoólica (SAF) a qual é caracterizada por restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), ao nascimento o RN é classificado como pequeno para idade gestacional (PIG), microcefalia, fissura palpebral diminuída, lábios superiores menores ou finos, filtro nasal liso e síndrome de abstinência (podem ocorrer alterações dos reflexos neonatais). No entanto, o diagnóstico é mais comum na primeira infância, quando as dismorfias faciais e as alterações do DNPM são mais evidentes. A dificuldade de diagnóstico existe pela clínica sutil na maioria das vezes e por falta de treinamento dos profissionais, sendo que o geneticista não está facilmente disponível no atendimento do RN (CUNNINGHAM et al., 2016; MAZZU-NASCIMENTO et al. 2016; VELOSO; MONTEIRO, 2013).

### **3.1.2 Uso de tabaco e drogas ilícitas na gestação**

O tabaco não é considerado um teratogêno significativo, porém, em sua mistura, existem diversas substâncias que são consideradas tóxicas e com efeitos vasoativos. Contudo, a consequência mais relatada é a causa efeito do tabagismo com RCIU, PIG, baixo peso ao nascer (ADIBI et al., 2016; BRASIL, 2014).

Os efeitos do uso de drogas ilícitas na gestação incluem baixo peso ao nascer, RCIU, podendo ocasionar parto prematuro ou aborto espontâneo (MAZZU-NASCIMENTO et al., 2016). É difícil avaliar as consequências atribuíveis às drogas ilícitas devido aos fatores como saúde materna precária, desnutrição, doenças infecciosas e abuso simultâneo de várias drogas. Além disso, muitas substâncias ilegais contêm contaminantes como chumbo, cianeto, herbicidas e pesticidas que podem ser teratogênicas (CUNNINGHAM et al., 2016; ASKIN, 2011).

A cocaína é um estimulante do SNC e, devido a isso, suas principais consequências resultam de efeitos vasoconstritores e hipertensivos. A droga pode causar complicações maternas graves, inclusive hemorragia vascular cerebral, isquemia/infarto do miocárdio e descolamento prematuro da placenta. As gestantes dependentes de heroína têm riscos mais altos de nascimento prematuro, aborto, além dos efeitos da abstinência repetida aos narcóticos

no feto e na placenta (CUNNINGHAM et al., 2016). O aumento do consumo de drogas, principalmente cocaína, crack e a merla, atingem mulheres em idade fértil, gerando diversos desafios para manter a saúde materno-infantil (BRASIL, 2012; KASSADA et al., 2013).

### 3.2 DESENVOLVIMENTO FETAL

O desenvolvimento do feto pode ser influenciado por diversos motivos, tais como agentes infecciosos, nutrição materna inadequada, exposição ao tabaco, álcool, drogas ilícitas, medicamentos e doenças maternas. Estes fatores podem causar, entre outros, restrição de crescimento intrauterino (RCIU). O grau de comprometimento do feto pode diferir conforme os fatores que tiveram influência sobre o mesmo e em qual semana da gestação houve essa interferência (CUNNINGHAM et al., 2016).

A ultrassonografia é imprescindível para avaliar o desenvolvimento fetal, a biometria (crescimento), detecta anomalias (morfologia), mostra o perfil biofísico, indica volume do líquido amniótico e determina a idade gestacional. As alterações detectáveis são: RCIU, alterações do SNC, o que pode evidenciar uma possível infecção materna, e deste modo, pode ser realizado o tratamento da gestante. A microcefalia pode ser identificada ainda no pré-natal por US do feto, a probabilidade de um melhor diagnóstico é quando o US é realizado no final do segundo trimestre ou no terceiro trimestre da gravidez (PASTORE, 2010; KLIEGMAN et al., 2009).

O sistema neurológico do feto desenvolve-se desde o início da gestação com a formação do tubo neural, responsável pelo SNC, e da crista neural, responsável pelo sistema nervoso periférico. Durante a 5ª semana de gestação, pode-se observar a presença das três principais subdivisões neurais que são prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo e, após, os cornos da medula espinhal, juntamente com os nervos motores e sensitivos periféricos. A mielinização tem seu início na metade da gestação, seguindo até os dois anos de vida, podendo ser observada e acompanhada a sua evolução através do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) (MOORE; PERSAUD 2013).

### 3.3 RECÉM-NASCIDO

O período neonatal compreende do nascimento até 28º dia de vida. Ao nascimento, o recém-nascido pré-termo (RNPT) pode ser classificado de acordo com a idade gestacional

(IG). Considera-se pré-termo tardio o RN com idade gestacional entre 34 e 36,6 semanas. Pré-termo moderado, o RN entre 30 e 34 semanas e pré-termo extremo é o RN com idade gestacional inferior a 30 semanas. A imaturidade implica na capacidade funcional dos sistemas orgânicos do RN se adaptar à vida extrauterina, portanto, quanto menor a idade gestacional, maior a probabilidade de desenvolver complicações (BRASIL, 2014; KINSMANN; JOHNTON, 2009; SOUZA, 2010). A OMS define como prematuros os RN que nascem com idade gestacional entre 20 semanas e 36 semanas incompletas. Entretanto, a Academia Americana de Pediatria preconiza o limite de prematuridade o RN com menos de 38 semanas, pois há um risco aumentado de morbidade descrito entre 37 e 38 semanas (BRASIL, 2014).

A prematuridade está frequentemente associada ao baixo peso. Segundo classificação da OMS, definido como: RN de baixo peso com peso igual ou inferior a 2.500 g, sendo subdividido em RN de muito baixo peso (peso de nascimento inferior a 1.500 g) e RN de extremo baixo peso (peso de nascimento inferior a 1.000 g). Uma vez que o peso de nascimento e a prematuridade são um forte fator preditivo do aumento da mortalidade e morbidade perinatal (PINHEIRO; MARTINEZ; FONTAINE, 2014). Os RN com microcefalia também podem estar associados ao baixo peso. Em estudos americanos, 45 a 60% dos RN apresentavam baixo peso ao nascimento (GRAHAM et al., 2017; CRAGAN et al., 2016).

A determinação da IG correta é imprescindível para auxiliar a avaliação de crescimento e desenvolvimento do feto. Por isso, a IG pode ser verificada com confiança antes das 12ª semanas. Isso é possível, pois a indicação da primeira ultrassonografia (US) é entre a 11ª e a 13ª semana de gestação. Após o nascimento, para RN maior que 30 semanas, a IG pode ser identificada pelo método Capurro, o qual consiste de exame físico no RN (BRASIL, 2014; KINSMANN; JOHNTON, 2009). Para RN menores que 30 semanas, a IG é realizada pela escala de Ballard, em que são observadas características da maturidade neuromuscular (KINSMANN; JOHNTON, 2009; TAMEZ; SILVA, 2010).

Os prejuízos neurológicos no RNPT acontecem devido ao distúrbio de mielinização adequada dos nervos, que ocorrem inicialmente no segundo trimestre da gestação e persistem até o nascimento. Quanto mais próximo do termo menor será o distúrbio. A hemorragia intracraniana e a hemorragia intraventricular (com possível hidrocefalia) são complicações comuns em RNPT (JONHSON, 2012). Quanto maior a imaturidade do RNPT maior a probabilidade de déficit intelectual e neurológico. Estima-se que cerca de 50% dos RN com

500g a 750 g apresentam alguma incapacidade importante do desenvolvimento neurológico, dentre estes, pode-se destacar cegueira, surdez, atraso mental ou paralisia cerebral (KINSMANN; JONHTON, 2009).

A avaliação do desenvolvimento neurológico do RN é realizada através dos reflexos primitivos, ou seja, a resposta motora involuntária a estímulos específicos. Estes reflexos são mediados por mecanismos neuromusculares desde o período fetal. O desaparecimento desses reflexos ocorre pela maturação do sistema neuromuscular nos primeiros seis meses de vida. Os principais reflexos primitivos avaliados no exame do RN a termo são: sucção, voracidade ao sugar, preensão palmar e plantar, reflexo de marcha, fuga à asfixia, reflexo de Moro e Babinski (BRASIL, 2014).

### **3.3.1 Medidas antropométricas e idade gestacional**

As medidas antropométricas peso, estatura e PC são indispensáveis para avaliar as condições de nascimento. Estas medidas devem ser registradas nas curvas de crescimentos para RN a termos na Caderneta da Criança a qual é distribuída gratuitamente pelo MS no Brasil. As curvas são recomendadas pela OMS e levam em consideração IG e sexo da criança, considerando percentis ou escores Z. Aos RNPT, devem ser utilizadas curvas específicas como a *FENTON* ou *INTERGROWTH*. Assim é possível acompanhar estes parâmetros nos primeiros anos de vida, pois, através da sua evolução, podem-se detectar possíveis alterações do crescimento do SNC pela medição do PC e a avaliação nutricional do peso e da estatura (BRASIL, 2015).

A OMS recomenda considerar como PIG os RN que tenham peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional. O PIG é utilizado como um indicador do RCIU, contudo não é possível determinar a partir de uma avaliação do tamanho fetal e idade gestacional se uma criança PIG sofreu ou não RCIU (ZAMBONATO et al., 2004; RENZ et al., 2015; BRASIL, 2002). O peso considerado ideal é normalmente apontado pelo estudo ultrassonográfico antropométrico do feto no segundo trimestre de gestação, se comparado com a antropometria obtida no nascimento, será possível avaliar se houve algum RCIU, sendo que o RN acometido poderá ou não ser considerado PIG (KLIEGMAN et al., 2009).

O PIG pode ser classificado como simétrico ou assimétrico. O PIG simétrico é aquele em que o agente atua na fase inicial da gravidez, causando prejuízo ao processo de crescimento por hiperplasias, originando assim um feto e RN com reduções proporcionais de

peso, comprimento e PC. Os agentes que podem causar a restrição de crescimento são as infecções congênitas, as cromossomopatias, exposição ao álcool, radiação, drogas ilícitas, alguns medicamentos, cigarro, prematuridade (STOLL, 2009).

O PIG assimétrico é quando o crescimento de peso, estatura e PC são desproporcionalmente afetados, geralmente de início tardio. Ocorre normalmente devido à insuficiência das funções placentárias. Além disso, a restrição pode estar relacionada à nutrição materna inadequada, exacerbação tardia de doença vascular materna como pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica (NETO; CÓRDOBA; PERAÇOLI, 2011; STOLL, 2009).

Entre os fatores de risco associados à RCIU, destacam-se mães com idades inferiores a 20 anos e superiores a 35 anos e em primíparas ou grandes múltiparas, assim como em gestações múltiplas. Além disso, está associado à frequência de PIG, à baixa renda e ao baixo grau de instrução da mãe, além dos hábitos de fumar, de ingerir álcool e de consumir drogas. Justifica-se, também, o RCIU na presença de doenças maternas como hipertensão, infecções congênitas e anomalias congênitas (RENZ et al., 2015; ZAMBONATO et al., 2004).

### **3.3.2 Microcefalia**

A microcefalia é um sinal clínico e pode ter diagnóstico heterogêneo com etiologia tanto genética como ambiental. A causa da microcefalia provém de hereditariedade ou de agentes que atingiram o feto durante a gestação. Dentre as etiologias causadoras de microcefalia nos RN estão as infecções intra-útero por Toxoplasmose, CMV, Rubéola, sífilis Herpes simples; a exposição do feto ao álcool e à irradiação (ASHWAL et al., 2009; BRASIL, 2016).

Outras causas da microcefalia estão relacionadas às condições genéticas (isolada ou sindrômica) (ASHWAL et al., 2009; BRASIL, 2016). No entanto, a causa da microcefalia pode não ser identificada, estudos descrevem causa desconhecida da microcefalia em 40 e 70% dos casos (CRAGAN et al., 2016; VON DER HAGEN et al., 2014).

Em outubro de 2015, após diversas notificações de microcefalia no estado de Pernambuco, iniciou-se uma investigação da etiologia responsável pela epidemia de microcefalia. Após identificar o ZIKV no tecido de RN com microcefalia que evoluiu para óbito, o MS, então, reconheceu a relação entre o aumento dos casos de microcefalia congênita no Brasil com a infecção pelo ZIKV durante a gestação (BRASIL, 2016).

Devido às alterações que podem ocorrer durante o trabalho de parto, tais como edema, cefalohematoma, bossa e suturas cavalgadas (superpostas), podem ocorrer que o PC esteja transitoriamente abaixo ou acima do parâmetro de corte. Por este motivo, a medição do PC deve ser realizada após 24h de vida e antes de completar 7 dias de vida (BRASIL, 2015). Após medida do PC, deve-se verificar as curvas recomendadas pela OMS, considerando percentis ou escores Z, corrigidas por sexo e IG da criança (BRASIL, 2014). Estudo de Villar et al. disponibilizou a tabela intergrowth para todos os RN, corrigido por sexo e IG da criança. Esta medida foi padronizada após estudo que verificou a média destes parâmetros em vários países e populações, além disso, a curva apresenta os desvios-padrões que estas populações podem apresentar (VILLAR et al, 2014).

A maioria das diretrizes atuais define microcefalia como uma circunferência occipitofrontal ou PC inferior a 2 desvios padrão [DP] em relação à média da população, e a microcefalia grave quando PC for inferior a 3 DP (ASHWAL et al., 2009; VILLAR et al., 2014). As medidas de PC são relevantes, pois refletem indiretamente o tamanho do cérebro e podem predizer anomalias em seu desenvolvimento (ASHWAL et al., 2009).

Várias considerações devem ser realizadas quando se discute a identificação de casos de microcefalia. Em primeiro lugar, o PC é um sinal clínico e não um diagnóstico em si, e técnicas de medição adequadas são necessárias. Em segundo lugar, o ponto de corte e as curvas usadas como critério para definição de microcefalia podem ter um impacto significativo sobre o número de casos (VILLAR et al., 2014; VICTORA et al., 2016). Cabe ressaltar que, conforme já descrito na literatura, seguindo-se a distribuição normal do PC na curva, em torno de 2,3% das crianças poderiam ser classificadas como tendo microcefalia (ASHWAL et al., 2009).

As crianças com alguma alteração identificada no nascimento, tais como a microcefalia e/ou alterações do SNC, podem apresentar limitações e atrasos na evolução do progresso neurológico. Por isso, o desenvolvimento neurológico do RN pode ser avaliado pela presença dos reflexos primitivos nos primeiros dias de vida e pela avaliação nos primeiros anos de vida dos marcos de desenvolvimento, os quais vão avançando conforme ocorre a maturidade do desenvolvimento neurológico (FEIGELMAN, 2009).

No início da vida, características fundamentais que devem ser verificadas são as habilidades motoras. No RN, observa-se a presença de reflexos primitivos. Em torno dos 4 aos 8 meses observa-se as habilidades de: sustentar a cabeça, pegar objetos, levar objetos à boca, além das habilidades de linguagem expressiva e receptiva (balbuciar, olhar em direção



aos sons, reconhecer seu nome) e habilidades cognitivas e sociais (emitir sorriso social, reconhecer pessoas familiares, olhar objetos em movimento, reagir a interações e expressões dos cuidadores) (MLAKAR et al., 2016).

Os danos causados no período fetal são irreversíveis, mas a identificação precoce da causa da microcefalia é importante para que as complicações possam ser evitadas ou tratadas precocemente, como as convulsões. Por isso, é necessário um acompanhamento com equipes multidisciplinares. Os programas de estimulação podem auxiliar no desenvolvimento destas crianças. Além disso, prestar apoio aos pais e à família é extremamente importante para o desenvolvimento dessa criança (BRASIL, 2016).

Deve ser realizada a distinção entre microcefalia primária, na qual o PC anormal é observado no nascimento, e microcefalia secundária, que se desenvolve no período pós-natal. A microcefalia pós-natal ou secundária ocorre principalmente por infecções como meningites, encefalites, encefalopatia congênita pelo HIV (KINSMANN; JOHNSTON, 2009; ASHWAL et al., 2009).

### 3.3.2.1 Prevalência de microcefalia ao nascimento

A prevalência de microcefalia grave é estimada em torno de 1 a 2 casos por 10.000 nascidos vivos (EUROCAT, 2016). Em Nova Iorque, foi realizado um estudo retrospectivo para verificar a prevalência de microcefalia grave antes da possibilidade do ZIKV ter circulação no estado, e identificou-se a prevalência de microcefalia grave de 4,2 para 10.000 nascidos vivos (GRAHAM et al., 2017).

No Brasil, mais de 5.000 casos suspeitos de microcefalia foram notificados ao Ministério da Saúde desde setembro de 2015 através de protocolos especiais de notificação, levando a uma prevalência estimada de cerca de 10 casos por 10.000 nascidos vivos em dezembro de 2015 (OLIVEIRA et al., 2016).

Estudo comparando a prevalência de microcefalia de 2000 a 2015 no Brasil com os dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) identificou que de 2000 a 2014 foram registrados somente 164 casos, enquanto em 2015 foram notificados 1.608 casos, equivalente a 5,4 casos por 10.000 nascidos vivos (MARINHO et al., 2016). No entanto, foram notificados 10.232 casos com microcefalia e alterações do SNC de 01/12/2015 a 31/12/2016 equivalente a 52 semanas epidemiológicas no Brasil. Considerando que, no Brasil, nascem, por ano, 2.979.259, a prevalência de RN notificados com microcefalia é de 34

para 10.000 nascidos vivos. Comparando os dados na região Nordeste do Brasil, a prevalência estimada foi de 80 casos para 10.000 nascidos vivos, sendo que na região Sul do Brasil foi de 5,6 para 10.000 nascidos vivos (BRASIL 2017b).

### 3.4 INFECÇÕES CONGÊNITAS

As infecções congênitas são causas de morbimortalidade neonatal. Quase 2% dos fetos são infectados durante a gestação e mais de 10% apresentam alguma infecção no primeiro mês de vida. A causa efeito entre infecções maternas e anomalias congênitas é muito reconhecida, principalmente quando ocorre durante as primeiras 12 semanas de gestação. A maioria dessas infecções está associada com danos cerebrais, tais como microcefalia, calcificações cerebrais, ventriculomegalia, alterações de migração cortical, alterações de substância branca e hipoplasia cerebelar, além de alterações no DNPM ao longo da primeira infância (SILASI et al., 2015; RAMOS; BHERING, 2014; STOLL, 2009).

No entanto, as principais infecções congênitas que causam microcefalia e ou alterações no SNC descritas na literatura são: ZIKV, toxoplasmose, sífilis, rubéola, CMV, herpes. A avaliação destas doenças era conhecida com a sigla T.O.R.C.H.S (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis) e depois da associação do ZIKV como uma infecção congênita passou a Z.T.O.R.C.H.S (BRASIL et al., 2016).

A infecção congênita por HIV não é fator causal de microcefalia congênita pela literatura, no entanto, está associada, geralmente, a outros TORCHS e uso de drogas, álcool e cigarro. A infecção congênita por HIV está descrita como causa de microcefalia pós-natal (ASHWAL et al., 2009). Estudo realizado em Minas Gerais com 704 gestantes com HIV identificou que 9,9% (n=70) apresentaram alguma sorologia positiva para TORCHS. Das infecções, foram identificadas 1,5% para a toxoplasmose, 1,3% para rubéola, 1,3% para CMV e 3,8% para sífilis (MAIA et al., 2015).

Estudo em Belém do Pará analisou 186 prontuários de RN com alguma infecção perinatal, sendo que a exposição ao HIV estava excluída da amostra. A sífilis congênita foi a infecção mais frequente, 79% (147 casos), seguidos por toxoplasmose e CMV, 31 (16,7%) e 13 (7%) casos respectivamente (PEREIRA et al., 2015).

Na região nordeste do Brasil, foram notificados 6.722 casos de microcefalia e/ou outras alterações do SNC, destes 1.709 casos foram confirmados como infecção congênita, ou seja, 25,4% dos casos de microcefalia têm como agente etiológico infeccioso incluindo ZIKV.

Quando comparada à região sul do Brasil, houve 224 casos notificados e destes, 10,7% eram infecções congênitas (BRASIL, 2017).

### **3.4.1 Síndrome do Zika Vírus**

O ZIKV é um flavivírus transmitido pelos mosquitos *Aedes*, que foi descoberto e isolado em 1947 na floresta Zika, na República de Uganda. Os primeiros surtos significativos de infecção por ZIKV ocorreram em 2007, em que se observaram casos em Gabão, na África, e Ilha do Pacífico. Em 2013, foram registrados casos na Polinésia Francesa. No final de 2014, foram registrados, no nordeste do Brasil, aglomerados de pacientes apresentando os sintomas de infecção pelo vírus. Os primeiros casos na América foram registrados em 2015, mas provavelmente o vírus já era autóctone em 2013 (WHO, 2016; BRASIL 2015; OLIVEIRA-MELO et al., 2016).

A infecção em adultos é, geralmente, assintomática, mas pode apresentar febre, fraqueza, mal-estar e os sintomas específicos de erupções cutâneas, dores nas articulações e conjuntivite. Não há tratamento específico para o ZIKV e a prevenção é realizada pela redução de exposição ao vetor, com uso de roupas e repelentes (WHO, 2016; OLIVEIRA-MELO et al., 2016).

No início de 2015, um surto de ZIKV foi identificado no nordeste do Brasil, uma área onde o vírus da dengue também já estava circulando (CAMPOS et al., 2015; ZANLUCA et al., 2015). A partir de setembro de 2015, relatos do aumento do número de crianças nascidas com microcefalia em áreas afetadas por ZIKV começaram a surgir (SCHULER-FACCINI et al., 2016).

No início de fevereiro de 2016, a OMS declarou a propagação contínua da doença ZIKV na América Latina e no Caribe como de importância internacional em Saúde Pública. A rápida disseminação do ZIKV nas Américas, que compreendem países com baixo nível de imunidade da população, sua possível associação com milhares de casos suspeitos de microcefalia e maiores taxas de síndrome de Guillain-Barré foram os determinantes para a declaração de Emergências de Saúde Pública de Preocupação Internacional (WHO, 2016).

A possibilidade de causa-efeito foi baseada na associação temporal e geográfica do surto de ZIKV seguido pelo aumento do número de crianças com registro de microcefalia ao nascimento e história materna de rash cutâneo/febre principalmente durante o primeiro trimestre gestacional. Além disso, as imagens cerebrais dos RN (ultrassonografia, tomografia

ou ressonância) consistentemente mostraram lesões características de infecções congênitas: calcificações cerebrais e atraso no desenvolvimento cerebral (SCHÜLER-FACCINI et al., 2016; OLIVEIRA-MELO et al., 2016; JOUVANNIC et al., 2016).

A incidência dos casos de infecção na população geral por ZIKV possui taxas maiores em estados da região Nordeste do Brasil, como no estado da Bahia (340 casos para cada 100.000 habitantes em 2016). No estado do RS, o vírus somente se tornou autóctone em abril de 2016, o que coincidiu com o início do inverno, chegando a uma incidência máxima de apenas 1,7 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2017a).

Uma das principais dificuldades é o estabelecimento do diagnóstico da infecção pré-natal. O teste diagnóstico é indicado no Brasil para todos os indivíduos com sintomas compatíveis, para mulheres que desejam engravidar e para as gestantes na primeira visita ao pré-natal. Os RN que devem coletar os exames são: RN de mães que tiveram diagnóstico positivo ou quadro clínico específico na gestação; RN com microcefalia e alterações do SNC (ZANLUCA et al., 2015; SCHÜLER-FACCINI et al., 2016).

A transmissão do ZIKV ocorre principalmente por mosquitos infectados, embora também tenha sido documentada através de contato sexual, transfusão de sangue, exposição de laboratório, transmissão intra-uterina e intraparto. O Ácido Ribonucleico (RNA) de ZIKV foi detectado no sêmen, na urina, na saliva, no líquido cefalorraquidiano, nas secreções vaginais ou cervicais. Por isso, para prevenção, o controle do mosquito é o método mais importante, além disso, a OMS orienta o uso de preservativo pois é uma medida de prevenção de fácil acesso à população (OUSSAYEF, 2017).

#### 3.4.1.1 Recém-nascido: diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas

O ZIKV não tem tratamento específico, no entanto, devem ser realizadas medidas de prevenção como uso de repelentes pelas gestantes. As medidas do controle do vetor, tais como, a eliminação de criadouros do mosquito e uso de telas e repelentes auxiliariam a diminuir as infecções. Além disso, as mulheres em idade fértil devem reconsiderar a gestação, caso a ZIKV seja endêmico (BRASIL, 2015a).

A US obstétrica pode auxiliar no diagnóstico, pois pode detectar alterações sugestivas de infecção por ZIKV, principalmente do desenvolvimento cerebral, como microcefalia e calcificações. Além disso, as informações maternas sobre sinais e sintomas de rash e dor articular durante a gestação são importantes para avaliação (OLIVEIRA et al., 2016).

No início de 2016, já estava comprovada a associação da microcefalia com o ZIKV (SCHULER-FACCINI et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016). Estudo de Schuler-Faccini et al realizou a descrição de 35 crianças com ZIKV no Brasil e a avaliação destas crianças foi realizada por uma força-tarefa de médicos brasileiros. O grupo observou algumas características comuns de infecções congênitas, como a microcefalia, no entanto, alguns achados dismorfológicos eram específicos e poderiam definir o fenótipo da embriopatia por ZIKV. As principais características, além de microcefalia grave, foram um padrão de calcificações disseminadas no cérebro, anormalidade de migração de células como lisencefalia, pele excessiva no couro cabeludo. As características devido à imobilidade no período fetal foram contratura distal das mãos, dedos e pés, e contraturas congênitas como a artrogripose (SCHÜLER-FACCINI et al., 2016). No entanto, alguns casos apresentaram microcefalia mais branda ou mesmo circunferência cefálica normal, destacando-se que as alterações podem ocorrer nos primeiros anos de vida (DEL-CAMPO et al., 2017).

O diagnóstico é realizado por reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) no sangue dentro de duas semanas do início da sintomatologia ou desde a exposição. Além disso, como a viremia decresce e desaparece com o tempo, um teste negativo resultante de coleta além de 5 ou 7 dias após início dos sintomas pode ser falso negativo. Os testes sorológicos baseados em anticorpos IgM seriam mais viáveis. No entanto, os resultados falsos positivos podem ser obtidos em indivíduos expostos a outras flavoviroses ou mesmo em indivíduos vacinados contra a febre amarela por causa das reações cruzadas (ZANLUCA et al., 2015; SCHÜLER-FACCINI et al., 2016).

Devido à falta de disponibilidade e sensibilidade dos testes diagnósticos, devem ser consideradas, para diagnóstico, as características clínicas do RN, história ou confirmação de infecção por ZIKV, alterações cerebrais identificadas em achados de US obstétricos e alterações de neuroimagem do RN (SCHÜLER-FACCINI et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016). O exame de neuroimagem é fundamental para avaliação dos casos. Em estudo realizado por Del Campo e colaboradores, todos os 83 RN tinham exame de imagem compatível e apenas 12 foram confirmados por IgM no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) (DEL-CAMPO et al., 2017)

As imagens cerebrais dos RN (ultrassonografia, tomografia ou ressonância) consistentemente mostraram lesões características de infecções congênitas: calcificações cerebrais e atraso desenvolvimento cerebral (OLIVEIRA-MELLO et al., 2016; JOUVANNIC et al., 2016). No entanto, a microcefalia no ZIKV está associada, geralmente, ao PC menor

que 3 DP, aparentemente o face do RN parece ser maior devido a desproporção crânio-facial (MOORE et al., 2017; VICTORIA et al., 2016; DEL CAMPO et al., 2017).

Embora alguns sintomas do ZIKV sejam vistos em outras infecções congênitas, tais como, alterações cognitivas, sensoriais e motoras, o ZIKV tem cinco características que raramente são vistas em outras infecções: microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado; camada cerebral fina com calcificações subcorticais; cicatriz macular e retinal pigmentar focal; contraturas congênitas; hipertonia precoce marcada com sintomas de envolvimento extrapiramidal (MOORE et al., 2017). Há calcificações cerebrais disseminadas do cérebro e atraso no desenvolvimento cerebral, principalmente nas áreas periventricular, parênquima, talâmica e nos gânglios basais. Também está associada com evidência de anormalidades de migração de células (ex.: lisencefalia e paquigiria). Além disso, pode ocorrer o alargamento ventricular secundário à atrofia cortical e subcortical (SCHÜLER-FACCINI et al., 2016).

No estudo de Schüller-Faccini e colaboradores, há descrição de pele excessiva do couro cabeludo em 11 casos (31%). Isso sugere uma lesão intrauterina aguda do cérebro, indicando atraso do crescimento cerebral, com a continuidade do desenvolvimento da pele do couro cabeludo. A artrogripose (contraturas congênitas) indica o envolvimento do sistema nervoso periférico ou central no RN com ZIKV, sendo que 4 crianças (11%) apresentaram este achado (SCHÜLER-FACCINI et al., 2016)

As alterações mais comumente associadas à microcefalia estão relacionadas ao déficit intelectual e outras condições que incluem a epilepsia, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento de linguagem e/ou motor, estrabismo, desordens oftalmológicas, cardíacas, renais, do trato urinário (WHO, 2016; OLIVEIRA-MELO et al., 2016). Por isso, a necessidade de seguimento das crianças afetadas que foram notificadas, mas também deve-se ter preocupação com crianças não notificadas que poderiam ter PC normal ao nascimento (DEL CAMPO et al., 2017). Corroborando com isso, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomendou, em 2016, a notificação compulsória de crianças com alterações encontradas e avaliação do PC e dos marcos de desenvolvimento durante o primeiro ano de vida e avaliação auditiva aos seis meses de vida (WHO, 2016; BRASIL, 2016).

#### 3.4.2 Toxoplasmose Congênita

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo *Toxoplasma gondii* e o gato é o principal hospedeiro definitivo. A infecção humana ocorre pela ingestão da carne, vegetais e água contaminada, não sendo transmitida de pessoa para pessoa, exceto nas infecções intrauterinas. Após a primeira infecção, o organismo apresenta soroproteção (imunoglobulina G positiva) (BRASIL, 2010).

A toxoplasmose adquire grande importância quando afeta a gestante, tendo em vista o alto risco de comprometimento fetal. A incidência de toxoplasmose gestacional identificada no RS foi de 4,8 para 1.000 gestantes (MARTINS-COSTA et al., 2017). O MS orienta as gestantes soronegativas para prevenções primárias para toxoplasmose: cuidados de higiene com alimentos, não ingerir ou manipular carne crua, evitar contato com o solo sem luvas e, principalmente, lavar bem as mãos (BRASIL, 2012; BRASIL, 2010).

O diagnóstico de toxoplasmose na gestante é, geralmente, realizado através de sorologias dos anticorpos da classe imunoglobulina G, que verifica a soroproteção, e imunoglobulina M, que determina a presença da doença. As dosagens devem ser realizadas na pré-concepção e repetidas no pré-natal. Caso a gestante for soronegativa, deverá ser feita a coleta novamente no segundo e terceiro trimestres (BRASIL, 2012; FRASER, 2014).

A repetição do exame nas gestantes suscetíveis é necessária para identificar a soroconversão e prevenir ou diminuir a transmissão da toxoplasmose ao feto. Os resultados de exames e o acompanhamento da gestação deverão ser anotados na caderneta da gestante a cada consulta, sendo importante para verificar a idade gestacional de uma possível infecção aguda (MARTINS-COSTA et al., 2017; BRASIL, 2012).

A detecção do IgM pode acarretar um falso negativo, pela ausência de técnica de laboratório com alta sensibilidade e especificidade. Sendo assim, pede-se o teste de avidéz do IgG, pois quando baixa, significa infecção recente, e se for alta, a infecção foi adquirida em um tempo maior do que quatro meses. Assim, é possível verificar se a infecção ocorreu antes ou durante a gestação (REMINGTON et al., 2006).

No Brasil os testes utilizados para o diagnóstico, geralmente, são por imunoenensaio por quimioluminescência ou imunofluorescência indireta. Os testes por *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA) e reação em cadeia da polimerase (PCR) no sangue estão disponíveis em alguns locais no Brasil, mas, devido ao custo e falta de equipe treinada, não estão disponíveis para a população em geral (REMINGTON et al., 2006; MARTINS-COSTA et al., 2017).

Em estudos realizados em diferentes regiões do Brasil, identificou-se soroproteção para toxoplasmose de 77,9%, 91,6%, 77,67%, na região Nordeste, no Estado do Mato Grosso do Sul e no Estado do Paraná, respectivamente (CAMARA; SILVA; CASTRO, 2015; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; PAVAN et al., 2016).

#### 3.4.2.1 Transmissão fetal

Em gestante com infecção aguda confirmada, deverá ser realizada a pesquisa da presença de *Toxoplasma gondii* no líquido amniótico, obtida através do exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real realizado a partir da 18ª semana de gestação, para a confirmação da doença no feto, através da amniocentese. No entanto, deve ser levado em consideração o risco da punção (BRASIL, 2012; MCLEOD, 2013).

No tratamento da gestante, a espiramicina pode ser utilizada durante toda a gestação, pois não atravessa a barreira placentária. No entanto, atua apenas impedindo ou retardando a passagem do *Toxoplasma gondii* para o feto, diminuindo, assim, sua agressão. A pirimetamina e a sulfadiazina atuam como antiparasitárias e a duração do tratamento é de 4 a 6 semanas. No entanto, a pirimetamina possui ação teratogênica ao feto e isso deve ser avaliado quando utilizada no primeiro trimestre. O ácido fólico é utilizado para a prevenção de aplasia medular causada pela pirimetamina. A sulfadiazina deve ser avaliada quando utilizada no terceiro trimestre pelo risco de desenvolver aumento de bilirrubina neonatal (MARTINS-COSTA et al., 2017; BRASIL, 2012). Os danos causados no período fetal são irreversíveis, por isso deve-se avaliar o risco/benefício do tratamento tríplice no primeiro e último mês da gestação. A principal indicação de tratamento tríplice é quando o PCR no líquido amniótico for positivo (MARTINS-COSTA et al., 2017; BRASIL, 2012).

A transmissão da toxoplasmose depende de três fatores: idade gestacional no momento da infecção, parasitemia materna e tratamento (PINARD; LESLIE; IRVINE, 2003; REMINGTON et al., 2006). A infecção fetal é mais comum durante o terceiro trimestre, no entanto, se ocorrer no primeiro e segundo trimestres, os danos são mais graves ao feto devido ao período de formação embrionária. No primeiro trimestre, a placenta apresenta pouca permeabilidade e a taxa de transmissão é baixa em torno de 6%, já, no terceiro trimestre, essa taxa aumenta para 80% devido a irrigação placentária (PINARD; LESLIE; IRVINE, 2003; REMINGTON et al., 2006). Estudo realizado para verificar a incidência de TC conforme



idade gestacional observou que em 62,8% a 71% da transmissão ocorreu no terceiro trimestre (THIÉBAUT et al., 2007; WALLON et al., 2010).

#### 3.4.2.2 Recém-nascido: diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas

O exame ecográfico é indispensável e deve ser realizado mensalmente, não sendo utilizado apenas para diagnóstico, mas para acompanhar as possíveis alterações no feto e ajudar a definir mudanças no tratamento. As complicações visíveis na ecografia são: hidrocefalia, calcificações cerebrais, ascite fetal e alterações hepáticas (REMINGTON et al., 2006; MARTINS-COSTA et al., 2017).

O RN pode ter diagnóstico confirmado ou presumidamente exposto conforme os seguintes resultados: diagnóstico confirmado quando PCR no líquido amniótico no período fetal for positivo ou quando IgM do RN for positivo ou presumidamente exposto quando o RN não tem os critérios de diagnóstico confirmado, no entanto, a mãe teve infecção aguda durante a gestação (MARTINS-COSTA et al., 2017; PEREIRA, 2010).

Os RN com diagnóstico confirmado ou presumido devem ser submetidos à avaliação clínica e neurológica, exame oftalmológico, exames de imagem cerebral, provas de função hepática e exame hematológico para verificar possíveis alterações. As crianças presumidamente expostas, mesmo quando assintomáticas, devem ser acompanhadas no primeiro ano de vida (BRASIL, 2010; REMINGTON et al., 2006).

O tratamento é iniciado para os RN com diagnóstico confirmado e os que apresentam sinais clínicos da doença, para os RN presumidamente expostos são levados em consideração os resultados durante a gestação e o risco de transmissão ao feto. Quanto mais cedo for iniciado o tratamento, menor serão as sequelas. Por isso, a recomendação é iniciá-lo no primeiro mês de vida e continuá-lo durante o primeiro ano, sem interrupções. A aderência ao tratamento melhora o prognóstico e reduz as sequelas. O tratamento é realizado com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico (RAMOS; BHERING, 2014).

Aproximadamente 25 a 50% dos RN com toxoplasmose sintomáticos ao nascimento são prematuros e podem apresentar restrição no crescimento intra-uterino e variação na regulação térmica. Entre as manifestações sistêmicas incluem-se linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, miocardite, pneumonite, síndrome nefrótica, vômitos, diarreia e problemas para alimentação (MCLEOD, 2013). No entanto, a principal apresentação clínica

da toxoplasmose congênita é a tríade de hidrocefalia, coriorretinite e calcificações intracranianas (MIURA; MIURA, 2007; BISCHOFF et al., 2016).

Em estudo realizado em um hospital do sul do Brasil, os principais achados clínicos em RN com toxoplasmose congênita foram: coriorretinite 65,7%, calcificações intracranianas 48,6%, líquido cefalorraquidiano alterado 28,5%, eletroencefalograma alterado 25,7%, PIG 25,7%, microcefalia 22,9%, perda auditiva 20%, hepatomegalia 11,4%, esplenomegalia 1,4%, icterícia 8,6% e catarata 8,6% (BISCHOFF et al., 2016).

Em estudo realizado em MG com 21 crianças com diagnóstico de toxoplasmose confirmado, 20 tiveram lesões oftalmológicas ao longo do primeiro ano de vida, sendo que 12 estavam assintomáticas ao nascimento. O estrabismo foi identificado em 70% e todas as crianças apresentavam retinocoroidite sendo 65% bilateral. A lesão ocular geralmente é progressiva no primeiro ano de vida (SOARES et al., 2011).

A criança com toxoplasmose congênita deverá ser avaliada por seu pediatra semanal, mensal ou bimestralmente, conforme sua evolução, para avaliar seu desenvolvimento e os efeitos colaterais do tratamento. Deverão ser realizados hemograma, contagem de plaquetas e exame qualitativo de urina, conforme rotina médica para avaliar os efeitos relacionados ao tratamento. Durante o primeiro ano de vida, a avaliação oftalmológica deverá ser realizada trimestralmente e, após um ano até o período escolar, semestralmente, e anualmente por toda a vida. A avaliação auditiva deve ser realizada ao nascimento e ao final do primeiro ano de vida (RAMOS; BHERING, 2014).

#### 3.4.2.3 Prevalência de toxoplasmose congênita

A TC tem frequência variada conforme a população. Estudo realizado, no Sul do Brasil descreve uma incidência de 5 para 10.000 nascidos vivos (BISCHOFF et al., 2016). De forma semelhante, Varella et al. (2007), identificou incidência de 0,9 para 1.000 nascimentos. Outro estudo, realizado em São Paulo (SP), identificou uma incidência mais elevada de 9,5 a 10,6 por 1.000 nascimentos (FERNANDES et al., 2009). Em Minas Gerais (MG), encontrou-se 5 para 1.000 nascimentos (SILVA et al., 2006) e em Goiânia 6 para 1.000 nascimentos (RODRIGUES et al., 2006).

### 3.4.3 Infecção congênita por Citomegalovírus

O CMV é um vírus pertencente à família *Herpesviridae*, conhecido como herpes vírus tipo 5, sendo o homem o seu único reservatório. Este vírus tem uma característica peculiar pela capacidade de latência, pois após ocorrer a infecção primária, geralmente assintomática, o vírus não é eliminado do organismo como ocorre nos outros herpes vírus. Sendo assim, permanece de forma latente e, nesta fase, a viremia encontra-se reduzida. Quando ocorre a supressão do sistema imunológico por diversas doenças e também durante a gestação, o vírus pode ser reativado. O modo de transmissão é por via respiratória e por contato com fluidos infectados (urina, saliva, sêmen, secreção cervical) (SILASE et al., 2015; BRASIL, 2010).

A infecção pelo CMV na fase adulta é geralmente assintomática, no entanto, quando ocorre a infecção primária, pode causar febre baixa e outros sintomas inespecíficos, tais como faringite, mialgia, artralgia, cefaleia, fadiga e linfadenopatia, sendo que o período de incubação é de 4 a 12 semanas. A infecção tem prevalência variada, pois a soropositividade em adultos é elevada de 45 a 100% da população, dependendo da região, etnia e fatores socioeconômicos (MARTINS-COSTA et al., 2017).

A preocupação com o CMV é quando a primo-infecção ou recorrências da infecção ocorrem durante a gestação pelos riscos da transmissão vertical ao feto, causando a infecção congênita por CMV. O risco de transmissão quando a gestante tem infecção primária é de 30 a 40%. Se a infecção ocorrer no início da gestação pode estar relacionado ao aborto espontâneo (RAMOS; BHERING, 2014; MARTINS-COSTA et al., 2017). No entanto, estudo realizado com 344 gestantes saudáveis no Japão, 2 (11%) dos 18 casos de infecção congênita por CMV ocorreram através de reinfecção materna, sendo que a imunidade humoral materna não preveniu a infecção (IKUTA et al., 2013).

Um estudo identificou uma taxa de transmissão vertical de 36,7% em um grupo de 150 gestantes com diagnóstico confirmado de CMV. Além disso, encontrou associação estatisticamente significativa entre a presença de CMV na urina materna e infecção do RN (OR 2,03 IC 95% 1,03-3,99). Houve também associação significativa entre a presença de CMV no sangue materno e a infecção do RN (OR 3,14 IC 95% 1,38-7,16). Levando em consideração as amostras que são positivas para CMV na urina materna, o valor médio da carga viral foi significativamente maior nos pacientes que transmitiram ao feto (P = 0,015) (DELFORGE et al., 2017).

### 3.4.3.1 Recém-nascido: diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas

O rastreamento do CMV não é rotina no pré-natal no Brasil devido a alta taxa de soropositividade de 45 a 100%. Entretanto, deve ser realizado em gestantes com suspeita clínica, geralmente realizado por sorologia, sendo que a soroconversão é o padrão ouro. Nos casos em que o único resultado é o IgM positivo, este resultado não é seguro, visto que apenas 10 a 30% terão infecção primária. No entanto, quando há o resultado de IgM positivo e baixa avididade para IgG, a sensibilidade chega a 92% (MARTINS-COSTA et al., 2017).

A maioria das alterações fetais pode ser identificada por US a partir da 20ª semana, mas não definem o diagnóstico. Quando a gestante tem diagnóstico confirmado, deve ser realizado por PCR no líquido amniótico (amniocentese) ou pelo sangue do feto (cordocentese) para confirmar o diagnóstico fetal. A sensibilidade do PCR no líquido amniótico varia de 70-100%. O diagnóstico da infecção congênita deve ser feito antes da terceira semana de vida porque, após esse período, não é possível avaliar se a transmissão ocorreu através da placenta ou por fontes externas como o canal de parto, a saliva ou o leite materno (PASTORE, 2010).

O tratamento durante a gestação é indicação quando a doença materna é grave complicada por imunodepressão, sendo utilizado o antiviral ganciclovir. No entanto, não existe tratamento para redução da transmissão fetal. A prevenção primária nas gestantes soronegativas é difícil, pois o vírus é endêmico e a maioria das pessoas é infectada. No RN, o tratamento é realizado com o ganciclovir, pois há diminuição na carga viral da urina e os pacientes tratados parecem ter estabilização e melhora na perda auditiva (MARTINS-COSTA et al., 2017; PASTORE, 2010).

Para o diagnóstico do RN, podem ser realizados sorologias, Elisa, imunofluorescência indireta e radio imunoensaio, mas não é possível diferenciar a infecção congênita da perinatal (RAMOS; BHERING, 2014). Por isso, o padrão ouro é PCR na urina, pois o vírus pode ficar presente até 12 meses. No entanto, se o diagnóstico for definido após 4 semanas de vida, fica difícil definir se a infecção foi congênita ou pós-natal, uma vez que o vírus é comumente presente nas pessoas adultas que prestam o cuidado ao RN (ROMANELLI et al., 2014; PASTORE, 2010).

Os RN infectados congenitamente por CMV são geralmente assintomáticos, porém cerca de 10% dos RN apresentam sintomas e destes, 20% a 30% são sintomas graves: hidropsia, ascite e alterações cerebrais (ventriculomegalia, microcefalia com ou sem calcificações). A maioria dos achados clínicos pode ser visualizada no US no período fetal,

tais como RCIU, oligodrâmnio, visceromegalia, hidropsia, alterações cerebrais, incluindo a microcefalia. Entre outros sintomas apresentados estão a coriorretinite, oclusão do forame oval com sobrecarga cardíaca (PASTORE, 2010; MARTINS-COSTA et al., 2017).

Entre 5 a 15% das crianças assintomáticas podem apresentar sintomas tardios e desenvolver sequelas progressivas e irreversíveis, dentre elas, comprometimento do sistema nervoso central, complicações de audição e visão, e atraso no DNPM (BOPPANA et al., 2010; RAMOS; BHERING, 2014; MIURA; MIURA, 2007).

O diagnóstico precoce da infecção congênita por CMV e o seguimento clínico são essenciais para a detecção e manejo da doença e prevenção de sequelas. Apesar da importância desta infecção, muitas crianças que estão infectadas congenitamente com CMV permanecem indetectadas porque o diagnóstico não é realizado pelo sistema público de saúde em muitos países, incluindo o Brasil (MARIN et al., 2016).

#### 3.4.3.2 Prevalência de infecção congênita por citomegalovírus

A infecção congênita por CMV tem prevalência entre 0,2% e 2,2% dos nascidos vivos (YAMAMOTO et al., 2011). Incidência anual de infecção por CMV é de 0,7% de todos os RN vivos (MARTINS-COSTA et al., 2017). Estudo em Belém do Pará identificou uma taxa de prevalência de 0,9% (MAIA et al., 2015).

Estudo realizado em 2016 em Ilhéus, no sul da Bahia, coletou amostras de urina e/ou saliva de 2100 RN, o CMV foi detectado em 25 RN resultando em uma taxa de prevalência de infecção congênita por CMV de 1,19% (MARIN et al., 2016).

#### 3.4.4 Sífilis Congênita

A sífilis é causada por uma bactéria gram-negativa, o *Treponema pallidum*. A transmissão ocorre principalmente pela via sexual e vertical. Contudo, também pode ser transmitida por contato com as lesões e por via sanguínea, se estiver na fase inicial da doença. A infecção no adulto apresenta uma fase primária quando as lesões na genitália são indolores, por isso a infecção pode não ser identificada. Depois de algumas semanas ou meses, podem surgir lesões mais aparentes na pele e mucosas, e, em alguns casos, manifestações sistêmicas resultantes da fase secundária. A fase terciária ocorre após as lesões desaparecerem e inicia-se o estágio latente (RAMOS; BHERING, 2014; BRASIL, 2014; CÂMARA, 2014).

A preocupação maior com a infecção é quando ocorre durante a gestação, sendo que a infecção do embrião pode ocorrer em qualquer fase gestacional ou estágio da doença materna. Contudo, há um maior risco de transmissão na fase inicial da sífilis materna, devido a maior quantidade de bactérias na corrente sanguínea da mãe. Assim como quando ocorre a contaminação materna nos últimos meses de gestação, na qual a irrigação da placenta é maior. Por isso, os danos ao feto podem ser graves caso a gestante não realize o diagnóstico e tratamentos rapidamente (ROMANELLI et al., 2014; RAMOS; BHERING, 2014).

A taxa de transmissão vertical em mulheres não tratadas é de 70 a 100% nas fases primária e secundária da doença, reduzindo-se para aproximadamente 30% nas fases tardias da infecção materna. Cerca de 40 % dos conceptos infectados podem evoluir para aborto espontâneo, natimorto e óbito perinatal (ROMANELLI et al., 2014).

A transmissão vertical da sífilis é um dos indicadores da qualidade da assistência pré-natal, visto que o seu diagnóstico e tratamento adequado durante a gravidez são eficazes na eliminação da sífilis congênita. Por isso, desde 1986, a sífilis congênita é uma doença de notificação compulsória para fins de vigilância epidemiológica. No ano de 2006, a doença foi incluída como agravo de notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com o objetivo de facilitar a coleta e análise dos registros dos casos no país (BRASIL, 2010). No Brasil, apesar das melhorias ao acesso da gestante ao pré-natal, disponibilidade na rede pública dos testes diagnósticos e tratamento da gestante e do feto, a prevalência de crianças com sífilis congênita ainda é elevada. Isto pode estar relacionado à baixa aderência da gestante no pré-natal, a não realização dos testes diagnósticos e tratamento inadequado da gestante e do parceiro (CÂMARA, 2014; BRASIL, 2010).

Estudo realizado em Sergipe com 9.550 gestantes no primeiro atendimento pré-natal em 2007 identificou frequência de sífilis gestacional de 0,9% (INAGAKI et al. 2009). Em 2013, no Brasil observou-se uma taxa de detecção de 7,4 casos de sífilis em gestantes para cada 1.000 nascidos vivos (BRASIL, 2015). Os métodos realizados para triagem da sífilis são testes não treponêmicos como o VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory) e o Rapid Plasma Reagin (RPR). O VDRL é o teste mais utilizado no Brasil e o resultado é por titulação. O título é indicado pela última diluição da amostra que ainda apresenta reatividade ou floculação visível (CÂMARA et al., 2015).

Para confirmação diagnóstica, devem ser realizados os testes treponêmicos que identificam os anticorpos específicos contra o treponema. Os mais utilizados são: Fluorescent Treponemal Antibody (FTA-Abs), o Treponema pallidum haemagglutination

assay (TPHA) e Enzyme Immunoassay (EIA). No entanto, os testes treponêmicos tem custo mais elevado, e não estão disponíveis na maioria dos serviços de saúde (RAMOS; BHERING, 2014; BRASIL, 2014).

Sabe-se que na sífilis primária a sensibilidade do VDRL e FTA-Abs chega a 75% e, na fase secundária, ambos podem chegar a 100% de sensibilidade. Na fase terciária, o VDRL pode ser negativo ou apresentar baixo título independente do tratamento. Os testes treponêmicos, no entanto, permanecem positivos (MARTINS-COSTA 2017; ROMANELLI et al., 2014). No Brasil, o MS preconiza que o VDRL seja realizado na primeira consulta de pré-natal e no início do terceiro trimestre, sendo repetido na admissão para parto ou aborto. Na ausência de teste confirmatório (treponêmico), considera-se para o diagnóstico de sífilis as gestantes com VDRL reagente, em qualquer titulação, se não tratadas anteriormente de forma adequada (BRASIL, 2014).

O tratamento da sífilis para as gestantes deve ser realizado com penicilina em dose adequada de acordo com a fase da doença. O tratamento deve ser o mais breve possível e seguir até um mês antes do parto; o parceiro deve ser tratado e o título de VDRL deve reduzir em pelo menos 4 vezes em 6 meses ou manter-se menor que 1:4 em caso de sífilis em fase desconhecida (FUCHS et al., 2016). Por sua vez, as gestantes alérgicas à penicilina deverão ser desensibilizadas e depois tratadas com este antibiótico, já que outras drogas não são indicadas devido a possível falha no tratamento do feto infectado (LOPEZ; JUNIOR, 2007).

#### 3.4.4.1 Recém-nascido: diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas

A sífilis no RN deverá ser investigada quando o teste treponêmico materno for positivo e apresentar uma ou mais condições: sífilis e infecção pelo vírus HIV; sífilis materna não tratada ou tratada inadequadamente; sífilis com esquema errado, sem produzir a diminuição esperada nos títulos de VDRL; sífilis tratada menos de um mês antes do parto; tratamento não documentado; sífilis tratada, mas sem acompanhamento sorológico adequado durante a gravidez (FUCHS et al., 2016; BRASIL, 2010; LOPEZ; JUNIOR, 2007).

Em caso de suspeita de sífilis no RN, é necessário realizar exame físico minucioso, realizar VDRL quantitativo, exame do líquido (incluindo VDRL), radiografia de ossos longos, teste de anticorpo IgM (FTA-Abs), exames adicionais como radiografia de tórax. O resultado do VDRL é importante para o seguimento da resposta terapêutica, pois nota-se redução progressiva dos títulos (BRASIL, 2010).

O exame do VDRL positivo no RN não indica necessariamente que esteja infectado. Se a reação é causada somente pela transferência passiva de anticorpos maternos, o título de VDRL é habitualmente menor que o da mãe e se torna negativo após 4 a 6 meses. Para confirmação diagnóstica, utiliza-se um teste treponêmico como o FTA-Abs, que tem alta sensibilidade e especificidade, sendo o primeiro a positivar na infecção. A radiografia (RX) de ossos longos pode demonstrar alterações ósseas compatíveis com periostite, osteíte e osteocondrite (FUCHS et al., 2016; LOPEZ; JUNIOR, 2007; BRASIL, 2010).

O esquema de tratamento nos RN deve levar em consideração diagnóstico e tratamento realizados pela gestante. Nos RN de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, independentemente do resultado do VDRL do RN deve-se realizar hemograma, RX de ossos longos, punção lombar e outros exames indicados. Na impossibilidade de realizar a punção lombar, deve ser tratado sempre como caso de neurosífilis. O tratamento é realizado com penicilina cristalina endovenosa e a dose e os dias de tratamento são baseados nas alterações do RN e na titulação do VDRL. Se não houver alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou líquóricas e a sorologia for negativa no RN, deve-se realizar tratamento dose única com penicilina benzatina, via intramuscular (FUCHS et al., 2016; LOPEZ; JUNIOR, 2007).

O acompanhamento do RN com SC deve ser realizado com acompanhamento do VDRL com 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses, interrompendo quando negativar. Além disso, deve ser realizado exame oftalmológico (fundo de olho) em todas as crianças sintomáticas (BRASIL, 2010).

Os sinais de infecções do feto por sífilis podem ser inespecíficos, podendo ser identificados na US, alterações tais como: RCIU, microcefalia, hepatoesplenomegalia, oligodrâmnio ou polidrâmnio, entre outros (FUCHS et al., 2016). Em estudo realizado com 382 RN com sífilis no nordeste do Brasil, 3% evoluíram a óbito, sendo que o óbito por sífilis aumentou de 0,62 para 5,8 entre 2007 e 2013. Na regressão logística, a variável que manteve significância estatística com óbito fetal e infantil foi a presença de sinais e/ou sintomas da sífilis ao nascer (OR = 3,20; IC 95% 1,54-6,62,  $p = 0,002$ ) (CARDOSO, 2016).

A sífilis adquirida durante a gravidez pode resultar em reabsorção do embrião, aborto, natimorto, malformação, CIUR. Ao nascimento, as principais manifestações clínicas são: hepatomegalia (80% dos casos); alterações hematológicas; alterações ósseas (os ossos mais comumente envolvidos são ossos longos, crânio, vértebras e costelas), alteração de enzimas hepáticas e bilirrubinas, icterícia, alterações neurológicas (meningite) em 60% dos casos,



hidropsia fetal, linfadenopatia, erupções maculopapulares na face, região palmar e plantar, lesões bolhosas, condiloma latu, periostite sífilítica, entre outros (MIURA; MIURA, 2007; ROMANELLI et al., 2014). As infecções precoces ocorrem até os dois anos de vida, podendo manifestar-se como: cegueira, surdez, deficiência mental e malformações (MARTINS-COSTA et al., 2017; ROMANELLI et al., 2014).

#### 3.4.4.2 Prevalência de Sífilis Congênita

Em estudo que utilizou dados mundiais da OMS em 2012, constatou que 930.000 infecções maternas da sífilis causaram 143.000 óbitos precoces e 62.000 mortes neonatais. Além de 44.000 partos prematuros e 102.000 RN com baixo peso ao nascimento. Quando comparadas às estimativas de 2008 com às de 2012, a sífilis materna diminuiu 38% e a sífilis congênita diminuiu 39% (WIJESOORIYA et al., 2016).

No Brasil a prevalência de sífilis congênita é de 4,7 casos por 1.000 nascidos vivos no Brasil. Sendo que a prevalência por estado foi de 11,5 casos por 1.000 nascidos no Rio de Janeiro e 6,9 casos por 1.000 nascidos no RS (BRASIL, 2015).

A subnotificação dos casos de sífilis congênita dificulta obter dados de prevalência mais precisos, principalmente quando relacionado a óbito. Estudo realizado entre 2007-2013 identificou aumento de 41 para 415 casos (90,1%) de óbitos fetais e infantis. Após a ligação do banco de dados, identificamos 382 casos que foram relatados nas bases de dados Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e SINAN, consistindo de 309 mortes fetais e 73 óbitos no período neonatal (CARDOSO, 2016).

#### 3.4.5 Rubéola Congênita

A rubéola é uma infecção viral exantematosa ocasionada pelo vírus RNA da família Togaviridae, do gênero Rubivirus, sensível ao calor e estável em temperaturas frias e os seres humanos são os únicos hospedeiros. A transmissão ocorre por meio de inalação de partículas contaminadas. O grupo de risco são indivíduos não imunizados. O período de incubação varia de 12 a 23 dias e o exantema máculo-papular em sentido crânio-caudal ocorre ao final deste período e, posteriormente, ocorrem linfadenopatia retroauricular e occipital, febre moderada, mal-estar e a disseminação do exantema pelo corpo, regredindo em torno de 3 dias. No entanto, há grande preocupação quando a infecção ocorre em gestantes, pois pode causar

malformações no feto (MARTINS-COSTA et al., 2017; MORAES et al., 2015; KLIEGMAN et al., 2009).

Em 2001 e 2002, seguindo as orientações da OMS, a Coordenação Nacional do Programa de Imunizações realizou campanha nacional de vacinação contra a rubéola, em mulheres entre 17 a 39 anos. No entanto, em 2005, houve um surto de rubéola no Estado do RS com 44 casos confirmados. Em 2009, o MS promoveu a campanha “Brasil Livre de Rubéola”, na qual foram imunizadas mais de 70 milhões de pessoas. No ano de 2010, o Brasil alcançou a meta de eliminação da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). No período de 2010 a 2014, não foram confirmados casos de rubéola no país. No Brasil, a rubéola é uma doença de notificação compulsória desde 1996 (MARTINS-COSTA et al., 2017; BRASIL, 2008).

O sistema imunológico funciona de duas maneiras: com resposta natural (inata ou inespecífica) e/ou adquirida (adaptativa ou específica). Nos casos da Rubéola, a imunidade ativa natural ocorre após uma infecção na qual as células de memórias serão estimuladas e a imunidade ativa artificial é obtida através de vacinas para anticorpos específicos. A imunidade pode ser verificada por sorologias que avaliam o IgM que é a primeira classe de imunoglobulina a ser produzida e posteriormente o IgG. O IgG positivo é a proteção adquirida e servirá para produzir imunoglobulinas específicas contra antígenos que entrarem em contato no organismo e na maioria das vezes ficará presente ao longo da vida (BRASIL, 2014; REMINGTON et al., 2006).

As gestantes com IgG positivo não necessitam de orientações para prevenção. Quando IgG negativa e IgM positiva a infecção é muito recente pois ainda não ocorreu a soroconversão, por isso é repetida a sorologia. Quando IgG e IgM positivos, a infecção aguda está confirmada, nestes casos, deve-se encaminhar a gestante para o serviço de referência para investigar a infecção fetal (MCLEOD, 2013).

Na gestante, o teste mais utilizado é o ensaio enzimático pela técnica ELISA para a detecção das sorologias IgM e IgG. O IgM aparece logo após o início da doença e permanece até 4 a 6 semanas, no entanto quando IgM não reagente há possibilidade de um falso negativo, por isso é necessário repetir as sorologias em dez dias. A soroconversão do IgM para IgG leva em torno de 4 a 6 semanas (BRASIL, 2010; MARTINS-COSTA et al., 2017).

Em estudo retrospectivo com pesquisa de resultados dos testes de dosagem de anticorpos IgG e IgM ao vírus da rubéola, a prevalência da rubéola mostrou queda considerável da infecção de 17,26% para 2,23% após o período vacinal, a suscetibilidade de

34,54% para 18,38%, gestantes infectadas de 9,3% no período anterior da vacinação para 0,6% após a vacina e a imunidade pós-vacinação aumentou de 48,30% para 79,39%. Foram registrados 37 casos de SRC no período anterior à vacinação, e 11 casos após a vacinação. Não foram registrados casos autóctones da doença nem de SRC de 2010 a 2012 (MORAES et al., 2015).

A transmissão da rubéola ocorre por via transplacentária e a idade gestacional no momento da exposição é o maior determinante para gravidade ao feto. A taxa de transmissão é de 90% nas primeiras 12 semanas de gestação, havendo um declínio entre 12 a 28 semanas e aumentando novamente no final do terceiro trimestre quando pode atingir 100% dos fetos, devido à alta permeabilidade e irrigação placentária. Quanto mais precoce ocorrer a infecção, maiores e mais graves os danos ao feto devido ao período de formação embrionária. No primeiro trimestre da gestação, a infecção pode ocasionar abortos, natimortos ou SRC, por isso a preocupação quando a soroconversão ocorrer até a 16ª semana de gestação (MCLEOD, 2013).

A confirmação diagnóstica do feto pode ser realizada por PCR no sangue de cordão coletado por cordocentese que pode ser realizado a partir da 16ª semana. No RN é realizada por sorologias pelo teste ELISA. Outros exames podem ser realizados como isolamento do vírus por secreções da conjuntiva, nasofaríngea, urina, fezes e líquido (o vírus pode ser eliminado durante meses). Por isso, o RN deverá ser acompanhado no primeiro ano de vida, com realização de hemograma, avaliação audiométrica e oftalmológica, radiografia de ossos longos e ultrassonografia transfontanelar (MCLEOD, 2013; MARTINS-COSTA et al., 2017).

A maioria dos neonatos é assintomática ao nascimento, mas pode desenvolver sintomas ao longo da vida. As manifestações clínicas da SRC são: PIG devido a RCIU, meningoencefalite, microcefalia, atraso mental, surdez, catarata, retinopatia, alterações cardíacas, lesões ósseas e trombocitopenia. Em torno de 50% das crianças infectadas durante as primeiras 8 semanas de gestação apresentam doença cardíaca congênita. A rubéola não tem tratamento específico, mas algumas complicações, como catarata e as cardiopatias congênitas podem ser tratadas com correções cirúrgicas (MCLEOD, 2013; MARTINS-COSTA et al., 2017).

### 3.4.6 Infecção congênita por Herpes Vírus simples

O vírus do Herpes Simples (HSV) é dividido em subtipos, o HSV-1 que é responsável, geralmente, pelas lesões labiais e de orofaringe, e o HSV-2, por lesões genitais. Entretanto, os dois tipos de vírus podem causar lesões em qualquer parte do corpo. A transmissão do HSV-1 e HSV-2 ocorre pelo contato com mucosas e pele não íntegra, após, migram para terminações nervosas e permanecem latentes. O HSV-2 por ser uma infecção genital, pode ser transmitida raramente da mãe para o feto, e, mais comumente, no momento do parto (RAMOS; BHERING, 2014; MARTINS-COSTA et al., 2017).

O HSV-2 é a infecção sexualmente transmissível mais comum entre a população feminina adulta dos Estados Unidos. O CDC estima que 1 em cada 5 mulheres com idades entre 14 e 49 anos são infectadas. Os fatores de risco para herpes são etnia, fatores socioeconômicos, uso de drogas, início precoce da atividade sexual, número de parceiros sexuais ao longo da vida, comportamento sexual (SILASI et al., 2015). A soroprevalência geral do HSV 1 e 2 entre gestantes é de 72% (XU et al., 2007).

O quadro clínico na gestante ou adulto varia conforme o tipo de infecção primária ou recorrente. A infecção primária é assintomática na maioria das vezes, mas pode ser apresentado como quadro de dor intensa local, úlcera, disúria, linfadenopatia e sintomas sistêmicos, como febre, prostração, cefaleia e mialgia. Os episódios de recorrência são comuns, em geral mais brandos e rápidos que a infecção primária. Os sintomas maternos parecem não estar relacionados à infecção fetal, pois 50 a 75% das mães de RN com herpes neonatal eram assintomáticas (MARTINS-COSTA et al., 2017).

A infecção primária materna por herpes vírus está associada a 30 a 50% de risco de infecção fetal, sendo que o risco de transmissão em infecções recorrentes é de 1%. Os riscos de contaminação são maiores no período durante o parto (85%) do que no pós-parto (10%). No entanto, caso aconteça infecção fetal no início da gestação, geralmente, ela resulta em abortamento, e no decorrer da gestação, além do aborto espontâneo pode ocasionar RCIU, parto prematuro e infecções herpéticas congênicas e neonatais (MARTINS-COSTA et al., 2017; SILASI et al., 2015).

O RN com infecção por herpes pode apresentar lesões cutâneas, alterações neurológicas, tais como microcefalia e calcificações cerebrais, e oculares como coriorretinite. Mais tardiamente, podem apresentar déficits neurológicos significativos, cegueira, convulsões

e dificuldades de aprendizagem. A prevalência neonatal é rara e varia de um para cada 5.000 a 20.000 nascidos vivos (MARTINS-COSTA et al., 2017; SILASI et al., 2015).

A triagem para herpes vírus não é realizada no pré-natal devido a sua alta prevalência de soropositividade. Entretanto, quando a gestante tiver lesões sugestiva, o diagnóstico deve ser confirmado por meio de cultura viral ou PCR das lesões, a sensibilidade destes testes na infecção primária é de 80% e, nas recorrentes, 35%. Por isso, devem ser realizados os testes sorológicos pelo método Elisa, quando IgM positivo, ou o aumento de quatro vezes a titulação do IgG (intervalo de 2-3 semanas). No RN deve ser realizado PCR no sangue e no líquido (MARTINS-COSTA et al., 2017; RAMOS; BHERING, 2014).

A terapia antiviral com aciclovir no último mês de gestação reduz a carga viral e o parto cesáreo deve ser considerado quando ocorre ruptura prematura de membranas, assim como quando a mãe possui infecções genitais ativas. Isso pode minimizar o risco de exposição viral ao RN mesmo que a gestante tenha utilizado o aciclovir. O tratamento do RN consiste em terapia de suporte e, nos casos de encefalite, é utilizado o antiviral aciclovir (MARTINS-COSTA et al., 2017; RAMOS; BHERING, 2014).

### 3.5 CONDIÇÕES GENÉTICAS QUE CAUSAM MICROCEFALIA

A dismorfologia é a área da genética clínica que envolve o diagnóstico de pacientes que têm uma combinação de defeitos congênitos e características faciais incomuns. Muitas doenças de etiologia genética ou teratogênica envolvem características faciais que são a primeira pista para o diagnóstico clínico baseado no “gestalt” facial de algumas síndromes dismórficas. Em países como o Brasil, por exemplo, onde o número de geneticistas ainda é pequeno, o diagnóstico ou a suspeita inicial em um paciente com defeitos congênitos é feito por profissionais de saúde ou médicos generalistas, que podem não ter nenhum treinamento especial (MLAKAR et al., 2016).

Existem poucos dados de prevalência de microcefalia associada à anomalia genética e definição de quais testes poderiam ser inseridos na avaliação de pacientes com microcefalia. O diagnóstico fica mais direcionado quando existe história familiar positiva ou outras alterações que podem sugerir síndromes genéticas. Os distúrbios metabólicos raramente se apresentam com microcefalia congênita, sendo a fenilcetonúria materna uma exceção, já que o cérebro fetal fica exposto aos níveis tóxicos de fenilalanina durante toda a gestação. Os testes metabólicos têm maior rendimento em situação de história prévia familiar,

consanguinidade ou sinais clínicos do RN como convulsões, vômitos e encefalopatia. Além disso, os testes têm mais rendimento quando já foram excluídas as causas mais comuns de microcefalia (ASHWAL et al., 2009).

Von der Hagen et al identificou em uma coorte de 680 crianças em média com um ano de idade encaminhadas ao Centro de Neurologia na Alemanha, a causa da microcefalia em: causas genéticas (28,5%), lesão cerebral perinatal (26,7%) e 40,7% causa não identificada (VON DER HAGEN et al., 2014). Das causas genéticas (194), 4 casos foram de Síndrome de Down e 2 com Síndrome de Cornelia de Lange (VON DER HAGEN et al., 2014).

A Síndrome de Cornelia de Lange é caracterizada por aparência facial peculiar, atraso de crescimento, atraso do desenvolvimento psicomotor, alterações comportamentais e malformações maiores associadas (cardíacas, gastrointestinais e musculoesqueléticas). É uma síndrome genética rara, com incidência estimada de cerca de 1:10.000 nascidos vivos. Os RN podem apresentar sobrelhas arqueadas, cílios longos, nariz curto com narinas antevertidas, dentes pequenos e amplamente espaçados, microcefalia, entre outros (LEITE; REAL; SANTOS, 2011; FITZPATRICK; KLINE, 2010).

A Síndrome de Down é causada por uma trissomia autossômica do 21. Essa trissomia é a etiologia de 95% dos casos de Síndrome de Down, enquanto 3 a 4% são causados por translocação robertsoniana e de 1 a 2% são secundários a isocromossomo ou a mosaicismo. A não-disjunção que resulta na trissomia do 21 ocorre durante a meiose II. A Síndrome de Down é a trissomia não letal mais comum, tendo uma prevalência de uma a cada 500 gestações (CUNNINGHAM et al., 2009).

Estima-se que 25 a 30% dos fetos com Síndrome de Down terão malformação maior que pode ser identificada na ultrassonografia no segundo trimestre gestacional. Os sinais característicos da síndrome incluem: braquicefalia, epicanto e fendas palpebrais oblíquas voltadas para cima, manchas acinzentadas na íris, ponte nasal achatada e hipotonia. Podem ser observados ainda no lactente excesso de pele da nuca, dedos das mãos curtos, prega palmar única, hipoplasia da falange média do quinto dedo e espaço evidente entre o primeiro e o segundo artelhos (CUNNINGHAM et al., 2009).

### 3.6 MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As malformações congênitas (MC), embora tenham causa desconhecida em cerca de 70% dos casos, podem ser atribuídas a causas de origem ambiental e genética, caracterizando

herança multifatorial. Os agentes teratogênicos são definidos como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência, presentes na vida embrionária ou fetal, capaz de produzir alterações na estrutura ou função da descendência (PANTE et al., 2012).

Aproximadamente 21% das malformações congênitas envolvem o SNC, constituindo um dos defeitos congênitos mais comuns, podendo ocorrer isoladamente ou em combinação com outras malformações, desse ou de outro segmento (BARROS et al., 2012). Aproximadamente dois terços de todas as anomalias estão limitados a um único sistema corpóreo e, dessa forma, identificam-se menos casos de malformações múltiplas. A associação de anomalias congênitas em um mesmo RN representa a mais grave categoria de defeitos estruturais, e se relaciona a altas taxas de natimortalidade, partos pré-termo e baixo peso fetal no nascimento (PANTE et al., 2012).

As alterações decorrem de defeitos de fechamento do tubo neural (DTN), no prosencéfalo, no tronco cerebral e cerebelo, e de falha na neurogênese, migração e diferenciação neuronais. Dessa forma, os DTN podem apresentar um espectro variável, sendo os mais comuns a anencefalia e a espinha bífida. Esta última pode apresentar-se recoberta por pele normal ou estar associada à protusão cística, contendo meninges anormais e líquido cefalorraquidiano, a meningocele, ou elementos da medula espinhal e nervos, mielomeningocele (PANTE et al., 2012).

Estudo analisou 126 MC congênitas por obstétrica, destas, 31,8% (40 casos) eram malformações congênitas do SNC, as quais estiveram presentes de forma isolada em sua maioria. As malformações mais prevalentes foram: hidrocefalia, mielomeningocele, agenesia do corpo caloso, anencefalia e encefalocele. A malformação de Dandy-Walker, juntamente com a holoprosencefalia, apresentou-se com prevalência de 7,5% cada (BARROS et al., 2012). Em Caxias do Sul, foram identificados 32 casos de MC do SNC, os diagnosticados foram: braquicefalia, meningocele, meningoencefalocele, anencefalia associados à meningomielocelo, hidrocefalia associado à espinha bífida, síndrome de Dandy Walker e síndrome de Arnold Chiari (PANTE et al., 2012).

A holoprosencefalia, por sua vez, trata de um distúrbio cerebral que resulta da clivagem defeituosa do prosencéfalo e da indução inadequada das estruturas prosencefálicas. Estes RN podem apresentar anormalidades faciais, incluindo ciclopia, dente incisivo central único e agenesia pré-maxilar (KINSMANN; JOHNSTON, 2009). Sabe-se que os lactentes afetados têm altas taxas de mortalidade, a incidência, por sua vez, varia de 1/5.000 a 1/16.000.

O diagnóstico pode ser identificado na ultrassonografia obstétrica e sua causa na maioria das vezes não é identificada (CUNNINGHAM et al., 2016; BARROS et al, 2012).

Na lisencefalia há uma ausência de giros e poucas células efetivamente chegam ao córtex cerebral, e a grande maioria dos neurônios tem sua migração interrompida e permanecem em situação heterotópica. Isso ocorre provavelmente pela migração errada de neuroblastos durante o início da vida embrionária, podendo estar associada, também, há um aumento dos ventrículos laterais e heterotopias na substância branca. As manifestações mais comuns são a insuficiência de crescimento, microcefalia, atraso do desenvolvimento e epilepsia grave, podendo ocorrer ainda anormalidades oculares, como microftalmia. A tomografia e ressonância magnética apresentam o cérebro liso, com ausência de sulcos (CUNNINGHAM et al., 2016; KINSMAN; JOHNSTON, 2009).

A hidranencefalia apresenta ausência dos hemisférios cerebrais e a ocorrência de grande massa cística preenchendo a cavidade craniana, mas com a presença de tálamo e tronco cerebral. A incidência é de 1 a 2,5/10.000 nascimentos e a maioria evolui a óbito no primeiro ano de vida (KINSMAN; JOHNSTON, 2009).

O corpo caloso constitui o principal feixe de fibras que conectam regiões recíprocas dos hemisférios cerebrais. Este se desenvolve a partir da placa comissural e quando há um insulto durante o início da embriogênese, ocorre a agenesia de corpo caloso (KINSMAN; JOHNSTON, 2009). A agenesia de corpo caloso consiste em distúrbios que variam em sua expressão, de anormalidades intelectuais e neurológicas graves, a indivíduos assintomáticos e com inteligência normal. As manifestações clínicas dependem se a agenesia de corpo caloso foi um fenômeno isolado e os indivíduos com sintomas neurológicos - incluindo retardo mental, microcefalia, hemiparesia, diplegia e crises epiléticas - têm anormalidades cerebrais associadas causadas por defeitos da migração celular. A agenesia do corpo caloso está associada a algumas anomalias do SNC e de outras estruturas, à aneuploidia e a muitas síndromes genéticas (CUNNINGHAM et al., 2016; BARROS et al., 2012).

Os DTN são responsáveis pela maioria das anomalias congênitas do SNC que, por sua vez, decorrem da falha do tubo neural em se fechar espontaneamente entre a 3ª e 4ª semana de desenvolvimento intra-útero. A causa é desconhecida, porém, alguns fatores podem ser determinantes como a hipertermia, uso de drogas, desnutrição, substâncias químicas, obesidade ou diabetes da mãe, além dos fatores genéticos que podem estar associados e podem afetar o desenvolvimento normal do SNC desde o momento da concepção. Os



principais defeitos do tubo neural incluem espinha bífida oculta, meningocele, mielomeningocele, encefalocele e anencefalia (KINSMAN; JOHNSTON, 2009).

A meningocele ocorre quando as meninges herniam através de um defeito nos arcos vertebrais posteriores. A medula espinhal geralmente é normal e assume uma posição normal no canal espinal, embora possa haver medula presa, siringomielia ou diastematomelia. A maioria é bem coberta por pele e não traz ameaça ao paciente. A mielomeningocele, contudo, representa a forma mais grave de disrafismo envolvendo a coluna vertebral e ocorre com uma incidência de 1/4.000 nascidos vivos. A causa também é desconhecida, mas como todos DTN, existe uma predisposição genética, aumentando o risco após um filho afetado. Esta afecção produz disfunção de muitos órgãos e estruturas, a extensão e o grau de déficit neurológico dependem da localização da meningomielocele, bem como das lesões associadas (KINSMAN; JOHNSTON, 2009).

A encefalocele é outra forma clínica dos DTN na qual cérebro e meninges herniam-se através de defeito na calota craniana. A síndrome de Dandy-Walker indica um espectro de anomalias da fossa posterior, que, em sua forma clássica, apresenta fossa posterior alargada, agenesia total ou parcial do vermis cerebelar e tentório elevado (PANTE et al., 2012).

O diagnóstico das MC do SNC por imagem por meio da ultrassonografia obstétrica se faz na maior parte das anomalias congênitas e a medicina fetal busca apresentar uma terapêutica intraútero para algumas anomalias (BARROS et al., 2012). A ressonância magnética como complemento da ultrassonografia mostra uma melhora da acuidade diagnóstica com o avançar da idade gestacional, não sendo alterada pela diminuição do líquido amniótico, obesidade materna ou estática fetal. Além disso, uma de suas principais contribuições está em auxiliar a ultrassonografia no estudo de malformações do SNC do feto, que fica prejudicado no final da gestação em razão da maior ossificação da calota craniana (BARROS et al., 2012).

### 3.7 ESTIMULAÇÃO PRECOCE

A estimulação precoce em crianças com microcefalia auxilia na promoção do desenvolvimento entre vários sistemas e áreas motoras, sensoriais, perceptivas, proprioceptivas, linguísticas, cognitivas, emocionais e sociais. A estimulação deve iniciar o mais precoce possível, pois auxilia em fatores essenciais como o desenvolvimento da motricidade orofacial para que o RN desenvolva a sucção e deglutição para o aleitamento materno ou para alimentar-se por via oral. O objetivo da estimulação é que a criança consiga desenvolver o máximo de habilidades dentro da sua condição de saúde (WILSON, 2011; BRASIL, 2016).

Em 2015, devido ao aumento dos casos de microcefalias no Brasil, o MS desenvolveu diretrizes para estimulação precoce de crianças de 0 a 3 anos de idade que possuam acometimento neurológico. Essas diretrizes têm por objetivo realizar o acolhimento dessas crianças e famílias o mais precocemente possível. Desta maneira, auxiliar no melhor desenvolvimento possível nos primeiros anos de vida da criança. Visto que é nessa fase que ocorre o desenvolvimento motor, cognitivo e de linguagem, o que proporciona melhor qualidade de vida enquanto criança e na fase adulta (BRASIL, 2016).

As diretrizes de estimulação precoce incluem testes de triagem neonatal auditiva e oftálmica, avaliação observacional de motricidade (espontânea, provocada e dirigida), avaliação de tônus muscular, avaliação dos reflexos primitivos. Esta estimulação é realizada por profissionais Terapeutas Ocupacionais, Fisioterapeutas, Neurologista além de outras especialidades conforme alterações de outros sistemas como Oftalmologistas e Otorrinolaringologistas (BRASIL, 2016).

#### 4 MARCO CONCEITUAL

O marco conceitual representa a microcefalia e os principais elementos que influenciam esta condição (Figura 1).

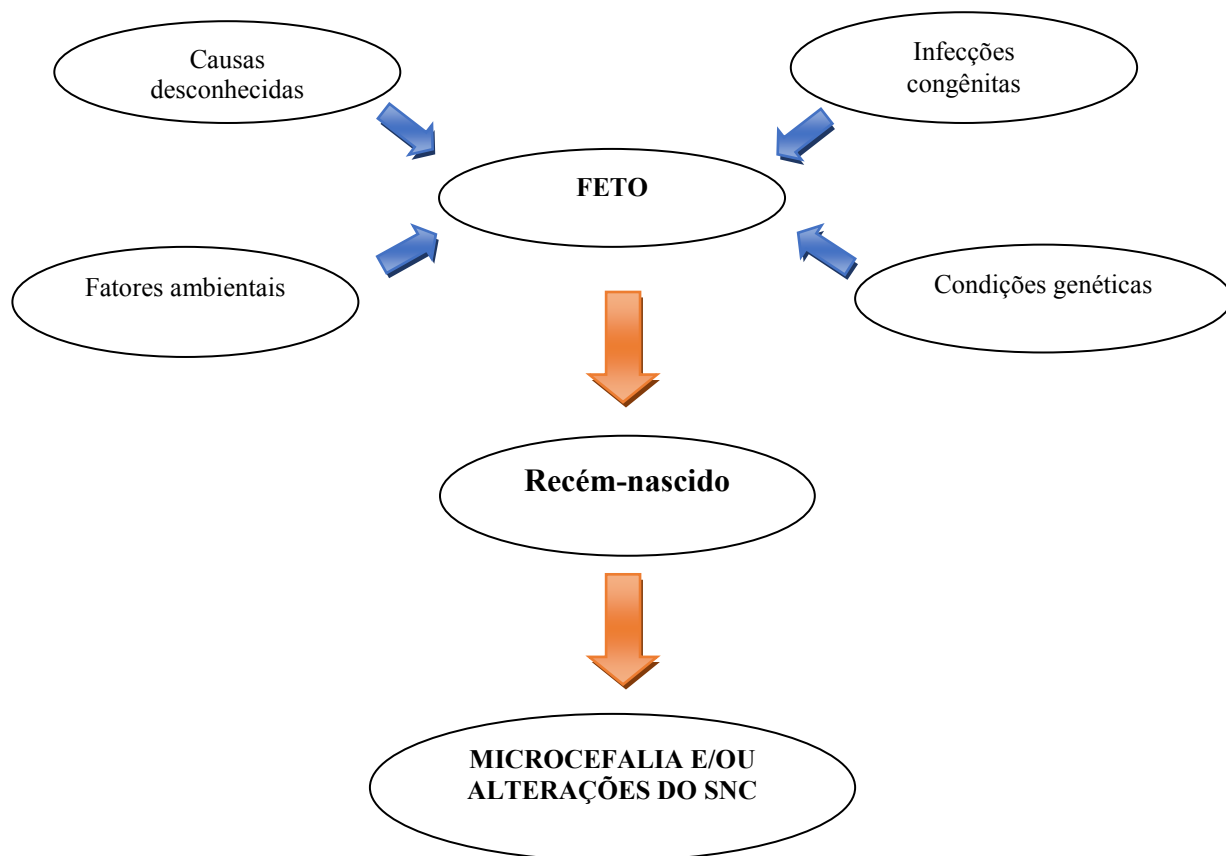


Figura 1: Marco conceitual da microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central. Fonte: Autora, 2017.

## **5 JUSTIFICATIVA**

A notificação compulsória dos RN com microcefalia e/ou alterações do SNC desde novembro de 2015, proporcionou fornecer mais subsídios para avaliação da causa da microcefalia e dados fundamentais para o planejamento no diagnóstico e intervenções destes pacientes. A descrição e a prevalência das causas da microcefalia foram pouco descritas na literatura, anteriormente ao início da infecção por ZIKV, sendo que os dados de prevalência estimada anteriormente à notificação são bem inferiores aos dados encontrados após notificação.

Devido ao acompanhamento dos casos notificados é possível ter uma estimativa de prevalência de microcefalia ao nascimento. Além disso, a literatura traz a discussão da dificuldade de definição do diagnóstico efetivo e da necessidade de protocolos mais sistemáticos para exames diagnósticos.

Este é o primeiro estudo no Estado do RS o qual foi desenvolvido para auxiliar na avaliação emergencial dos casos notificados. A circulação do ZIKV foi pouco representativa no RS, no entanto a identificação da microcefalia o mais precocemente possível é fundamental para o prognóstico e desenvolvimento da criança.

## **6 OBJETIVO**

### **6.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Avaliar os recém-nascidos notificados por microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central no Estado do Rio Grande do Sul no período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Verificar a prevalência estimada de recém-nascidos notificados com microcefalia grave no Estado do Rio Grande do Sul;

Averiguar o fator causal da microcefalia e/ou alterações do SNC;

Caracterizar os casos de infecção congênita;

Descrever características gestacionais tais como: idade, etnia, e fatores de exposição durante a gestação, tais como: cigarro, álcool, drogas ilícitas;

Identificar características do RN tais como: peso, PC, IG, classificação do tamanho.

## 7 CONSIDERAÇÕES SOBRE METODOLOGIA DO ESTUDO

Para melhor compreensão do leitor optou-se em apresentar a metodologia de forma mais detalhada antes dos artigos do estudo. Foi utilizado o instrumento STROBE *Statement (Checklist of items that should be included in reports of observational studies)* para verificar se a metodologia abrange os itens necessários (ANEXO A).

### 7.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA

O delineamento do presente estudo é transversal, com dados retrospectivos, documentais e prospectivos.

### 7.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra foi selecionada por conveniência. Por isso, neste estudo foram avaliados 162 RN notificados por microcefalia e/ou alterações do SNC, no estado do RS, no período de 1/12/2015 a 31/12/2016, equivalente a 52 semanas epidemiológicas em termos de Vigilância Epidemiológica.

Os critérios de notificação estabelecidos pelo MS sofreram três alterações durante o período do estudo:

1º- Microcefalia era definida por PC ao nascimento menor que 33 cm (período de 24/11/2015 a 12/12/2015);

2º- Microcefalia era definida por PC ao nascimento menor ou igual a 32 cm (período de 12/12/2015 a 01/01/2016);

3º- Microcefalia era definida por PC ao nascimento em RN a termo menor que 31,9 cm em meninos e PC menor que 31,5 cm em meninas, ou definida por  $PC < 2 DP$  inferiores a média considerando sexo e idade gestacional. Neste caso, para RN prematuro, utilizar curva Fenton e para RN a termo curva da OMS (período de 01/01/2016 a 01/03/2016);

4º- Microcefalia era definida por  $PC < 2 DP$  inferiores à média considerando sexo e idade gestacional. Neste caso, para RN prematuro tabela *Intergrowth* (VILLAR et al., 2014) e para RN a termo curva da OMS (ANEXO B e C). O RN com microcefalia grave é considerado quando  $PC < 3 DP$  inferiores à média considerando sexo e idade gestacional (período de 01/03/2016 a 10/03/2016);

5º- Mantidos os mesmos critérios de medidas de PC do item anterior, mas incluído o critério: RN que apresentarem anormalidades estruturais do cérebro, diagnosticadas por exames de imagem ou anormalidades neurológicas ou de desenvolvimento (período de 10/03/2016 até término do estudo).

### 7.3 COLETA DE DADOS

A avaliação clínica das crianças seguiu as orientações do protocolo do MS, as quais priorizavam as seguintes avaliações no estado do RS:

1º- Investigação de doenças infecciosas: AS sorologias (imunoglobulinas específicas) toxoplasmose, rubéola, e PCR para ZIKV da mãe e do RN, foram realizados pelo LACEN. Os exames de VDRL e CMV os pacientes realizaram no serviço de origem ou no HCPA. Para estabelecer o diagnóstico das infecções congênicas foram considerados a clínica do RN e exames para ambos RN e gestante, conforme a doença: exames para Citomegalovírus (CMV) foram realizados através do PCR na urina; para toxoplasmose, as sorologias foram obtidas por quimiluminescência, a sífilis foi definida pelo exame de VDRL. A infecção por ZIKV foi definido por investigação epidemiológica, imagens neurológicas, exame físico compatível e PCR. A investigação do RN incluía avaliação clínica, epidemiológica e radiológica para conclusão ou exclusão de uma doença infecciosa. Depois de excluídas a possibilidade de infecção congênita, a investigação tinha seguimento para verificar o diagnóstico diferencial.

2º Avaliação genética: para crianças com historia familiar ou alterações genéticas, consanguinidade, alterações no exame de imagem ou manifestações clínicas sugestiva de doença genética. Foram avaliadas por médico geneticista e/ou neurologista e foram realizados exames específicos, tais como cariótipo e outros exames complementares. O diagnóstico das síndromes genéticas foi estabelecido por exames específicos e por exame físico realizado por geneticista.

3º Exame de imagem cerebral: Para verificar possíveis alterações cerebrais foram considerados os resultados dos seguintes exames de imagem: ultrassonografia, tomografia, ressonância magnética.

As informações foram disponibilizadas para o estudo pelo Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS) e foram coletadas a partir das seguintes fontes (FIGURA 2):

1º- O Registro de Eventos Saúde Pública (RESP) que é um formulário eletrônico disponível para o profissional de saúde notificar o RN com microcefalia e/ou alterações do

SNC à Vigilância de Saúde. O formulário deve ser preenchido com os dados do nascimento do RN, tais como: PC, peso, IG, alterações clínicas e radiológicas; possíveis alterações do feto. Além de condições maternas e gestacionais e possíveis infecções e exposições da gestante, disponível no site [www.resp.saude.gov.br](http://www.resp.saude.gov.br). (ANEXO D).

2° - O Laboratório Central do Estado (LACEN), simultaneamente com o registro na RESP, as amostras de sangue da mãe e do RN foram enviadas para realizar os exames de sorologias (imunoglobulinas específicas) para toxoplasmose, rubéola e PCR para ZIKV.

3°- O CEVS centralizou as informações dos casos notificados, sendo que todos os serviços de saúde do estado, incluindo o serviço que realizou a notificação do caso, a atenção primária, serviços privados e a secretaria de cada município, reportaram as informações ao CEVS.

4°- O SIAT, o qual tem uma equipe treinada e multidisciplinar, composta por geneticistas, pediatras, ginecologista, biólogos e enfermeiros, revisavam todos os registros do RESP e as informações enviadas pelo CEVS para auxiliar cada município na investigação e encaminhamento dos casos notificados.

5°- Avaliação inicial: os pacientes foram atendidos na cidade de origem e caso este local não tivesse os profissionais e exames necessários para investigação, os mesmos eram referenciados para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um hospital terciário de referência no Brasil.

6°- Avaliação especializada HCPA: Foram referenciados e examinados pelos autores deste estudo um total de 63 RN, que além dos exames realizados no laboratório do Estado, realizaram avaliação por médico geneticista que solicitou exames genéticos, exames de imagem e outros exames específicos conforme a indicação de cada paciente. Este ambulatório iniciou as atividades em janeiro de 2016 devido à necessidade de avaliação dos casos de microcefalia notificados e a possível associação com o ZIKV. O ambulatório faz atendimento de aproximadamente 16 RN por mês, sendo 08 atendimentos de primeira consulta, e os demais são retorno para acompanhamento de exames e desenvolvimento.



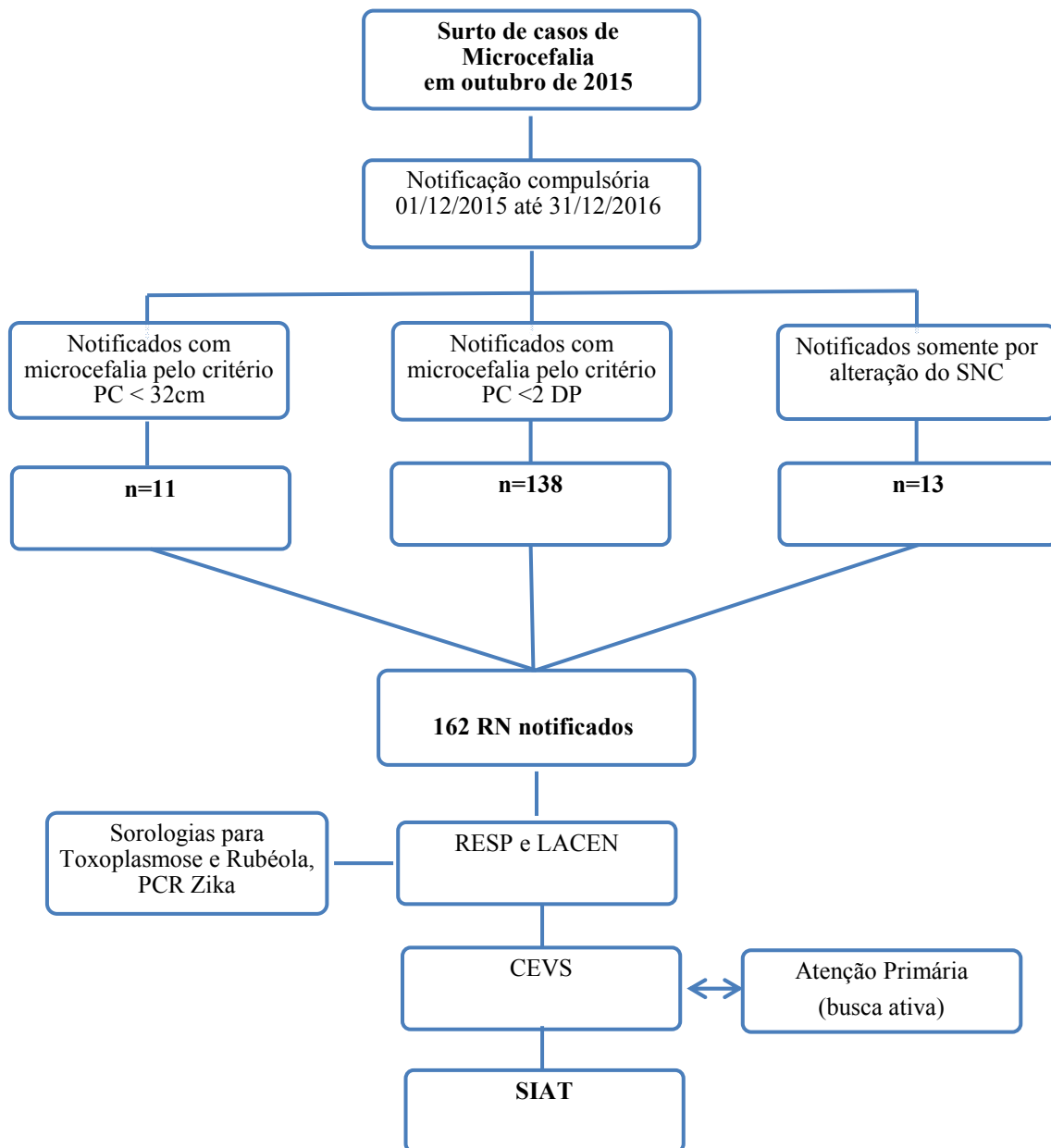


Figura 2: Fluxograma de notificação dos casos. Fonte: Autora, 2017.

#### 7.4 ANÁLISE DE DADOS

A etnia dos indivíduos analisados foi obtida por auto-declaração. A prevalência estimada de microcefalia grave foi calculada a partir de nascidos vivos no ano de 2014 como denominador (dados de 2015 e 2016 ainda não estão disponíveis (BRASIL, 2016d). Os dados foram analisados no programa SPSS® versão 20.0. Foi realizada análise descritiva das

amostras com médias e desvios-padrão das variáveis quantitativas dos parâmetros clínicos e frequência das variáveis categóricas.

## 7.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto tem aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre número 16-0577 (ANEXO E), local em que o trabalho foi desenvolvido. A coleta de dados foi realizada pela revisão de prontuário, por este motivo não foi utilizado do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). No entanto, os pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) (ANEXO F), assegurando que os dados serão utilizados apenas para fins de estudos acadêmicos. O projeto seguiu às normas e diretrizes envolvendo seres humanos de acordo com a Resolução nº 466/12, estabelecida pelo Conselho Nacional de Saúde.

## 8 ARTIGO I

Artigo submetido à revista *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR)

### **Microcephaly and/or central nervous system abnormalities in neonates born in Southern Brazil during the Zika virus disease outbreak**

Silvani Herber, MSc<sup>1</sup>; André A. Silva, PhD<sup>2,3</sup>; Maria. Teresa V. Sanseverino, PhD<sup>3,4,5,9</sup>; Luciana Friedrich, PhD<sup>6</sup>;  
Lucas Rosa Fraga, PhD<sup>3,7</sup>; Anna Pires Terra, RN<sup>4</sup>; Fernanda S. L Vianna, PhD<sup>3,7</sup>; Lavínia Schuler-Faccini,  
PhD<sup>3,4,7,8,9</sup>; Ida V.D. Schwartz, PhD<sup>1,4,9</sup>.

<sup>1</sup> Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> School of Medicine, UNIVATES University, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>3</sup> Teratogen Information Service, Porto Alegre, Brazil.

<sup>4</sup> Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

<sup>5</sup> School of Medicine, PUCRS University, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>6</sup> Pediatrics Service, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

<sup>7</sup> Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

<sup>8</sup> National Institute of Population Medical Genetics (INaGeMP), Porto Alegre, Brazil.

<sup>9</sup> Department of Genetics, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Address correspondence to: Lavínia Schuler-Faccini

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Porto Alegre, RS 90035-903

Brazil

Phone: +55 51 93359-8011

E-mail: [lavinia.faccini@ufrgs.br](mailto:lavinia.faccini@ufrgs.br)

## Abstract

Microcephaly and other central nervous system (CNS) abnormalities at birth may be caused by a variety of congenital infections, including Zika virus (ZIKV) disease. In Brazil, the geographical distribution of ZIKV followed a differential pattern in the North and South regions of the country; notably, no outbreak was recorded in the Deep South. Thus, Rio Grande do Sul, the southernmost state of Brazil, became an interesting test case for systematic assessment of the causes of microcephaly in the country independently of the presence of continued ZIKV transmission. Within this context, we conducted a descriptive study of all cases of microcephaly and/or CNS abnormalities at birth reported in Rio Grande do Sul from December 2015 through December 2016. The proposed stages of assessment were: 1) review of gestational history; 2) physical examination of the newborn; 3) a comprehensive workup for congenital infections, including toxoplasmosis, rubella, ZIKV, and CMV (by polymerase chain reaction or serology as appropriate); 4) CNS imaging; and 5) genetic testing (in cases with a relevant family history or suspicion of genetic disorders). All patients were investigated from birth until definitive etiological diagnosis or the end of the study. No patient was studied beyond age 4 months. During the period of analysis, 162 neonates were reported as having CNS abnormalities. Of these, 63 were examined prospectively and 99 were assessed retrospectively. Of the 162 cases reported, 95 (58.6%) had severe microcephaly. The prevalence of severe microcephaly extrapolated from this figure is 6.5 per 10,000 live births. A definite cause was established in 73 of the 162 cases. The leading etiology was congenital infection (n=31, 19.3%), followed by isolated CNS malformations (n=20, 12.4%) and genetic or malformation syndromes (n=19, 11.7%; of these, five had Down syndrome, one had Cornelia de Lange syndrome, and the remaining 13 had unspecified syndromes). No cause could be established in the remaining 89 neonates (54.9%). ZIKV-associated syndrome was diagnosed in three cases (9.7%), whose mothers had both contracted ZIKV disease while traveling to other regions of Brazil in which the virus was known to circulate. This was the first study to assess reported cases of microcephaly and other CNS abnormalities during the ZIKV disease outbreak in Southern Brazil. The prevalence of ZIKV disease in Rio Grande do Sul was lower than in Northeast Brazil. Microcephaly in this state was predominantly associated with other congenital infections and unknown causes, and occurred independently of the presence of ZIKV.

## Introduction

In February 2016, the World Health Organization (WHO) declared a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) regarding Zika virus (ZIKV) infection in Latin America and its possible association with clusters of microcephaly. Earlier, in November 2015, the Brazilian Ministry of Health (MoH) had implemented mandatory reporting of neonatal microcephaly and/or other central nervous system (CNS) abnormalities (1).

Microcephaly is a heterogeneous diagnosis, with a series of genetic and environmental etiologies (2). Most current guidelines define microcephaly as an occipitofrontal circumference (OFC), or head circumference (HC), more than two standard deviations (SDs) below the population mean, and severe microcephaly as  $HC < 3 SD$  below the mean. HC is an indirect measure of brain size, and may be a predictor of abnormal cerebral development (1,2). The causes of microcephaly include congenital infections, genetic syndromes, and isolated CNS malformations (1,3,4).

There is a well-established association between microcephaly and maternal infections, especially those occurring in the first 12 weeks of pregnancy, which can lead to a series of characteristic forms of brain damage. Besides microcephaly, these manifestations include hydrocephalus, cerebral calcifications, ventriculomegaly, cortical migration disorders, white-matter abnormalities, and cerebellar hypoplasia (2,3,4).

Before 2015, the estimated prevalence of microcephaly at birth in Brazil was 0.5 per 10,000 live births. After identification of the possible association between ZIKV infection and microcephaly in the Northeast region of Brazil, this prevalence rose precipitously, to around 20 cases per 10,000 live births (5).

The Northeastern states of Brazil had the highest incidence of ZIKV disease in the general population (e.g., 340 cases per 100,000 population in the state of Bahia in 2016). Conversely, in Rio Grande do Sul (RS), the southernmost state of Brazil, the virus only became autochthonous in April 2016, which coincided with the beginning of winter. Thus, the peak incidence was only 1.7 cases per 100,000 population (6). The cause of microcephaly often remains unknown. In retrospective studies, no etiology is identified in up to 40–70% of cases (3,4). Mandatory reporting of microcephaly enables a more in-depth assessment of these cases.

## Methods

From December 1, 2015, through December 31, 2016 (52 epidemiological weeks), a total of 162 cases of neonatal microcephaly and/or other morphological CNS abnormalities were reported in the state of Rio Grande do Sul. During the first 3 months of the study, microcephaly was defined as HC <32 cm. (Eleven neonates were reported under this criterion.) After a review of the case definition by the MoH, microcephaly came to be defined by HC < 2 SD below the mean for sex and gestational age (GA). A total of 138 neonates were reported under this updated criterion. Finally, for notification purposes, morphological abnormalities of the CNS were defined as any abnormal findings detected on neuroimaging. The remaining 13 neonates were reported under this criterion.

As the ZIKV outbreak constituted a nationwide health emergency, the Rio Grande do Sul State Department of Health instructed all medical facilities in the state to follow MoH guidance rather than state-specific recommendations. Thus, the assessment protocol of the present study followed the Surveillance and Response Protocol published by the Brazilian MoH (1).

**Case reporting.** Neonates were entered into the Registry of Public Health Events (*Registro de Eventos de Saúde Pública*, RESP) by the first physician to identify microcephaly or CNS abnormalities. To report a case through RESP, clinicians were required to enter data on birth and delivery (including HC, weight, GA), abnormal clinical and imaging findings, maternal and gestational conditions, and potential infections and exposures during pregnancy, including travel to ZIKV-endemic areas.

Congenital infections were diagnosed using the following criteria: 1) ZIKV: confirmed by maternal history of travel to endemic areas, cutaneous rash, and joint pain; and neonatal history of CNS imaging findings, physical examination findings, or a ZIKV polymerase chain reaction (PCR) result (in blood) consistent with Zika virus disease. 2) CMV: confirmed by positive PCR in urine. 3) Toxoplasmosis and rubella: confirmed by positive immunoglobulin (IgM) serologies in blood. 4) Syphilis: confirmed by positive Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) screening in a neonatal blood or cerebrospinal fluid (CSF) sample or a positive fluorescent treponemal antibody (FTAABs) test.

All toxoplasmosis and rubella serologies and ZIKV PCR tests in maternal and neonatal samples were performed at the State Central Laboratory (*Laboratório Central do Estado*, LACEN). Syphilis screening by VDRL, CMV PCR, and neuroimaging (ultrasound,

CT, or MRI) were performed at the patients' municipalities of origin. Table 1 describes the distribution of diagnostic tests performed in the sample.

**Data analysis.** All maternal and neonatal data, including gestational history, travel history, maternal history of rash, clinical manifestations, and imaging findings, were forwarded to the Rio Grande do Sul State Health Surveillance Center (*Centro Estadual de Vigilância em Saúde*, CEVS) for analysis. Records were reviewed jointly by CEVS staff and by the state Teratogen Information Service (*Serviço de Informações sobre Agentes Teratogênicos*, SIAT). SIAT is staffed by a multidisciplinary team of specially trained medical geneticists, pediatricians, and nurses – which includes some of the authors of the present report – and is affiliated with the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary care center and major referral hospital for Rio Grande do Sul.

**Patient care.** All patients initially received care at their municipalities of origin. Those who required further investigation were referred to HCPA. These patients (n=63) were thus assessed prospectively by the authors, while the remaining 99 neonates were evaluated retrospectively through data sent to CEVS.

**Investigation of genetic causes or isolated CNS malformations.** Neonates with a family history of genetic anomalies, consanguinity, abnormal imaging findings, or clinical manifestations (morphological changes) suggestive of genetic conditions underwent specific genetic testing (including karyotyping and screening for inborn errors of metabolism) and a detailed physical examination, performed by a medical geneticist and/or neurologist, in parallel with the investigation of potential infectious causes.

HC percentiles were calculated using the InterGrowth charts, corrected by sex and GA. Analysis of the sample was carried out in SPSS version 20.0. The estimated prevalence of severe microcephaly was calculated using the number of live births for the year 2014 as the denominator, as 2015 and 2016 data were not yet available (DATASUS). This study was approved by the HCPA Research Ethics Committee (protocol no. 16-0577).

**Table 1: Laboratory and imaging investigation of 162 cases of microcephaly and/or other CNS abnormalities reported in Rio Grande do Sul, Brazil.**

	N	%
Neuroimaging*	97	59.9
Toxoplasmosis serology	114	70.4
Rubella serology	107	66.1
Zika virus polymerase chain reaction, blood	111	68.5
Syphilis screening (VDRL)	115	70.9
Cytomegalovirus polymerase chain reaction, urine	33	20.4

\*Ultrasonography, computed tomography, or magnetic resonance imaging.

## Results

Overall, 162 neonates with CNS abnormalities were notified in the state of Rio Grande do Sul during the 52 epidemiological weeks of interest. Of these, 149 (92.0%) were reported as having microcephaly, while 13 (8.0%) were reported due to other CNS abnormalities: 3 cases of hydrocephalus, 3 of encephalocele, and 7 with cortical white matter changes. The estimated prevalence of severe microcephaly (n=94) was 6.5 per 10,000 live births.

Most newborns in the sample were female (56.8%) (Table 2). Seventy-seven (61.1%) had low birth weight, 38 (23.4%) were born premature, and 53 (32.7%) were small for gestational age. When available, neuroimaging findings were abnormal in 48.5% of cases (n=47/97). More than half of all mothers (58.7%) were aged 20 to 35 years. Regarding ethnicity, 66.5% were white (self-reported). Overall, 18 mothers reported having consumed alcohol during pregnancy (of these, 5 had neonates with CNS abnormalities of undefined etiology), and 31 reported smoking; 15 reported use of illegal drugs.



**Table 2: Maternal and neonatal characteristics in 162 cases of microcephaly and/or other CNS abnormalities reported in Rio Grande do Sul, Brazil.**

<b>Neonatal characteristics</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sex</b>		
Female	92	56.8
Male	70	43.2
<b>Birth weight</b>		
Very low (<1500 g)	17	10.5
Low (1500–2500 g)	82	50.6
Normal (>2500 g)	63	38.9
<b>Small for gestational age</b>	<b>53</b>	<b>32.7</b>
<b>Prematurity (&lt;37 weeks)</b>	<b>38</b>	<b>23.4</b>
<b>Head circumference percentile &lt;3 SD</b>	<b>95</b>	<b>58.6</b>
<b>Maternal characteristics</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Age</b>		
Up to 20	37	22.8
20–35	95	58.7
Over 35	30	18.5
<b>Ethnicity</b>		
White	99	66.5
Mixed	21	14.1
Black	29	19.5
<b>Gestational exposures*</b>		
Alcohol	18	18.0
Smoking	31	31.0
Illicit drugs	15	15.0

\*Data available for 100 cases.

The cause of microcephaly or other CNS abnormalities was identified in 73 cases (45.0%). The leading cause was congenital infection (n=31, 19.3%), followed by isolated CNS (n=20, 12.4%), genetic syndromes still under investigation (n=13, 8%), and definitively diagnosed genetic syndromes (n=6, 3.7%); (5 cases of Down syndrome and 1 of Cornelia de Lange syndrome). In the remaining 54.9% of cases (n=89), no cause could be identified (Table 3).

**Table 3: Description of documented causes in 162 cases of microcephaly and/or other CNS abnormalities reported in Rio Grande do Sul, Brazil.**

	N	(%)
<b>Congenital infections</b>	<b>31</b>	<b>19.3</b>
Syphilis	14	(45)
Toxoplasmosis	8	(25.8)
Cytomegalovirus	6	(19.5)
Zika virus	3	(9.7)
<b>Confirmed genetic conditions</b>	<b>6</b>	<b>3.7</b>
Down syndrome	5	(83.3)
Cornelia de Lange syndrome	1	(16.7)
<b>Genetic conditions under investigation</b>	<b>13</b>	<b>8.0</b>
<b>Isolated CNS malformations</b>	<b>20</b>	<b>12.4</b>
Encephalocele	3	(15.0)
Hydrocephalus	3	(15.0)
Hydranencephaly/anencephaly	3	(15.0)
Corpus callosum agenesis	3	(15.0)
Ventriculomegaly	3	(15.0)
Meningomyelocele	2	(10.0)
Dandy–Walker malformation (suspected)	1	(5.0)
Porencephaly and corpus callosum agenesis	1	(5.0)
Lissencephaly	1	(5.0)
<b>Familial microcephaly</b>	<b>3</b>	<b>2.7</b>
<b>No documented cause*</b>	<b>89</b>	<b>54.9</b>

\*Five mothers in this group used alcohol during pregnancy; however, there was no evidence of FAS.

Of the 31 cases of congenital infection, 14 (45%) were syphilis, 8 (25.8%) were toxoplasmosis, 6 (19.5%) were cytomegalovirus (CMV), and only three (9.7%) were due to ZIKV-associated embryopathy (Table 2). Both neonates with ZIKV-associated embryopathy had a small head circumference (31, 27 and 26.5 cm respectively), evidence of calcifications on neuroimaging, arthrogryposis, and redundant scalp skin in the occipital region. Both were full-term, and both mothers had traveled to areas of Brazil in which ZIKV was known to circulate. ZIKV PCR was negative in all mothers and all infants. There were no cases of congenital rubella syndrome, and 91.6% of mothers had confirmed acquired immunity.

Twenty cases (12.4%) were classified as isolated CNS malformations (Table 3) due to a lack of neuroimaging findings characteristic of congenital infection, negativity of specific laboratory tests, and a morphological examination not consistent with ZIKV-associated embryopathy.

## Discussion

The overall prevalence of microcephaly estimated in this study was 10.2 cases per 10,000 live births (6.5 per 10,000 for severe microcephaly), which far exceeds the pre-2015 Brazilian estimate of 0.5 cases per 10,000 live births (5). For comparative purposes, in a study that evaluated live births up to March 2016 (the start of mandatory reporting) in the 15 Brazilian states with known ZIKV circulation, the overall prevalence of microcephaly at birth was 2.80 (CI 1.86–4.05) per 10,000 live births, versus 0.60 per 10,000 (CI 0.22–1.31) in four states without ZIKV transmission (7).

In the present sample, congenital infections accounted for 19.3% of cases. Toxoplasmosis, CMV infection, and congenital syphilis are among the leading causes of microcephaly secondary to maternal illness. Although the prevalence of congenital infections is highly variable, the association between them and microcephaly is well established in the literature (2,4,8). The prevalence of ZIKV-associated embryopathy is still unclear. It bears stressing that we did not find any cases of congenital rubella syndrome, and that 91.6% of mothers had acquired immunity. This corroborates the achievement of rubella eradication in Brazil, as in the rest of the Americas. Among the congenital infections, syphilis has the highest rate of maternal–fetal transmission and its prevention depends on treatment of both the mother and her sexual partner, which explains its higher prevalence (1).

In the present sample, genetic conditions (confirmed or still under etiological investigation at the end of the study) accounted for 11.7% of cases (n=19). A similar rate was reported by Graham et al in a sample of newborns with microcephaly, with 13% of cases attributable to confirmed genetic anomalies (9). The rate of low birth weight was also consistent with the literature: 67.5% (n=77) in the present sample versus 60.0% in a U.S. study (9).

Down syndrome, the most prevalent of all genetic syndromes, and Cornelia de Lange syndrome, a comparatively rare disease, have both been described as causes of microcephaly (2,4). Von der Hagen et al identified four cases of Down syndrome and two of Cornelia de Lange syndrome among 194 cases of genetic disorders in a sample of 680 newborns with microcephaly in Germany (4).

CNS malformations can also occur in an isolated (non-syndromic) manner. These accounted for 12.4% of our sample (n=20). Likewise, Von der Hagen et al reported a pattern of isolated CNS abnormalities similar to that found in the present study, with particular

emphasis on white-matter changes and neuronal migration defects (4). Neuroimaging plays an essential role in case characterization and establishment of a conclusive diagnosis, as reported in previous research (10).

In our series, the cause of microcephaly and/or CNS abnormalities could not be identified in 53.7% of cases. In similar studies, etiology remained unknown in 40–70% of cases (3,4). However, it should be noted that, as described elsewhere in the literature, if the normal distribution of HC on growth curves is followed, approximately 2.3% of all infants could be classified as microcephalic (2). We did not identify any cases of fetal alcohol syndrome (FAS). In 5 neonates with microcephaly whose mothers reported alcohol intake during pregnancy, no etiology could be determined conclusively.

This study is subject to several limitations. First, due to the nature of the ZIKV health emergency, the occasional unavailability of some diagnostic modalities, and the inability of some patients to travel to HCPA, not all clinical assessments were performed by the same team. Second, HC measurement may not have been performed in a consistently correct manner, and neuroimaging was only available to approximately 60% of newborns. Third, retrospective recall bias applies to some maternal conditions, including treatments and exposures during pregnancy (especially concerning alcohol intake). Fourth, CMV serology was available for only 29% of cases, and herpes screening was not included at all.

Finally, the unavailability of truly reliable diagnostic tests for ZIKV is another limitation of this study. As noted in other studies, ZIKV PCR in neonatal or maternal serum is often negative as little as 7 days after infection. Immunological tests for population screening are susceptible to cross-reactivity with other flavivirus infections, and were not performed systematically in our sample. Within this context, a thorough, targeted clinical examination, based on the textbook case description of congenital Zika syndrome, plays a decisive role in diagnosis (5). Thus, less severe cases of ZIKV infection may have been underreported.

Despite the aforementioned limitations, this study provides an important estimate of the etiology of microcephaly and/or other neonatal CNS abnormalities in a region adjacent to but not directly affected by a ZIKV outbreak. Several genetic syndromes and isolated CNS malformations were identified, which was expected in light of the case reporting criteria. The difficulties of identifying the etiology of microcephaly are also well established in the literature.

In short, microcephaly in Rio Grande do Sul, Brazil, is associated with conditions described in the literature and known to cause this malformation, and cannot be attributed to

ZIKV. Despite efforts by the Brazilian MoH to improve care and prevention of gestational diseases, much work remains to be done in terms of education and public health to improve the efficacy of preventive measures and ensure they reach the majority of the population.

### Acknowledgments

We thank CEVS for its support in case assessment; SIAT for its work on data investigation; the management of HCPA, which served as the referral hospital for these cases; and the Graduate Program in Medical Sciences at Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### References

1. Brazil. Protocolo de Vigilância e Resposta a Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC), 2016. Brazilian Ministry of Health. <http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/ Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>
2. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, v.73, p.887–97. 2009.
3. Cragan JD, Isenburg JL, Parker SE, et al. Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: An analysis of potential sources of variation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016 Nov; 106 (11):972-982. doi: 10.1002/bdra.23587.
4. Von der Hagen M, Pivaresi M, Liebe J, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol*, 2014; 56: 732-741. doi:10.1111/dmcn.12425
5. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:59-62. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>
6. Brazil. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunha e febre pelo vírus Zika até Semana epidemiológica 52, 2016. Boletim epidemiológico nº 3. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brazilian Ministry of Health. 2017. [http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/27/2017\\_003.pdf](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/27/2017_003.pdf)
7. Oliveira WK, Cortez-Escalante J, De Oliveira WTG, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with

- Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy – Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:242-247. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6509e2.htm>
8. Silasi M, Cardenas I, Racicot K, Kwon J-Y, Aldo P, Mor G.. Viral infections during pregnancy. 2015. *Am J Reprod Immunol*; 73: 199–213. 3. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12355>.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582523?dopt=Abstract>.
  9. Graham KA, Fox DJ, Talati A, et al. Prevalence and Clinical Attributes of Congenital Microcephaly - New York, 2013-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66(5):125-129. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6605a1.htm>
  10. Reynolds MR, Jones AM, Peterson EE et al. Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Apr 7;66(13):366-373. <https://dx.doi: 10.15585/mmwr.mm6613e1>.

## 9 ARTIGO II

Artigo será submetido ao Jornal de Pediatria

### **Caracterização clínica de 31 casos de microcefalia por infecção congênita diagnosticados no Rio Grande do Sul entre 2015-2016**

Silvani Herber, MSc<sup>1</sup>; André A. Silva, PhD<sup>2,3</sup>; Maria. Teresa V. Sanseverino, PhD<sup>3,4,5,9</sup>; Luciana Friedrich, PhD<sup>6</sup>;  
Lucas Rosa Fraga, PhD<sup>3,7</sup>; Anna Pires Terra, RN<sup>4</sup>;  
Lavínia Schuler-Faccini, PhD<sup>3,4,7,8,9</sup>, Ida.V.D Schwartz, PhD<sup>1,4,9</sup>.

<sup>1</sup> Post-Graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup> School of Medicine, UNIVATES University, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>3</sup> Teratogen Information Service - Porto Alegre, Brazil.

<sup>4</sup> Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

<sup>5</sup> School of Medicine, PUCRS University, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>6</sup> Pediatrics Service in Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>7</sup> Postgraduate Program in Genis and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul Brazil

<sup>8</sup> National Institute of Population Medical Genetics (INaGeMP), Porto Alegre, Brazil.

<sup>9</sup> Departamento de Genética, Federal University of Rio Grande do Sul Brazil

Address correspondence to: Lavínia Schuler-Faccini

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil

Phone +55 51 3359-8011

E-mail: [lavinia.faccini@ufrgs.br](mailto:lavinia.faccini@ufrgs.br)

## Resumo

**Objetivo:** Descrever as características dos recém-nascidos (RN) notificados com microcefalia e/ou outras alterações do Sistema Nervoso Central no estado do Rio Grande do Sul no período entre início de dezembro de 2015 e dezembro de 2016, diagnosticados com 5 infecção congênita (toxoplasmose, sífilis, rubéola, citomegalovírus) e zika vírus (ZIKV).

**Metodologia:** Estudo transversal realizado a partir dos dados do Registro de Eventos de Saúde Pública e dados de prontuário. A investigação incluiu sorologias para toxoplasmose e rubéola; reação em cadeia de polimerase no sangue para ZIKV e na urina para citomegalovírus; e testes não-treponêmicos para sífilis. Além disso, exames de imagem cerebral foram utilizados para complementar a investigação.

**Resultados:** Dos 162 casos notificados, 31 foram diagnosticados com infecções congênitas. Dentre os 31 casos, 21 (66.7%) eram pequenos para idade gestacional. A microcefalia grave foi identificada em 12 pacientes (38.7%) e 59.2% dos casos apresentaram alterações nos exames de imagem cerebral, o que reforça a gravidade da ação das doenças infecciosas. Em relação ao diagnóstico de infecções congênitas: 3 (9.7%) foram diagnosticados com ZIKV, 6 (19.3%) com citomegalovírus, 8 (25.8%) com toxoplasmose, e 14 (45.2%) com sífilis congênita. Nenhum caso de rubéola congênita foi diagnosticado e a imunidade adquirida das mães dos RN notificados foi de 91.6% para esta infecção. Os três casos de embriopatia por ZIKV apresentaram alterações cerebrais com presença de calcificações, clínica de artrogripose, excesso de pele occipital e irritabilidade, caracterizando o fenótipo típico da infecção por ZIKV.

**Conclusão:** A maioria dos casos de infecção congênita apresentou lesões neurológicas graves, principalmente os casos de ZIKV, o que pode ocasionar atraso no desenvolvimento neurológico e sequelas nestas crianças ao longo da primeira infância.



## Introdução

A microcefalia é um achado clínico que pode ser decorrente de anomalias congênitas ou ter origem após o parto, possuindo assim um diagnóstico heterogêneo com etiologia genética e ambiental (ASHWAL et al., 2009; SILASI et al., 2015). É definida como uma circunferência occipito-frontal, ou perímetro cefálico (PC) inferior a dois desvios-padrão (DP) em relação à média para idade gestacional e peso, sendo a microcefalia grave abaixo de 3 DP. Esta medida reflete indiretamente o tamanho do cérebro, e pode predizer anomalias em seu desenvolvimento (SILASI et al., 2015; BRASIL, 2016).

Dentre causas importantes que levam à microcefalia incluem-se as infecções congênitas, que são importantes causas de morbimortalidade neonatal. As infecções maternas durante a gestação podem resultar em danos cerebrais característicos no recém-nascido (RN), já visíveis ainda no período fetal. Dentre esses, estão incluídos, além da microcefalia, hidrocefalia, calcificações cerebrais, ventriculomegalia, anomalias de migração cortical, alterações de substância branca e hipoplasia cerebelar (ASHWAL et al., 2009; SILASI et al., 2015).

As principais infecções congênitas que causam microcefalia e/ou alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) descritas na literatura são: zika vírus (ZIKV), toxoplasmose, sífilis, rubéola e citomegalovírus (CMV) (ASHWAL et al., 2009; VON DER HAGEN et al., 2014).

A avaliação destas patologias era conhecida com a sigla T.O.R.C.H.S (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis). Entretanto, após reconhecida a associação da infecção congênita ZIKV como causa de microcefalia e outras alterações no SNC, tal sigla passou a ser chamada de Z.T.O.R.C.H.S (SCHULER-FACCINI et al., 2016; BRASIL, 2016).

Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a infecção por ZIKV na América Latina e sua possível associação com os casos de microcefalia uma emergência em saúde pública de preocupação internacional (WHO, 2016). Mesmo antes disso, em novembro de 2015, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil instituiu a notificação compulsória dos RN com microcefalia e/ou alterações do SNC (BRASIL, 2016). Com isso, casos de microcefalia puderam ser acompanhados de forma mais aprofundada.

A incidência dos casos de infecção por ZIKV na população geral apresentou taxas maiores em estados da região Nordeste do Brasil. No estado do Rio Grande do Sul (RS), o

vírus somente se tornou autóctone em abril de 2016, o que coincidiu com o início do inverno (BRASIL, 2017).

O objetivo deste estudo foi descrever as infecções congênitas em RN notificados com microcefalia e/ou outras alterações SNC entre dezembro de 2015 até o final de 2016 no estado do Rio Grande do Sul.

## **Métodos**

Estudo transversal descritivo, com dados coletados prospectivos e retrospectivos. A amostra foi selecionada a partir de um total de 162 RN notificados no Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP) com microcefalia e/ou outras alterações morfológicas do SNC no estado do RS entre 01/12/2015 e 31/12/2016. Dos 162 RN notificados por microcefalia neste período, 31 foram diagnosticados com infecção congênita.

Os critérios para notificação, nos três meses iniciais do estudo, foram definidos como PC menor de 32 centímetros para todos os RN. Após a revisão dos critérios pelo MS, estes critérios foram redefinidos como PC <2 DP em relação à média para idade gestacional (IG) e sexo, utilizando-se para o cálculo dos percentis para perímetro cefálico as planilhas InterGrowth para RN prematuros e tabelas da OMS para RN a termo (VILLAR et al., 2014), sempre corrigindo por sexo e IG.

Na RESP foram preenchidos os dados do nascimento do RN, PC, peso, IG, alterações clínicas e radiológicas; condições maternas e gestacionais e possíveis exposições da gestante.

**Critérios para diagnóstico e análises laboratoriais:** Para estabelecer o diagnóstico de infecção congênita foram consideradas as manifestações clínicas do RN e exames do RN e da mãe. Simultaneamente à notificação, amostras de sangue da mãe e do RN foram enviadas para o Laboratório Central do Estado (LACEN), onde foram realizadas as sorologias (quiomioluminescência direta) para toxoplasmose e rubéola e reação de cadeia de polimerase (PCR) para ZIKV no sangue. Os exames para sífilis por *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) no sangue e PCR na urina ou líquido para CMV foram coletados em laboratório. Não foi possível realizar a pesquisa para herpes vírus pela indisponibilidade imediata para análise da amostra.

Os exames de imagem cerebral realizados foram ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) para verificar alterações em sistema nervoso central cerebrais nos RN.

Para a definição diagnóstica foram utilizados os seguintes critérios: 1) Infecção congênita por ZIKV confirmada através de histórico materno de viagem para regiões endêmicas, *rash* cutâneo e dores articulares, associados a exames de imagem de SNC e exame físico compatíveis no RN, além da pesquisa de PCR para ZIKV no sangue. 2) Infecção congênita por CMV confirmada por PCR reagente na urina. 3) Toxoplasmose e Rubéola: confirmadas através de sorologias com Imunoglobulina (IgM) positiva no sangue. 4) Sífilis Congênita: confirmada através de VDRL do RN reagente no sangue e/ou líquido ou *Fluorescent Treponemal Antibody* (FTA-Abs) positivo.

**Sistema de avaliação:** A avaliação dos casos notificados iniciou-se através do Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS), que centralizou as informações dos casos notificados enviados pelos serviços de saúde de cada município. Uma equipe multidisciplinar composta por geneticistas, pediatras, neurologistas e enfermeiros do Serviço de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) avaliou todos os registros da RESP e os resultados do LACEN. O atendimento e a avaliação dos pacientes foram realizados inicialmente na cidade de origem e, caso este local não dispusesse de profissionais e exames necessários para investigação, os mesmos eram referenciados ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Para esses pacientes, exames adicionais foram conduzidos, incluindo exames de imagem e outros específicos conforme a indicação de cada caso. A investigação do RN incluía avaliação clínica, informações sobre a gestação e exames de imagem cerebral para conclusão ou exclusão de uma doença infecciosa. Foram avaliados pelos autores no HCPA quatorze crianças, sendo que os demais pacientes foram avaliados nas suas cidades de origem.

**Análise estatística:** A análise da amostra foi realizada no programa SPSS® versão 20.0. Os dados descritivos estão apresentados em frequência. As variáveis paramétricas foram apresentadas através de média  $\pm$  desvio-padrão.

**Aspectos éticos:** O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG/HCPA) sob o nº 16-0577. Está em conformidade com as regulamentações vigentes no âmbito da pesquisa envolvendo seres humanos, em especial a Resolução 466, do ano de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, e suas resoluções complementares, além das normas e dos regulamentos da própria instituição.

## Resultados

Dentre os 31 casos com infecção congênita, a maioria (77.4%) era do sexo feminino. Em 45.1% dos casos identificou-se baixo peso ao nascer (pacientes com peso menor de 2.500g) e 66.7% eram pequenos para idade gestacional (PIG). Quanto ao PC, 38.7% apresentaram microcefalia grave, e 59.2% dos casos apresentarem alterações cerebrais nos exames de imagem. Em relação às características maternas, a maioria das mães 70.9% tinham idade entre 20 e 35 anos e 77.4% eram autodeclaradas brancas (Tabela 1).

Em relação ao diagnóstico de infecções congênitas: 3 pacientes (9.7%) foram diagnosticados com ZIKV, 6 (19.3%) com CMV congênito, 8 (25.8%) com toxoplasmose congênita e 14 (45.2%) dos RN foram diagnosticados com sífilis congênita (Tabela 1). Nenhum caso de rubéola congênita foi diagnosticado, sendo que as mães apresentaram imunidade para esta doença em 91,6% do total de caso notificados.

**Tabela 1: Características maternas e dos 31 recém-nascidos com microcefalia e/ou alterações no SNC diagnosticados com infecção congênita.**

<b>Características recém-nascido (n=31)</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo</b>		
Feminino	24	77,4
Masculino	7	22,6
<b>Diagnóstico</b>		
Zika	3	9,7
Citomegalovírus	6	19,3
Toxoplasmose	8	25,8
Sífilis	14	45,2
<b>Peso ao nascimento</b>		
Muito baixo peso (< 1.500 gramas)	4	12,9
Baixo peso (1.500 – 2.500 gramas)	14	45,1
Peso normal (>2.500 gramas)	13	41,9
<b>Pequeno para Idade Gestacional</b>		
	<b>21</b>	<b>66,7</b>
Zika (n=3)	2	66,7
Citomegalovírus (n=6)	3	50,0
Toxoplasmose (n=8)	7	87,5
Sífilis (n=14)	9	64,9
<b>Prematuridade</b>		
	<b>9</b>	<b>30</b>
Zika (n=3)	0	0
Citomegalovírus (n=6)	1	16,7
Toxoplasmose (n=8)	3	37,5
Sífilis (n=14)	5	35,7
<b>Percentil do perímetro cefálico &lt;3 DP</b>		
	<b>12</b>	<b>38,7</b>
Zika (n=3)	2	66,7
Citomegalovírus (n=6)	3	50
Toxoplasmose (n=8)	2	25
Sífilis (n=14)	5	35,7
<b>Alterações cerebrais em exames de imagem*</b>		
	<b>16</b>	<b>59,2</b>
Zika (n=3)	3	100
Citomegalovírus (n=6)	4	66,7
Toxoplasmose (n=8)	6	75
Sífilis (n=14)	3	21,4
<b>Características Maternas</b>		
<b>Idade</b>		
<20	6	19,3
20-35	22	70,9
>35	3	9,8
<b>Etnia</b>		
Branca	24	77,4
Parda	4	12,9
Preta	3	9,7

\*O exame de imagem cerebral foi realizado em 27 pacientes.

### **Síndrome congênita do ZIKV**

Três pacientes foram diagnosticados como síndrome congênita do ZIKV (Tabela 2). Para o paciente 1, foram realizadas nove consultas de pré-natal, a mãe referiu manchas vermelhas e viagem para o Sudeste do Brasil (onde havia circulação do ZIKV) cerca de dez dias antes do quadro clínico, no final do primeiro trimestre gestacional. O RN nasceu com microcefalia (PC 31cm) e apresentou luxação de quadril, pé torto bilateral e estrabismo.

Para o paciente 2, foram realizadas onze consultas de pré-natal, mãe apresentou manchas vermelhas, febre, mialgia, artralgia e dor retro orbital no final do primeiro trimestre de gestação, cerca de dez dias após viagem para o Nordeste do país onde havia circulação do vírus. O RN nasceu com microcefalia grave (PC 27cm).

A mãe do paciente 3, refere não ter viajado durante a gestação, apresentou os sintomas específicos da infecção por ZIKV: exantema, artralgia, mialgia, no segundo trimestre de gestação. O RN 3 apresenta cavalgamento de suturas, proeminência supraorbitária acentuada, retrognatia, atraso de erupção dentária, artrogripose, hipoatividade motora, hipertonia, polegar cortical, atraso do DNPM.

Todas as mães e RN tiveram PCR para ZIKV pós-natal negativo, o que era esperado devido à limitação do PCR fora da fase aguda da doença. Esse exame não estava disponível à época da apresentação do quadro clínico das gestantes. Ambos RN apresentaram artrogripose, excesso de pele na região occipital e alterações ao exame neurológico (irritabilidade, choro excessivo, hipertonia, adução excessiva dos polegares, reflexos miotáticos hiperreativos).

### **Citomegalovírus congênito**

Seis RN tiveram diagnóstico de CMV (Tabela 2). Destes, três apresentaram microcefalia grave. Todos realizaram exame de imagem, sendo que três apresentaram alterações cerebrais compatíveis com infecções congênicas. Três RN realizaram avaliação oftalmológica sendo que o RN 5 apresentou alteração inespecífica em retina e o RN 6 apresentou microftalmia. O RN 7, além do PCR na urina, coletou sorologias que foram reagentes para IgM e IgG, apresentando ainda micrognatia e atraso de desenvolvimento.

**Tabela 2: Descrição dos casos de Síndrome Congênita do Zika Vírus e Citomegalovírus.**

<b>Zika Vírus (n=3)</b>						
<b>Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>IG</b>	<b>PN</b>	<b>PC/ Percentil</b>	<b>PCR Alterado</b>	<b>Exame de imagem cerebral</b>
1	M	37	2740	31 <2 DP	ND	US: Redução do volume cerebral. TC: Pequenas calcificações de aspecto puntiforme periventriculares, acompanhadas de aumento das dimensões do sistema ventricular com predominância dos cornos posteriores (colpocefalia) e irregularidade nos contornos. RNM: Lisencefalia e polimicrogiria. Paquigiria. Redução da substância branca supratentorial. Desproporção crânio/facial.
2	F	38	2436	27 <3 DP	ND	RNM: Atrofia cerebral, lisencefalia, paquigiria, microcalcificações.
3	F	37	2100	26,5 <3 DP	ND	RNM: Desproporção crânio/facial. Atrofia cerebral, lisencefalia, calcificações.
<b>Citomegalovírus (n=6)</b>						
<b>Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>IG</b>	<b>PN</b>	<b>PC/ Percentil</b>	<b>PCR Alterado</b>	<b>Exame de imagem cerebral</b>
4	F	38	2490	30 <3DP	Urina Líquor	US: Imagens císticas em situação subependimária bilateralmente. TC: sem alterações.
5	F	35	2320	30 <1DP	Urina	US: Zonas de calcificação periventricular, volumes reduzidos nos giros frontais e parietais. Corpo caloso formado, mas fino. TC: Pequenas calcificações periventriculares bilateralmente. RNM: Calcificações periventriculares.
6	M	37	2685	31 <2DP	Urina	TC sem alterações.
7	M	37	2510	29 <3DP	Urina	RNM: Aumento global dos espaços líquóricos, por redução volumétrica encefálica. Simplificação do padrão de sulcos e giros corticais, com áreas de espessamento da cortical relacionados a distúrbio de migração neuronal, com padrão predominante de polimicrogiria. Calcificações. periventriculares. Alteração na morfologia do cerebelo.
8	F	38	2666	31 <2DP	Urina	TC sem alterações.
9	M	40	2255	28.5 <3DP	Urina	TC: Sinais de redução do volume craniano. Calcificações parenquimatosas fronto-parietais bilaterais menores que 6mm. Os ventrículos laterais são grosseiramente paralelos podendo estar associados a colpocefalia.
Nº: Número de identificação PN: Peso ao Nascimento em grammas IG: Idade Gestacional em semanas PC: Perímetro Cefálico em centímetros				DP: Desvio padrão PCR: Reação de cadeia de polimerase ND: Não detectável		TC: Tomografia computadorizada US: Ultrassonografia RNM: Ressonância Nuclear Magnética

### **Toxoplasmose congênita**

Oito RN tiveram diagnóstico de toxoplasmose congênita (Tabela 3). Dois RN apresentaram microcefalia grave. Todos os oito RN realizaram exame de imagem, e destes, seis apresentaram alterações, sendo que os RN 11 e 15 apresentaram calcificações cerebrais e o RN 11 apresentou também hidrocefalia. Cinco RN realizaram avaliação oftalmológica, sendo que três tinham alterações graves compatíveis com toxoplasmose. As mães 12, 13, 15 e 16 tiveram outra doença materna associada, sendo diabetes, epilepsia, sífilis tratada e Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV), respectivamente. A mãe do RN 16 era usuária de crack e apresentou sífilis tratada durante a gestação, sendo o VDRL e FTA-Abs negativos no RN.



**Tabela 3: Descrição dos casos de Toxoplasmose Congênita (n=8).**

Nº	Sexo	IG	PN	PC/ Percentil	IgM	Alteração Oftalmológica	Exame de imagem cerebral
10	F	37	2405	31.5 <2 DP	Líquor	Ortotropia	US: Diminuta imagem hipo/anecoica no plexo coroide do ventrículo lateral esquerdo provavelmente cisto pequeno.
11	F	35	1925	29 <2 DP	Sangue	Microcórnea Microftalmia Deslocamento de retina	US: Calcificações, cistos, redução do parênquima, acentuada hidrocefalia, leucoencefalomalácia. TC: Hidroanencefalia, calcificações.
12	F	38	2668	31 <2 DP	Sangue	Fundo de olho normal	TC: sem alterações.
13	F	39	2830	31.5 <2 DP	Sangue	NR	TC: sem alterações.
14	M	38	2625	30 <3 DP	Sangue/ Líquor	NR	TC: Proeminência dos sulcos corticais de forma difusa. Aparente disgenesia do corpo caloso. Hipoplasia do vermis cerebelar.
15	F	31	1200	24.5 <2DP	Sangue/ Líquor	Uveíte posterior com envolvimento macular e vitreíte	TC: Calcificações grosseiras predominantemente corticais bilaterais e simétricas e junto de parede dos ventrículos laterais. Dilatação do sistema ventricular, colpocefalia. Cavum do septo pelúcido.
16	F	38	2570	30.5 <2 DP	Líquor	Fundo de olho normal	TC: Pequena coleção subdural junto do tentório e região occipital. Pequeno cefalo-hematoma na região parietal direita.
17	F	36	1070	24 <3DP	Sangue	NR	US: Aumento mínimo de ecogenicidade de substância branca periventricular. TC: Sinais de redução volumétrica cerebral.

Nº: Número de Identificação  
PN: Peso ao Nascimento em gramas  
IG: Idade Gestacional em semanas

PC: Perímetro Cefálico em centímetros  
DP: Desvio Padrão  
IgM: Imunoglobulina M

TC: Tomografia Computadorizada  
US: Ultrassonografia  
NR: Não realizou

### Sífilis Congênita

Quatorze RN apresentaram sífilis congênita. Destes, doze eram do sexo feminino e dois do sexo masculino (Tabela 4). A média da IG foi 36 semanas (variando de 32 a 41 semanas), sendo cinco pré-termos. Dos dez RN que realizaram exame de imagem, três

apresentavam alterações cerebrais. A titulação de VDRL materno variou de 1:4 a 1:250 e a titulação de VDRL do RN variou de 1:1 a 1:64. O VDRL no líquido foi coletado em oito RN, sendo que dois resultados foram alterados. Seis RN realizaram RX de ossos longos, todos sem alterações. A genitora do paciente 19 era também HIV positivo.

**Tabela 4: Descrição dos casos de Sífilis Congênita (n=14).**

Nº	Sexo	IG	PN	PC/ Percentil	VDRL Mãe	VDRL RN	Exame de imagem cerebral
18	M	33	1455	27.2 <2 DP	1:256	1:64	US: Hemorragia grau 1.
19	F	38	2310	30 <3 DP	1:8	1:2	ND
20	F	38	3160	31 <2 DP	1:8	FTAabs R	US sem alterações
21	F	38	2500	30.5 <2 DP	1:4	1:1 FTAabs R	ND
22	F	37	2535	30 <3 DP	1:8	R*	ND
23	F	37	2740	31.5 <2 DP	1:1	R*	TC sem alterações.
24	F	37	1725	30 <3 DP	1:4	1:1	US sem alterações.
25	F	32	1120	26 <2 DP	1:2	R*	US: Vasculopatia mineralizante nos tálamos. Ventriculos de dimensões e aspectos normais.
26	F	35	1535	27 <3 DP	1:64	1:8	US sem alterações.
27	M	37	1785	30 <3 DP	1:8	1:1	US: Sugestivo de infecção congênita. Imagens císticas no sulco caudotalâmico.
28	F	38	2775	31.5 <2 DP	1:4	1:4	ND
29	F	35	2015	30 <1 DP	1:1024	FTAabs R	US sem alterações.
30	F	41	3105	31 <2 DP	1:2	FTAabs R	US sem alterações
31	F	36	1995	29 <2 DP	1:64	1:16	US sem alterações.

Nº: Número de identificação

PN: Peso ao Nascimento em gramas

IG: Idade Gestacional em semanas

PC: Perímetro Cefálico em centímetros

R: Reagente (mas sem valores de titulação disponível)

DP: Desvio padrão

ND: Não disponível

TC: Tomografia computadorizada

US: Ultrassonografia

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

FTAabs: Teste de absorção de anticorpos treponêmicos

## Discussão

Em 2016 foi comprovada a associação da microcefalia com o ZIKV (SCHULER-FACCINI et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016). As infecções congênitas aumentam a morbimortalidade perinatal; por isso, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais. As infecções congênitas, tais como toxoplasmose, sífilis e CMV podem causar microcefalia e outras alterações do SNC, além de várias outras alterações no RN (VON DER HAGEN et al., 2014; ASHWAL et al., 2009).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) inclui no pré-natal os exames e tratamento para toxoplasmose e sífilis (BRASIL, 2010; MARTINS-COSTA et al., 2017). De fato, na última década o MS vem desenvolvendo melhorias para a assistência da gestante através de protocolos, diminuindo assim a morbimortalidade perinatal e neonatal. Um grande exemplo é a erradicação da rubéola congênita, o que se confirma pelo fato de que nenhum RN foi diagnosticado com tal infecção. Além disso, as puérperas dos RN notificados apresentaram 91.6% de imunidade adquirida, o que corrobora com a meta mundial de erradicação da infecção por rubéola alcançada pelo programa de vacinação do Brasil (MARTINS-COSTA et al., 2017; BRASIL, 2010).

Nesse estudo, 66.7% dos RN eram PIG e 30% eram pré-termos. Tais características estão comumente presentes nas infecções congênitas devido à resposta inflamatória (ASHWAL et al., 2009). Dados semelhantes de baixo peso e prematuridade foram relacionados em pacientes com microcefalia (GRAHAN et al., 2017; CRAGAN et al., 2016). Além disso, o peso e a prematuridade são fatores que aumentam o risco de morte perinatal e futuras sequelas, já que os danos ao feto são irreversíveis. O diagnóstico e o tratamento precoce da gestante podem minimizar as sequelas no caso de toxoplasmose, CMV e sífilis (MARTINS-COSTA et al., 2017; MAIA et al., 2015).

Um achado importante na amostra avaliada foi o fato de que 38.7% dos RN apresentaram microcefalia grave e 59.2% apresentaram alterações nos exames de imagem, indicando uma alta taxa de alterações neurológicas graves, o que reforça o conhecimento de quão grave as infecções congênitas podem causar se apresentar no RN. As lesões dos casos de ZIKV, como já descritos na literatura, são diferentes das demais infecções e auxiliaram no diagnóstico diferencial, principalmente enquanto não existem até o momento exames sorológicos disponíveis para a população em geral (SCHULER-FACCINI et al., 2016; DEL CAMPO et al., 2016).

Os dois casos de ZIKV apresentaram PCR não detectável, o que era esperado, já que o PCR deve ser realizado no período agudo da infecção. Os sintomas relatados pelas mães como manchas vermelhas, febre, mialgia, artralgia e dor retro orbitária são característicos das infecções do ZIKV, o que foi importante para a conclusão diagnóstica (BRASIL 2016, WHO 2016). Nos RN, foram encontradas as manifestações clínicas identificadas como artrogripose, excesso de pele na região occipital, alterações ao exame neurológico e os exames de imagem com achados compatíveis com o quadro clássico de ZIKV, com calcificações cerebrais e atraso no desenvolvimento cerebral (SCHULER-FACCINI et al., 2016; OLIVEIRA-MELO et al., 2016; JOUVANNIC et al., 2016).

A tríade clássica da toxoplasmose congênita constitui-se de hidrocefalia, coriorretinite e calcificações cerebrais. Em estudo realizado em crianças com toxoplasmose congênita identificou-se microcefalia em 20,8%, calcificações intracranianas em 37.5% e coriorretinite em 54% da amostra (BISCHOFF et al., 2016). Em nosso estudo foi identificado um caso de hidrocefalia, três casos de coriorretinite e dois casos de calcificações cerebrais. A microcefalia não é uma característica na maioria dos RN infectados por toxoplasmose, pois apesar das lesões neurológicas o PC é maior devido à hidrocefalia.

Os RN infectados por CMV são geralmente assintomáticos; porém, cerca de 10% dos RN apresentam sintomas e, destes, 20% a 30% apresentam sintomas graves, com alterações cerebrais (ventriculomegalia, microcefalia com ou sem calcificações cerebrais) (PASTORE, 2010; MARTINS-COSTA et al., 2017; ÇELIKEL et al., 2015). A infecção congênita por CMV tem prevalência que varia entre 0,2% e 2,2% dos nascidos vivos (YAMAMOTO et al., 2011).

Dos quatorzes casos de sífilis congênita, cinco apresentaram microcefalia grave. A sífilis foi a infecção mais frequente no estudo (45.2%), o que era esperado por ser a doença mais frequente na população em geral, e pela taxa de transmissão da gestante para o feto ser de 70 a 100% maior do que em outras infecções (MARTINS-COSTAS et al., 2017). Apesar dos esforços do MS em reduzir os casos de sífilis, esta doença ainda está associada a outros fatores de risco como HIV e a utilização de drogas. As dificuldades de diminuição da incidência e transmissão desta doença são devido ao tratamento inadequado da gestante e do parceiro (FUCHS et al., 2016; BRASIL, 2010).

A infecção por HIV foi identificada em dois pacientes, um em associação à toxoplasmose e outro associada à sífilis. Devido à imunossupressão, as infecções do grupo STORCH são mais prevalentes em pessoas infectadas pelo HIV. Contudo, não está

estabelecida na literatura se a infecção congênita por HIV é causa de microcefalia (MAIA et al., 2015; ASHWAL et al., 2009). Em um estudo realizado com RN de mães HIV positivas, a toxoplasmose foi identificada em 1,5%, rubéola em 1,3%, CMV em 1,3% e sífilis em 3,8% dos casos (MAIA et al., 2015).

Este estudo está sujeito a algumas limitações: o estudo coletou dados retrospectivos sujeitos ao viés de perda de informação, sendo que não foi possível estabelecer o trimestre em que ocorreu a maioria das infecções para comparar com os achados clínicos dos RN. Os exames laboratoriais não foram realizados no mesmo laboratório e o PCR para CMV não estava disponível para todos os RN notificados. O exame para herpes vírus não foi disponibilizado pelo estado e é pouco disponível em outros laboratórios. No entanto, a importância deste trabalho foi fundamental para avaliar a prevalência das infecções congênitas incluindo o ZIKV em uma amostra de casos de microcefalia. O estudo foi desenvolvido durante um período de alterações das orientações do MS no que diz respeito aos critérios diagnósticos de microcefalia, e os profissionais de saúde necessitavam identificar uma patologia que ainda não era bem conhecida. Uma vez que a disponibilização dos exames necessitava ser absorvida pelos serviços de saúde, exames de imagem cerebral como a RNM tornaram-se dispendiosos e de mais difícil acesso. No entanto, pode-se observar nesse estudo que a US e a TC demonstraram as alterações específicas das doenças infecciosas com adequada sensibilidade.

Após o início da notificação compulsória para RN com microcefalia e/ou outras alterações do SNC, foi possível descrever estas patologias e a sua associação com microcefalia e demais alterações neurológicas. As ações que já existem no MS podem ser melhoradas principalmente nas causas evitáveis. A prevenção do ZIKV já está sendo exaustivamente trabalhada pelo MS no controle do vetor e orientações para mulheres que desejam engravidar.

As perspectivas para o estudo dizem respeito à importância de que a notificação compulsória seja uma medida que possa identificar a frequência em que a microcefalia é causada por infecções congênitas, incluindo o ZIKA. A infecção por ZIKV foi pouco frequente no estudo, o que era esperado pela baixa circulação do vírus no estado. A maioria dos casos de infecção congênita apresentou lesões neurológicas graves, principalmente os casos de ZIKV, o que pode ocasionar atraso no desenvolvimento neurológico e sequelas nestas crianças ao longo da primeira infância. Dessa forma, este estudo traz informações nunca antes coletadas, que podem auxiliar e servir como base para políticas públicas de saúde

para manejo dessas infecções na gravidez e no cuidado e necessidades de saúde para triagem e cuidado de RN.

### **Financiamento**

Programa de apoio Fundo de Incentivo a Pesquisa de Eventos (FIPE) e Conselho Nacional de Desenvolvimento e Científico e Tecnológico (CNPq).

### **Conflito de interesse**

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

### **Agradecimentos**

Ao Centro de Vigilância em Saúde Estadual (CEVS) pelo apoio na avaliação dos casos. Ao SIAT pelo trabalho desenvolvido na investigação dos dados. À administração do HCPA por ter sido o hospital referência. Ao Programa de Pós-Graduação Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do sul.

### **Referências**

ASHWAL, S.; MICHELSON, D.; PLAWNER, L., DOBYNS, W.B. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v.73, p.887–97. 2009.

BISCHOFF, A.R.; FRIEDRICH, L.; CATTAN, J.M. Incidence of Symptomatic Congenital Toxoplasmosis During Ten Years in a Brazilian Hospital. **Pediatr Infect Dis J.**, v.35, n.12, p.1313-1316. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunha e febre pelo vírus Zika até Semana epidemiológica 52.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim epidemiológico nº5, v.48. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de Vigilância e Resposta a Ocorrência**

**de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC)** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 8ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

ÇELIKEL, E et al. Evaluation of 98 immunocompetent children with cytomegalovirus infection: importance of neurodevelopmental follow-up. **Eur J Pediatr.**, v.174, n.8, p.1101-7. 2015.

CRAGAN, J.D.; ISENBURG, J.L.; PARKER, S.E., et al. Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: An analysis of potential sources of variation. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.**, v.106, n.11, p.972-982. 2016.

FUCHS, F.; MICHAUX, K.; ROUSSEAU, C.; OVETCHKINE, P.; AUDIBERT, F. Syphilis Infection: An Uncommon Etiology of Infectious Nonimmune Fetal Hydrops with Anemia. **Fetal Diagn Ther**, v.39, p.74–77, 2016.

GRAHAM, K.A.; FOX, D.J.; TALATI, A., et al. Prevalence and Clinical Attributes of Congenital Microcephaly - New York, 2013-2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v.66, n.5, p.125-129. 2017.

JOUVANNIC, J.M.; FRISZER, S.; LEPARC-GROFFAT, I., et al. Zika Virus Infection in French Polynesia. **The Lancet**, v.387, n.10023, p.1051–1052, 2016.

MAIA, M.M.M.; LAGE, E.M.; MOREIRA, B.C.; DEUS, E.A.; FARIA, J.G.; PINTO, J.A.; MELO, V.H. Prevalência de infecções congênitas e perinatais em gestantes HIV positivas da região metropolitana de Belo Horizonte. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.37, n.9, p.421-427. 2015.

MARTINS-COSTA, S.H.; RAMOS, J.G.; MAGALHÃES, J.A.; PASSOS, E.P.; FREITAS, F. Infecções pré natal. In: **Rotinas de obstetrícia**. 7ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.894.

MARIN, L.J.; CARDOSO, E.S.; SOUSA, S.M.B.; CARVALHO, C.B.; RAIOL, M.R.; GADELHA, S.R.. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. **Virol J**, v.13, n.1, p.148. 2016.

MIURA, E.; MIURA, C. S. Infecções Perinatais e Congênitas. In: Ferreira. **Pediatria: Diagnóstico e Tratamento**. 1ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2007. cap.3.

OLIVEIRA-MELO, W.K.; CORTEZ-ESCALANTE J.; OLIVEIRA, W.T.G. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy – Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.65, p.242-247. 2016

PASTORE, A. R. **Ultrassonográfica em ginecologia e obstetrícia**. 2ª edição. Revinter. 2010.

RASMUSSEN , SA. M.D., Denise J. Jamieson, M.D., M.P.H., Margaret A. Honein, Ph.D., M.P.H., and Lyle R. Petersen, M.D., M.P.H. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. **N Engl J Med** 2016; 374:1981-1987 May 19, 2016

SCHULER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E.M.; FEITOSA, I.M., ET AL. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.65, p.59-62. 2016.

VILLAR, J.; CHEIKH ISMAIL, L.; VICTORA, C.G., et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup>. **Project. Lancet**, v.384, n.9946, p.857-68. 2014.

VON DER HASEN, M; PIVARCSI, M.; LIEBE, J. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. **Dev Med Child Neurol**, v.56, p.732–741. 2014.

YAMAMOTO, A.Y.; MUSSI-PINHATA, M.M.; ISAAC, M.L.; AMARAL, F.R.; CARVALHEIRO, C.G.; ARAGON, D.C.; MANFREDI, A.K.; BOPPANA, S.B.; BRITT, W.J. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. **Pediatr Infect Dis J.**, v.30, n.12, p.1043–1046. 2011.



## **10 CONCLUSÕES**

### **Objetivo Específico 1: Verificar a prevalência estimada de recém-nascidos notificados com microcefalia grave no Estado do Rio Grande do Sul.**

A prevalência encontrada foi superior aos dados estimados anteriormente no RS, sendo que a prevalência foi menor que no nordeste do país. Os dados sobre prevalência foram realizados em grande maioria em estudos retrospectivos ao surto de ZIKV. Possivelmente, no estado do RS não houve aumento da prevalência de microcefalia grave devido ao ZIKV, mas foi possível identificar outras causas da microcefalia.

### **Objetivo Específico 2: Averiguar o fator causal da microcefalia e/ou outras alterações do SNC.**

Este objetivo foi alcançado, apesar da dificuldade em completar a investigação de forma mais sistemática. Além disso, o estudo foi desenvolvido assumindo a disponibilidade dos serviços para realizar os exames necessários e o envio das informações pelos municípios.

Não foi possível identificar a causa da microcefalia em uma parte importante da amostra. Este achado fez com que o grupo percebesse a importância de realizar o seguimento destes pacientes para identificar as demais causas e observar o DNPM.

### **Objetivo Específico 3: Caracterizar os casos de infecção congênita.**

A descrição dos RN com infecção congênita foi possível, identificando principalmente as alterações neurológicas, incluindo a microcefalia. Esta avaliação foi fundamental para verificar a diferença entre as infecções congênicas e descrever os casos selecionados a partir de uma alteração como a microcefalia. A sífilis congênita foi a infecção mais frequente no estudo, isso ocorreu provavelmente pelo fato da sífilis ter a maior taxa de transmissão de mãe para feto. No entanto, os casos de ZIKV e citomegalovírus apresentaram lesões neurológicas mais graves. O baixo peso para idade gestacional foi frequente no estudo, o qual pode ser causado pelas infecções congênicas.

Não foi possível coletar sorologias para herpes vírus e citomegalovírus para a maioria dos pacientes, pois o exame não foi disponibilizado pelo Estado.

**Objetivo Específico 4: Descrever características gestacionais tais como: idade, etnia, e fatores de exposição durante a gestação, tais como: cigarro, álcool, drogas ilícitas.**

Estes dados apresentaram o viés recordatório das mães e de registro de outros serviços. As condições socioeconômicas não foram coletadas neste estudo, no entanto podem ter influenciado nas condições de crescimento do feto e esta condição está associada aos hábitos e exposições maternas. No entanto, o hábito de ingerir álcool é o fator mais preocupante nesta amostra, pois não foi possível identificar a SAF pela impossibilidade de que todos os RN fossem avaliados por um geneticista e sinais clínicos poderem ser sutis ou ausentes.

**Objetivo Específico 5: Identificar características do RN tais como: peso, PC, IG, classificação do tamanho.**

A microcefalia grave foi identificada em metade dos casos notificados e a alteração neurológica por exames de imagem foi detectada em quase metade dos pacientes que realizaram o exame, o qual caracteriza possíveis sequelas graves ao paciente. O baixo peso e a prevalência de RN PIG foram identificados na maioria da amostra. Estas alterações são preocupantes, pois aumentam o risco de morbimortalidade do RN, além de comprometer o desenvolvimento da criança.

## **11 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS**

Após o início da notificação compulsória para RN com microcefalia e/ou alterações do SNC, foi possível descrever estas doenças e a associação com microcefalia e demais alterações. As ações que já existem no MS podem ser melhoradas principalmente nas causas evitáveis, como o caso da sífilis, a qual foi a infecção congênita mais freqüente no estudo. Uma vez que a prevalência de casos de sífilis no mundo vem aumentando. A prevenção do ZIKV já está sendo exaustivamente trabalhada pelo MS no controle do vetor e orientações para mulheres que querem engravidar.

As perspectivas para o estudo é que a notificação compulsória seja uma medida que possa identificar a frequência em que a microcefalia é causada por infecções congênitas, incluindo o ZIKA. A infecção por ZIKV foi pouco frequente no estudo, o que era esperada pela baixa circulação do vírus no estado. A maioria dos casos de infecção congênita apresentou lesões neurológicas graves, principalmente os casos de ZIKV, o que pode ocasionar atraso no desenvolvimento neurológico e graves sequelas nestas crianças ao longo da primeira infância. Dessa forma, este estudo traz informações nunca antes coletadas que podem auxiliar e servir como base para políticas públicas de saúde para manejo dessas infecções na gravidez e no cuidado e necessidades de saúde para triagem e cuidado de RN.

Este estudo pode servir de base para alterações do protocolo, assim como melhorar a avaliação e acompanhamento das crianças com microcefalia.

## REFERÊNCIAS

ADIBI, J.J.; MARQUES, E.T.A.; CARTUS, A.; BEIGI, R.H. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. **Lancet**, v.387, p.1587–90. 2016.

ASHWAL, S.; MICHELSON, D.; PLAWNER, L., DOBYNS, W.B. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v.73, p.887–97. 2009.

ASKIN, D.F. Problemas de saúde dos recém-nascidos. In: HOCKENBERRY, MJ; WILSON, D (Org.). **WONG, Fundamentos de enfermagem pediátrica**. 8ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2011. cap. 9, p. 249-330.

BARROS, M.L.; FERNANDES, D.A.; MELO, E.V.; PORTO, R.L.S.; MAIA, M.C.A.; GODINHO, A.S.; FERRÃO, T.O.; PEREIRA, C.U. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. **Radiol Bras**, v.45, n.6, p.309–314, 2012.

BISCHOFF, A.R.; FRIEDRICH, L.; CATTAN, J.M., et al. Incidence of Symptomatic Congenital Toxoplasmosis During Ten Years in a Brazilian Hospital. **Pediatr Infect Dis J.**, v.35, n.12, p.1313-1316. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 4, 2017**. Boletim epidemiológico nº5, v.48. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, da Semana Epidemiológica 45/2015 até a Semana Epidemiológica 02/2017**. Boletim epidemiológico nº6, v.48. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Protocolo da atenção básica: Saúde das Mulheres** / Ministério da Saúde, Instituto Sírio Libanês de Ensino e Pesquisa. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de Vigilância e Resposta a Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC)** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde; **Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2016c.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Nascidos vivos – Brasil [online database]**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016d. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>. Acesso em: 24 set. 2016

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde; **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde; **Sífilis 2015**. Boletim epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Protocolo de atendimento: mulheres em idade fértil, gestantes, puérperas e bebês com microcefalia**, 2015b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/14/Protocolo-de-Atendimento.pdf>>. Acesso em: 24 set. 2016

\_\_\_\_\_. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Ministério da Saúde. **Atenção à saúde do recém-nascido Volume 1: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais**. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Ministério da Saúde. **Atenção à saúde do recém-nascido Volume 2: guia para os profissionais de saúde: intervenções comuns, icterícia e infecções**. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco** / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012a.

\_\_\_\_\_. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde; Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Manual AIDPI neonatal** / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. 3ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012c.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012d.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 8ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico** / Ministério da Saúde,

Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 5ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.

BOPPANA, S.A.R.; NOVAK, Z.; SHIMAMURA, M.; TOLAN, R.; PALMER, A. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. **JAMA**. 2010.

CÂMARA, J.T. **Prevalência de infecções de transmissão vertical: toxoplasmose, rubéola, hepatite B, sífilis, infecção pelo citomegalovírus e pelo vírus da imunodeficiência humana em gestantes atendidas em Caxias, Maranhão**. Dissertação (Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, 2014.

CAMARA, J. T.; SILVA, M.G.; CASTRO, A.M. Prevalência de toxoplasmose em gestantes atendidas em dois centros de referência em uma cidade do Nordeste, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro. v.37, n.2. p.64-70. Fev. 2015.

CAMPOS, G.S.; BANDEIRA, A.C.; SARDI, S.I. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v.21, p.1885-1886. 2015.

CARDOSO, A.R.; ARAÚJO, M.A.; ANDRADE, R.F.V.; SARACENI, V.; MIRANDA, A.E.; DOURADO, M.I.C. Underreporting of Congenital Syphilis as a Cause of Fetal and Infant Deaths in Northeastern Brazil. **PLoS One**. 2016.

CIFUENTES, M.Y.; ENRÍQUEZ, C.V.O. The congenital syphilis protocol used at the Instituto Materno Infantil-Hospital la Victoria, Bogotá. **Rev. salud pública**, vol.15, n.3, p. 434-445, 2013

COSTA, R.S.; CALDEVILLA, D.E.; GALLO, P.R.; SENA, B.F.; LEONE, C. Incidence and characteristics of insufficient birth weight newborns to underweight from a cohort of neonates in a public hospital regional metropolitan area. **J. Hum Growth and Dev**, v.23, n.2, p.238-244, 2014.

CRAGAN, J.D.; MAI, C.T.; PETERSEN, E.E., et al. Baseline Prevalence of Birth Defects Associated with Congenital Zika Virus Infection - Massachusetts, North Carolina, and Atlanta, Georgia, 2013-2014. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v.66, n.8, p.219-222. 2017.

CRAGAN, J.D.; ISENBURG, J.L.; PARKER, S.E., et al. Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: An analysis of potential sources of variation. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.**, v.106, n.11, p.972-982. 2016.

CUNNINGHAM, F.G.; LEVENO, K.L.; BLOOM, C.Y.; SPONG; DASHE; HOFFMAN; CASEY; SHEFIELD. **Obstetrícia de Williams**. 24ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2016.

DEL-CAMPO, M.; FEITOSA, I.M.; RIBEIRO, E.M. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **Am J Med Genet**, v.173, n.4, p.841-857. 2017.

DELFORGE, M.L.; COSTA, E.; BRANCART, F.; GOLDMAN, D.; MONTESINOS, I.; ZAYTOUNI, S.; MARCHANT, A.; DONNER, C. Presence of Cytomegalovirus in Urine and

Blood of Pregnant Women With Primary Infection Might Be Associated With Fetal Infection. **J Clin Virol**, v.90, p.14-17. 2017.

DETSCH, J.C.; ALMEIDA, A.C.R.; BORTOLINI, L.G.C.; NASCIMENTO, D.J.; RÉA, R.R. Marcadores para o diagnóstico e tratamento de 924 gestações com diabetes melito gestacional. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.55, n.6, p.389-98. 2011

EUROCAP. Cases and prevalence (10,000 births) for all full member registries from 2008 to 2012. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. Accessed Feb 3th, 2016.

FERNANDES, G.; AZEVEDO, R.; AMAKU, M.; MASSAD, E. Seroepidemiology of Toxoplasma infection in a metropolitan region of Brazil. **Epidemiology and Infection**, vol.137, n.12, p.1809-1815. 2009.

FIGUEIRÓ-FILHO, E.A.; LOPES, A.S.; SENEFOTE, F.R.; SOUZA JUNIOR, V.G.; BOTELHO, C.A. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em Estado da Região Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, p. 442-449. 2005.

FITZPATRICK, D.R., KLINE, A.D. **Cornelia de Lange**. In: Management of Genetic Syndromes. 3ed. New York: Wiley-Liss, 2010. Cap.15

FRASER, D. Problemas de Saúde dos Recém-Nascidos. In: **WONG Fundamentos de Enfermagem Pediátrica**. 9.ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2014. cap.9.

FUCHS, F.; MICHAUX, K.; ROUSSEAU, C.; OVETCHKINE, P.; AUDIBERT, F. Syphilis Infection: An Uncommon Etiology of Infectious Nonimmune Fetal Hydrops with Anemia. **Fetal Diagn Ther**, v.39, p.74–77, 2016.

GRAHAM, K.A.; FOX, D.J.; TALATI, A., et al. Prevalence and Clinical Attributes of Congenital Microcephaly - New York, 2013-2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v.66, n.5, p.125-129. 2017.

HÜBNER, M.E.G.; NAZER, J.H.; LEÓN, G.J. Estrategias para Mejorar la Sobrevida del Prematuro Extremo. **Rev Chil Pediatr**, v.80, n.6, p.551-559. 2009.

IKUTA, K.; MINEMATSU, T.; INOUE, N.; KUBO, T.; ASANO, K.; ISHIBASHI, K.; IMAMURA, T.; NAKAI, H.; YOSHIKAWA, T.; MORIUCHI, H.; FUJIWARA, S.; KOYANO, S.; SUZUTANI, T. Cytomegalovirus (CMV) Glycoprotein H-Based Serological Analysis in Japanese Healthy Pregnant Women, and in Neonates With Congenital CMV Infection and Their Mothers . **J Clin Virol**, v.58, n.2, p.474-478. 2013.

INAGAKI, A.D.M et al. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e HIV em gestantes sergipanas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Sergipe**, vol.42, n.5, p.532-536, 2009.

JOHNSON, J.Y. **Enfermagem materna e do recém-nascido desmistificada**: um guia de aprendizado. Porto Alegre, RS: Artmed, 2012. 348 p.

JOUVANNIC, J.M.; FRISZER, S.; LEPARC-GROFFAT, I., et al. Zika Virus Infection in French Polynesia. **The Lancet**, v.387, n.10023, p.1051–1052, 2016.

KASSADA, D.S., et al. Prevalência do uso de drogas de abuso por gestantes. **Acta paul. enferm.**, v.26, n.5, p.467-471. 2013.

KINSMANN, S.L; JOHNSTON, M.V. Anomalias Congênitas do Sistema Nervoso Central. IN: **Nelson, Tratado de Pediatria**; 18 ed; Volume 2 – Rio de Janeiro; Elsevier, 2009.

KLIEGMAN, Robert M et al; **Nelson, Tratado de Pediatria**; 18 ed; Volume 1 e 2 – Rio de Janeiro; Elsevier, 2009. 3005p.

LEITE, A.L.; REAL, M.V.; SANTOS, F. Síndrome Cornelia de Lange e Disgenesia Cerebral. **Revista do hospital de crianças maria pia**, v.20, n.4, p.270-273. 2011.

LOPEZ, F.A.; JÚNIOR, D.C. **Tratado de Pediatria**. Sociedade Brasileira de Pediatria – Barueri, SP: Manoele, 2007.

MAIA, M.M.M.; LAGE, E.M.; MOREIRA, B.C.; DEUS, E.A.; FARIA, J.G.; PINTO, J.A.; MELO, V.H. Prevalência de infecções congênitas e perinatais em gestantes HIV positivas da região metropolitana de Belo Horizonte. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.37, n.9, p.421-427. 2015.

MARIN, L.J.; CARDOSO, E.S.; SOUSA, S.M.B.; CARVALHO, C.B.; RAIOL, M.R.; GADELHA, S.R.. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. **Virology**, v.13, n.1, p.148. 2016.

MARINHO, F.; ARAÚJO, V.S.; PORTO, D.L., et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiol Serv Saude**, v.25, n.4, p.701-712. 2016.

MARTINS-COSTA, S.H.; RAMOS, J.G.; MAGALHÃES, J.A.; PASSOS, E.P.; FREITAS, F. Infecções pré natal. In: **Rotinas de obstetrícia**. 7ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.894.

MATYSIAK-KLOSE, D. Hot spot: epidemiology of measles and rubella in Germany and the WHO European region. **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz**, v.56, n.9, p.1231-7. 2013.

MAZZU-NASCIMENTO, T.; MELO, D.G.; MORBIOLI, G.G.; CARRILHO, E.; VIANNA, F.S.L.; SILVA, A.A.; SCHULER-FACCINI, L. Teratogens: a public health issue – a Brazilian overview. **Genetics and Molecular Biology Online Ahead of Print**. 2016.

MCLEOD, R. Toxoplasmose. In: **Nelson, Tratado de Pediatria**. 18. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2013. cap.282.

MIURA, E.; MIURA, C. S. Infecções Perinatais e Congênitas. In: Ferreira. **Pediatria: Diagnóstico e Tratamento**. 1ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2007. cap.3.



MLAKAR, J.; KORVA, M.; TUL, N.; POPOVIC, M., et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **N Engl J Med.**, v.374, p.951-958, 2016.

MORAES, M.M., et al. Trajetória da rubéola no Estado do Pará, Brasil: rumo à erradicação. Revista **Pan-amazônia de Saúde**, Ananindeua, p.19-28, 2015.

MOORE, C.A.; STAPLES, J.E.; DOBYNS, W.B., et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. **JAMA Pediatr.**, v.171, n.3, p.288-295. 2017.

MOORE, K.L.; PERSAUD, M.G. **Embriologia Básica** - 8ª Ed. 2013. Elsevier: Medicina Nacionais.

MORRIS, J.K.; RANKIN, J.; LOANE, M., et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. **BMJ**, v.13, p.354-4721. 2016

OLIVEIRA, A.S.; MALINGER, G.; XIMENES, R., SZEJNFELD, P.O.; ALVES SAMPAIO, S.; BISPO DE FILIPPIS, A.M. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.47, p.6-7. 2016.

OLIVEIRA, W.K.; CORTEZ-ESCALANTE J.; OLIVEIRA, W.T.G.; CARMO, J.M.; HENRIQUES, C.M.P.; COELHO, G.E.; FRANÇA, G. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy – Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.65, p.242-247. 2016.

OMS. **Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus - Interim Guidance - 4 March 2016**. Genebra; 2016. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO\\_ZIKV\\_MOC\\_16.3\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf?ua=1)

OUSSAYEF, N.L. Zika Virus - 10 Public Health Achievements in 2016 and Future Priorities. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v.65, n.521, p.1482-1488. 2017.

PANTE, F.R.; MADI, J.M.; ARAÚJO, B.F.; ZATTI, H.; MADI, S.R.C.; ROMBALDI, R.L. Malformações congênitas do sistema nervoso central: prevalência e impacto perinatal. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v.55, n.4, p.339-344, 2012.

PASTORE, A. R. **Ultrassonográfica em ginecologia e obstetrícia**. 2ª edição. Revinter. 2010.

PAVAN, A. A. et al. Soroepidemiologia da toxoplasmose em gestantes do município de Medianeira, Paraná, Brasil. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR**, v.20, n.2, p.131-135. 2016.

PAZ-BAILEY, G.; ROSENBERG, E.S.; DOYLE, K.; MUNOZ-JORDAN, J.; SANTIAGO, G.A.; KLEIN, L.; PEREZ-PADILLA, J.; MEDINA, F.A. Persistence of Zika Virus in Body Fluids Preliminary Report. **N Engl J Med**. 2017.

- PEREIRA, L.D.C.; GARBES, R. Orientações aos pais na alta da UTI Neonatal. In: SILVEIRA, RC (Org.). **Seguimento ambulatorial do prematuro de risco**. 1. ed. São Paulo, SP: Arte e Composição, 2012. p.14-21.
- PINARD, J.A.; LESLIE, N.S.; IRVINE, P.J. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. **J Midwifery Womens Health**, v.48, n.5, p.308-16. 2003.
- PINHEIRO, R.C.; MARTINEZ, C.M.S.; FONTAINE, A.M.G.V. Integração viso motora e desenvolvimento global de crianças pré-termo e a termo no início da escolarização. **Journal of Human Growth and Development**, v.24, n.2, p.181-187, 2014.
- RAMOS, J. R. M.; BHERING, C. A. Infecções Congênicas (TORCHS). In: **Sociedade Brasileira de Pediatria**. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2014. cap.5.
- RASMUSSEN, S.A.; JAMIESON, D.J.; HONEIN, M.A.; PETERSEN, L.R. **N Engl J Med**, v.374, p.1981-1987. 2016.
- REIS, R. P. Aumento dos casos de microcefalia no Brasil. **Sociedade Mineira de Pediatria Belo Horizonte, MG**. v.25, n.6. 2016.
- REMYINGTON, J. S. et al. Toxoplasmosis. In: **J. Remington; KLEIN, J.; WILSON, C.B.; BAKER, C.J. (EDS.)**. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2006. p.947–1091.
- RENZ, B.M.; CUNHA, K.A.; GEHM, L.L.; SOUZA, M.A.; RENNERT, F.W. Prevalência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional e fatores associados. **Bol Cient Pediatr**, v.4, n.1, p.17-21, 2015.
- RODRIGUES, I.M.X. **Diagnóstico pós-natal da toxoplasmose congênita através da detecção de anticorpos das classes IgG, IgM e IgA anti-Toxoplasma gondii**. 2006. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade federal de Goiás, Goiania.
- ROMANELLI, R.M.C.; CARELLOS, E.V.M.; CAMPOS, F.A.; PINTO, A.S.; MARQUES, B.A.; ANCHIETA, L.M.; ANDRADE, G.M.Q. Abordagem neonatal nas infecções congênicas – toxoplasmose e sífilis. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v.24, n.2, p.202-215, 2014.
- SCHÜLER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E.M.; FEITOSA, I.M., ET AL. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.65, p.59-62. 2016.
- SCHÜLER-FACCINI, L.; SOARES, R.C.; LUNA, E.; SOUSA, A.C.; MAXIMINO, C.; WALDMANN, C.; SCHWARTZ, I.V.D.; CASTILLA, E.E. New cases of Thalidomide Embriopathy in Brazil. Birth Defects Research. **Clinical and Molecular Teratology**. 2007.
- SHAO, Q.; HERRLINGER, S.; YANG, S.L.; LAI, F.; MOORE, J.M.; BRINDLEY, M.A.; CHEN, J.F. Zika virus infection disrupts neurovascular development and results in postnatal microcephaly with brain damage. **Development**, v,143, n.22, p.4127-4136. 2016

- SILASI, M.; CARDENAS, I.; RACICOT, K., et al. Viral infections during pregnancy. **Am J Reprod Immunol**, v.73, p.199–213. 2015.
- SILVA, G.R.S. et al. A comparative study of congenital Toxoplasmosis between Public and Private Hospitals from Uberlândia, Mg, Brazil. **Med Int Oswaldo Cruz**, vol.99, n.1, p.13-17. 2006.
- SOARES, J.A.S. et al. Achados oculares em crianças com toxoplasmose congênita. **Arq. Bras. Oftalmol**, vol.74, n.4, p.255-257. 2011.
- SOUZA, A.B.G. **Enfermagem em neonatologia: temas relevantes**. São Paulo, SP: Martinari, 2010. 175 p.
- STOLL, BJ; CHAPMAN, IA. O recém-nascido de alto risco. In: KLIEGMAN et al. (Org). **Nelson, Tratado de Pediatria**. 18. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2009. cap. 97, p. 689-711.
- TAMEZ, R.N.; SILVA, M.J.P. **Enfermagem na UTI neonatal: assistência ao recém-nascido de alto risco**. 4. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2010. 261 p.
- TEIXEIRA, M.P.C; QUEIROGA, T.P.R; MESQUITA, M.A. Frequência e fatores de risco para o nascimento de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em maternidade pública. **Revista Científica Einstein**, v.14, n.3, p317-23, 2016.
- THIÉBAUT, R. et al. (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients. **Lancet**, vol.369, n.9556, p.115–122. 2007.
- VARELLA, I. S. et al. Prevalência de soropositividade para a toxoplasmose em gestantes. **Jornal de Pediatria**, v.79, p.69-74. 2007.
- VELOSO, L.U.; MONTEIRO, C.F. Prevalência e fatores associados ao uso de álcool em adolescentes grávidas. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v.21, n.1, p.433-441. 2013.
- VICTORA, C.; SCHÜLER-FACCINI, L.; MATIJASEVICH, A., et al. Microcephaly in Brazil – How to interpret reported numbers. **The Lancet**, v.387, p.621-5. 2016.
- VILLAR, J.; CHEIKH ISMAIL, L.; VICTORA, C.G., et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup>. **Project. Lancet**, v.384, n.9946, p.857-68. 2014.
- VON DER HADEN.M; PIVARCSI, M.; LIEBE, J. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. **Dev Med Child Neurol**, v.56, p.732–741. 2014.
- XU, F.; LEE, F.K.; MORROW, R.A., et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States. **J Pediatr**, v.151, p.374–377. 2007

YAMAMOTO, A.Y.; MUSSI-PINHATA, M.M.; ISAAC, M.L.; AMARAL, F.R.; CARVALHEIRO, C.G.; ARAGON, D.C.; MANFREDI, A.K.; BOPPANA, S.B.; BRITT, W.J. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. **Pediatr Infect Dis J.**, v.30, n.12, p.1043–1046. 2011.

WALLON, M.; FRANCK, J.; THULLIEZ, P. et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. **Obstet. Gynecol.**, vol.115 n.4, p.727–733. 2010.

WHO. 2016 IHR Procedures concerning public health emergencies of international concern (PHEIC). <http://www.who.int/ihr/procedures/pheic/en/>. Accessed February 3rd 2016.

WIJESOORIYA, N.S.; ROCHAT, R.W.; KAMB, M.L.; TURLAPATI, P.; TEMMERMAN, M.; BROUTET, N.; NEWMAN, L.M. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. **Lancet Glob Health.** 2016.

WILSON, D. A criança com disfunção Neuromuscular ou Muscular. In: HOCKENBERRY, MJ; WILSON, D (Org.). **WONG, Fundamentos de enfermagem pediátrica.** 8. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2011. cap. 9, p. 1174-1198.

ZAMBONATO, A.M.K.; PINHEIRO, R.T.; HORTA, B.L.; TOMASI, E. Fatores de risco para nascimento de crianças pequenas para idade gestacional. **Revista Saúde Pública,** Pelotas, v.38, n.1, p.24-9, 2004.

ZANLUCA, C.; DE MELO, V.C.; MOSIMANN, A.L., et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz,** v.110, p.569-572. 2015.

## **ANEXOS**

**ANEXO A - STROBE Statement: Checklist of items that should be included in reports of observational studies**

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	6	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design	7	Present key elements of study design early in the paper
Setting	7	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	7	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	7	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	7	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	7	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	7	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	7	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

<b>Results</b>		
Participants	7	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	7	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	7	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	8	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	-	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	8	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	8	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	8	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	8	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	9	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

**ANEXO B - OMS - Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos -  
para meninos a termo**

Semanas de vida	OMS - Perímetro Cefálico (cm) - MENINOS						
	-3 DP	-2 DP	-1 DP	0	+1 DP	+2 DP	+3 DP
0	30,7	31,9	33,2	34,5	35,7	37,0	38,3
1	31,5	32,7	33,9	35,2	36,4	37,6	38,8
2	32,4	33,5	34,7	35,9	37,0	38,2	39,4
3	33,0	34,2	35,4	36,5	37,7	38,9	40,0
4	33,6	34,8	35,9	37,1	38,3	39,4	40,6
5	34,1	35,3	36,4	37,6	38,8	39,9	41,1
6	34,6	35,7	36,9	38,1	39,2	40,4	41,6
7	35,0	36,1	37,3	38,5	39,7	40,8	42,0
8	35,4	36,5	37,7	38,9	40,0	41,2	42,4
9	35,7	36,9	38,1	39,2	40,4	41,6	42,8
10	36,1	37,2	38,4	39,6	40,8	41,9	43,1
11	36,4	37,5	38,7	39,9	41,1	42,3	43,4
12	36,7	37,9	39,0	40,2	41,4	42,6	43,7
13	37,0	38,1	39,3	40,5	41,7	42,9	44,0

Fonte: OMS. Perímetro cefálico por idade. Disponível em: [http://www.who.int/childgrowth/standards/hc\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/)



**ANEXO C - OMS - Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos -  
para meninas a termo**

Semana	Perímetro Cefálico (cm) - MENINAS						
	-3 DP	-2 DP	-1 DP	0	+1 DP	+2 DP	+3 DP
0	30,3	<b>31,5</b>	32,7	33,9	35,1	36,2	37,4
1	31,1	32,2	33,4	34,6	35,7	36,9	38,1
2	31,8	32,9	34,1	35,2	36,4	37,5	38,7
3	32,4	33,5	34,7	35,8	37,0	38,2	39,3
4	32,9	34,0	35,2	36,4	37,5	38,7	39,9
5	33,3	34,5	35,7	36,8	38,0	39,2	40,4
6	33,7	34,9	36,1	37,3	38,5	39,6	40,8
7	34,1	35,3	36,5	37,7	38,9	40,1	41,3
8	34,4	35,6	36,8	38,0	39,2	40,4	41,6
9	34,7	35,9	37,1	38,4	39,6	40,8	42,0
10	35,0	36,2	37,4	38,7	39,9	41,1	42,3
11	35,3	36,5	37,7	39,0	40,2	41,4	42,7
12	35,5	36,8	38,0	39,3	40,5	41,7	43,0
13	35,8	37,0	38,3	39,5	40,8	42,0	43,2

Fonte: OMS. Perímetro cefálico por idade. Disponível em: [http://www.who.int/childgrowth/standards/hc\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/)

## ANEXO D – Registro de Eventos em Saúde Pública

### RESP | Registro de Eventos em Saúde Pública

#### Registro de casos de Microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central (SNC)

Data da notificação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Notificação de: [ ]  1) Feto com microcefalia  2) Feto sem microcefalia com outras malformações do SNC  3) Aborto espontâneo (gestante com esantema)  4) Natimorto com malformações (gestante com esantema)  5) Recém-nascido com microcefalia

Segundo definição vigente nos protocolos disponíveis no site [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)

#### Dados para identificação da gestante ou puérpera

Informe os dados sobre a gestante ou puérpera para que a vigilância possa realizar a investigação com o instrumento detalhado.

Nome da gestante/mãe: \_\_\_\_\_

Número do prontuário da gestante/mãe: \_\_\_\_\_

Tipo de documento: [ ]  1) Cartão SUS (preferencialmente)  2) CPF  3) Carteira de identidade (RG)  4) Sem documento de identificação

Número do Cartão SUS, CPF ou RG: \_\_\_\_\_ Obs.: se não tiver documento coloque 0 em todo o campo

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Obs.: se não souber coloque a data 31/12/2015 \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Idade da mãe: \_\_\_\_\_ (anos) Obs.: se não tiver documento coloque 99 em todo o campo.

Raça/Cor: [ ]  1) Branca  2) Preta  3) Amarela  4) Parda  5) Indígena  6) Ignorado

UF de residência: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Município de residência: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Logradouro (Rua, Avenida): \_\_\_\_\_

Número: \_\_\_\_\_ Ponto de referência: \_\_\_\_\_

Telefone de contato da mãe (fixo ou celular): (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

#### Identificação do nascido vivo ou natimorto

Nome do recém-nascido ou lactente: \_\_\_\_\_ Obs.: se não nasceu ou não tiver nome coloque apenas "NA" que será classificado como não se aplica

Sexo: [ ]  1) masculino  2) feminino  3) Indeterminado  9) Ignorado

Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Peso (em gramas): \_\_\_\_\_ Comprimento (em centímetros): \_\_\_\_\_

Número da declaração de nascido vivo – DNV: \_\_\_\_\_

Número da Declaração de Óbito – DO: Deixar em branco, caso ainda esteja na gestação \_\_\_\_\_

#### Gestação e Parto

Informações sobre a identificação da microcefalia durante a gestação ou no pós-parto.

Deteção de microcefalia em: [ ]  1) Intrauterino (na gestação)  2) Pós-parto  3) Não detectada microcefalia  9) Ignorado

Idade gestacional na deteção da microcefalia (em semanas): \_\_\_\_\_ Obs.: pode ser ainda na gestação ou momento do parto. Caso não tenha microcefalia digite "99"

Classificação do recém-nascido ou lactente: [ ]  1) Pré-termo (< 37 semanas)  2) A termo (37 – 42 semanas)  3) Pós-termo (> 42 semanas)  4) Não se aplica  9) Ignorado

Tipo de gravidez: [ ]  1) Única  2) Dupla  3) Tripla ou mais  9) Ignorado

Perímetro cefálico (PC): \_\_\_\_\_ (em centímetros com uma casa decimal) Registre o perímetro cefálico incluindo a decimal (exemplo: 31,5 ou 32,0)

Circunferência Craniana \_\_\_\_\_ (se detectado no Intraútero) (em centímetros). Registre o perímetro cefálico incluindo a decimal (exemplo: 28,5). Deixar em branco, caso não tenha realizado exame de imagem durante a gestação.



## ANEXO E – Carta de Aprovação do Cômite de Ética



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

### COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 160577

**Data da Versão do Projeto:** 06/11/2016

**Pesquisadores:**

LAVINIA SCHULER

LUCIANA FRIEDRICH

SILVANI HERBER

FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

ANDRE ANJOS DA SILVA

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO


**Título:** CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA SINDROME CONGENITA DO ZIKA VIRUS

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 03 de janeiro de 2017.

  
Prof. José Roberto Goldim  
Coordenador CEP/HCPA

