



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL**



ANDRÉA FERREIRA PORTELLA

**MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS DE UMA MATERNIDADE DO RIO DE
JANEIRO: PREVALÊNCIA E FATORES MATERNS E NEONATAIS
ASSOCIADOS**

Rio de Janeiro
2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL**

ANDRÉA FERREIRA PORTELLA

**MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS DE UMA MATERNIDADE DO RIO DE
JANEIRO: PREVALÊNCIA E FATORES MATERNOS E NEONATAIS
ASSOCIADOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Joffre Amim Júnior
Orientador: Prof. Dr. Arnaldo Prata Barbosa
Orientadora: Dra. Maria Clara Magalhães Barbosa

Rio de Janeiro
Março- 2020

P483 Portella, Andréa Ferreira
Microcefalia em recém-nascidos de uma maternidade do Rio de Janeiro: prevalência e fatores maternos e neonatais associados/ Andréa Ferreira Portella. –Rio de Janeiro: UFRJ/ Maternidade Escola, 2020. 127f.; 31 cm.
Orientador: Prof. Dr. Joffre Amim Júnior
Orientador: Prof. Dr. Arnaldo Prata Barbosa
Orientadora: Dra. Maria Clara Magalhães Barbosa
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Saúde Perinatal, 2020.
Referências bibliográficas: f. 86
1. Microcefalia. 2. Prevalência 3. Dissertação. I. Amim Junior, Joffre II. Barbosa, Arnaldo Prata, III. Barbosa, Maria Clara Magalhães. IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. V.Título

CDD – 616-007

MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS DE UMA MATERNIDADE DO RIO DE JANEIRO: PREVALÊNCIA E FATORES MATERNOS E NEONATAIS ASSOCIADOS

Autora: Andréa Ferreira Portella

Orientadores: Prof. Dr. Joffre Amin Junior, Prof. Dr. Arnaldo Prata Barbosa e Prof. Dra. Maria Clara Magalhães Barbosa

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Aprovada em: ___/___/___

Banca examinadora:

Prof. Dr. Joffre Amin Junior
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Arnaldo Prata Barbosa
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dra. Maria Clara Magalhães Barbosa
Instituto D'Or de Pesquisa

Prof. Dra. Maria Amélia Sayeg Porto
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dra. Carmen Froes Asmus
Universidade Federal do Rio de Janeiro

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Bento Rogério Mendonça Portella e Laise Ferreira Portella, pelo amor que me dedicaram ao longo de toda minha vida.

Ao meu marido, Marco Aurélio Lopes Badejo, pela paciência, companheirismo e cumplicidade.

À minha filha, Mariana, que ilumina minha vida com sua alegria e me dá força para continuar.

Ao meu orientador Arnaldo Prata Barbosa, pelo grande incentivo na realização desse trabalho e pelos ensinamentos ao longo de toda minha vida profissional.

Ao meu orientador, Jofre Amin Junior, pelo apoio e ensinamentos.

À Maria Clara Magalhães Barbosa, por esclarecer tantas dúvidas, pela paciência, carinho e dedicação.

À minha amiga Andréa Bittencourt Guastavino, pela amizade ao longo de tantos anos de convivência.

A Carlos Eduardo Raymundo, por toda ajuda com seus conhecimentos estatísticos, na elaboração desse trabalho.

Aos professores do Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ, por manterem o incentivo a pesquisa na instituição.

*As crianças, que desde o início da vida, enfrentam desafios
para sobreviver, crescer e se desenvolver.*

RESUMO

PORTELLA, Andréa Ferreira. **Microcefalia em recém-nascidos de uma maternidade do Rio de Janeiro**: prevalência e fatores maternos e neonatais associados. 2020, 126f. (Dissertação (Mestrado em Saúde Perinatal) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Maternidade Escola, Rio de Janeiro, 2020.

Microcefalia é um achado clínico incomum no período neonatal, que pode refletir um comprometimento do desenvolvimento cerebral neonatal. A prevalência descrita na literatura é bastante variável, em decorrência das diferentes definições utilizadas e da metodologia adotada na identificação de casos. **Objetivo**: Descrever a prevalência de microcefalia e os fatores neonatais e maternos associados em recém-natos da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. **População De Estudo**: Todos os recém-nascidos da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de 01 de abril de 2012 a 30 de março de 2018. **Metodologia**: Estudo transversal retrospectivo com caso-controle aninhado em uma coorte. **Resultados**: A prevalência de microcefalia geral foi de 67,1 casos/ 10.000 nascidos vivos e as prevalências de microcefalia não grave e grave foi de 44,7 casos/10.000 e nascidos vivos e 22,4 casos/10.000 nascidos vivos respectivamente. O crescimento intrauterino retardado (OR 19.81; IC95%: 8.75,44.86) e o tabagismo materno (OR 8.2; IC95%:1.39,48.92) foram associados a maior prevalência de microcefalia no recém-nascido. Em relação a ocorrência dos desfechos neonatais estudados o percentual de óbito foi significativamente maior entre as crianças microcefálicas, mas não houve diferença em relação à necessidade de suporte ventilatório e ao tempo de internação na UTIN. **Conclusões**: A prevalência de microcefalia da Maternidade Escola da UFRJ no período do estudo foi elevada, quando comparada a estudos que utilizaram como método casos notificados e baixa quando comparada estudos que utilizaram a busca ativa retrospectiva dos dados antropométricos. A epidemia de ZIKV não parece ter interferido na prevalência de microcefalia. Dentre todas as variáveis estudadas apenas crescimento intrauterino restrito e tabagismo materno foram fatores de risco significativos para maior prevalência de microcefalia.

Palavras-chave: Microcefalia. Prevalência

ABSTRACT

Microcephaly is an unusual clinical finding in the neonatal period, which may reflect impaired neonatal brain development. The prevalence described in the literature is quite variable, due to the different definitions used and the methodology adopted to identify cases. **Objective:** Describe the prevalence of microcephaly and associated neonatal and maternal factors in newborns at the Maternity School of the Federal University of Rio de Janeiro. **Study Population:** All newborns at Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), from April 1, 2012 to March 30, 2018. **Methodology:** Retrospective cross-sectional study with case-control nested in a cohort. **Results:** The prevalence of general microcephaly was 67.1 cases / 10,000 live births and the prevalence of non-severe and severe microcephaly was 44.7 cases / 10,000 and live births and 22.4 cases / 10,000 live births respectively. Delayed intrauterine growth (OR 19.81; 95% CI: 8.75,44.86) and maternal smoking (OR 8.2; 95% CI: 1.39,48.92) were associated with a higher prevalence of microcephaly in the newborn. Regarding the occurrence of the studied neonatal outcomes, the percentage of death was significantly higher among microcephalic children, but there was no difference regarding the need for ventilatory support and the length of stay in the NICU. **Conclusions:** The prevalence of microcephaly at the Maternidade Escola da UFRJ in the study period, was high when compared to studies that used notified cases as a method and low when compared to studies that used the retrospective active search of anthropometric data. The ZIKV epidemic does not appear to have interfered with the prevalence of microcephaly. Among all the variables studied, only restricted intrauterine growth and maternal smoking were significant risk factors for a higher prevalence of microcephaly.

Keywords: Microcephaly. Prevalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Desenvolvimento cerebral normal, a microcefalia e a microcefalia grave.....	17
Figura 2- Fluxograma de investigação etiológica da microcefalia.....	27
Figura 3- Detecção do vírus Zika segundo a técnica laboratorial por isolamento, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa – RT-qPCR – e sorologia – IgM/IgG	44
Figura 4- Modelo Hierárquico dos fatores associados utilizados na análise da microcefalia nos recém-nascidos da maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 e março de 2018.....	55
Figura 5- Fluxograma da coorte de recém-nascidos da ME da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018	57
Figura 6- Prevalência anual de microcefalia geral, grave e não -grave na população de recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.....	60
Figura 7 - Gráfico acíclico direcionado (DAG – Direct AciclicGraphic) para avaliar o conjunto mínimo de variáveis para ajuste na estimativa do efeito da microcefalia em desfechos neonatais em conjunto: necessidade de suporte ventilatório (VM), admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e óbito.....	70
Quadro 1 - Estudos de prevalência de microcefalia.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Descrição das variáveis maternas do estudo	51
Tabela 2- Descrição das variáveis neonatais do estudo.....	52
Tabela 3- Características da população geral de recém-nascidos e do grupo de recém-nascidos com microcefalia, na Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018	58
Tabela 4- Frequência e prevalência de microcefalia em RN a termo e prematuros da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.....	59
Tabela 5 - Prevalência anual de microcefalia geral, não grave e grave em recém-nascido da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.....	60
Tabela 6- Frequência de microcefalia proporcional e desproporcional em recém-nascidos a termo e prematuros classificados quanto ao peso x idade gestacional	62
Tabela 7- Características demográficas e clínicas dos recém-nascidos com microcefalia divididos em subgrupos de grave e não grave, da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.....	63
Tabela 8- Frequência de características maternas e neonatais, hierarquizadas em nível distal, intermediário e proximal, de casos de microcefalia e controles entre recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ, no período de abril de 2012 a março de 2018	64
Tabela 9- Regressões logísticas simples com variáveis independentes maternas e neonatais, de nível distal, intermediário e proximal e variável dependente microcefalia em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018	65
Tabela 10- Regressão logística multivariada, com variáveis independentes maternas de nível distal e variável dependente microcefalia, em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.....	67
Tabela 11- Regressão logística multivariada, com as variáveis independentes maternas de nível intermediário e as variáveis distais mantidas no modelo (p-valor <0,20) e a variável dependente microcefalia, em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018	67

Tabela 12- Regressão logística multivariada, com as variáveis independentes neonatais de nível proximal e as variáveis maternas distais e intermediárias mantidas no modelo (p-valor <0,20) e a variável dependente microcefalia, em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.....	68
Tabela 13- Regressão logística multivariada do modelo final, com as variáveis independentes maternas e fetais mantidas no modelo (p-valor <0,05) e a variável dependente microcefalia, em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.....	69
Tabela 14- Associação entre microcefalia e desfechos neonatais no estudo caso-controle aninhado em uma coorte de recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018	69
Tabela 15- Regressão logística múltipla multinomial entre microcefalia e tipo de suporte ventilatório	71
Tabela 16- Regressão logística múltipla entre microcefalia e internação na UTI Neonatal ..	71
Tabela 17- Regressão logística múltipla entre microcefalia e óbito na UTI Neonatal	72

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	Adequado para idade gestacional
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGH -array	Análise comparativa genômica por hibridização
DHEG	Doença Hipertensiva específica da gestação
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DP	Desvio-padrão
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
GIG	Grande para idade gestacional
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IMC	Índice de Massa Corpórea
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Perímetro cefálico
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PIG	Pequeno para idade gestacional
RJ	Rio de Janeiro
RNA	Ácido ribonucleico
RTp-PCR	Teste da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia de polimerase em tempo real
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	São Paulo
STORCH	infecção por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus
SZC	Síndrome da Zika Congênita
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
VM	ventilação mecânica
VNI	ventilação não invasiva
USA	United States of America
ZIKV	Zika vírus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Objetivos.....	14
1.1.1	Objetivo Geral	14
1.1.2	Objetivos Específicos	14
1.2	justificativa	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	Definição de microcefalia	17
2.2	Análise das principais curvas de perímetro cefálico x idade	19
2.3	Classificação de microcefalia	22
2.3.1	Primária x secundária	22
2.3.2	Proporcional x desproporcional	22
2.3.3	Grave X Não Grave	23
2.4	Patogênese da microcefalia primária.....	23
2.5	Avaliação Inicial da Microcefalia.....	24
2.6	Causas de Microcefalia Primária	28
2.6.1	Causas Genéticas	28
2.6.2	Causas Metabólicas	30
2.6.2.1	Desordens da Glicosilação.....	30
2.6.2.2	Desordens da Síntese da Serina	30
2.6.2.3	Desordens do Metabolismo do Esterol.....	31
2.6.2.4	Doenças Mitocondriais	31
2.6.3	Craniossinostose	32
2.6.4	Doenças Maternas.....	33
2.6.5	Exposição a Fatores Exógenos	34
2.6.5.1	Agentes Teratogênicos.....	34
2.6.5.2	Doenças Infecciosas.....	36
2.7	Zika vírus.....	37
2.7.1	História e Epidemiologia	37
2.7.2	Vias de Transmissão	41
2.7.3	Apresentação Clínica	41
2.7.3.1	Infecção adquirida pelo ZIKV	42
2.7.3.2	Infecção congênita pelo ZIKV.....	42
2.7.4	Diagnóstico do ZIKV	43
2.7.4.1	Diagnóstico da ZIKV adquirida.....	43
2.7.4.2	Diagnóstico da ZKIV congênita	44
2.8	Estudos de Prevalência de Microcefalia	45
3	METODOLOGIA.....	47
3.1	Desenho do Estudo.....	47
3.2	Estudo Transversal.....	47
3.2.1	População do Estudo.....	47
3.2.2	Critério de Inclusão.....	47
3.2.3	Critério de Exclusão	47
3.2.4	Critério de Perda	47
3.3	Estudo caso controle	48
3.3.1	População do Estudo.....	48
3.3.2	Critério de Inclusão.....	48

3.3.3	Critério de Exclusão	49
3.4	Local do Estudo.....	49
3.5	Coleta de dados	49
3.6	Variáveis e Definições.....	51
3.7	Variáveis maternas	51
3.8	Variáveis neonatais	52
3.9	Definições das variáveis.....	52
3.10	Gerenciamento e proteção dos dados.....	53
3.11	Análise de Dados	54
3.12	Aspectos Éticos.....	55
4	RESULTADOS	57
4.1	Estudo transversal	57
4.2	Estudo caso controle aninhado	63
4.2.1	Desfechos neonatais.....	69
5	DISCUSSÃO	73
5.1	Prevalência	73
5.1.1	Comparação da prevalência entre a termos e prematuros.....	77
5.1.2	Comparação da prevalência entre proporcional e desproporcional e a classificação de peso segundo a idade gestacional	78
5.2	Características demográficas e clínicas neonatais nos subgrupos de microcefalia não rave e grave	79
5.3	Fatores associados a microcefalia.....	79
5.4	Desfechos neonatais	80
5.5	Limitações do estudo	81
6	DESDOBRAMENTO ASSISTENCIAL.....	84
7	CONCLUSÃO	85
	REFERENCIAS.....	86
	ANEXO A - Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos pré-termo – para meninos (INTERGROWTH).....	96
	ANEXO B - Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos a termo – para meninos (INTERGROWTH)	98
	ANEXO C - Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos pré-termo – para meninas (INTERGROWTH).....	99
	ANEXO D - Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos a termo – para meninas (INTERGROWTH).....	100
	APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados.....	101
	APÊNDICE B - Projeto aplicativo	103
	APÊNDICE C - Cartilha.....	120
	APÊNDICE D – Parecer Consubstanciado.....	124

1 INTRODUÇÃO

A microcefalia é definida como uma redução da medida do perímetro cefálico abaixo do esperado para o sexo e idade gestacional. Podem ser identificadas no nascimento (microcefalia congênita) ou após o parto (microcefalia secundária). O objetivo da avaliação do perímetro cefálico ao nascimento é utilizá-lo como um indicador do desenvolvimento cerebral fetal.

No período neonatal é um sinal clínico incomum. A etiologia é complexa e multifatorial e podem estar envolvidas na patogênese doenças maternas, desordens genéticas, infecções congênitas e exposição a agentes teratogênicos.

Apesar da aferição do perímetro cefálico ser realizada de rotina ao nascimento na maioria das maternidades públicas e privadas são poucos os relatos na literatura médica sobre a prevalência de microcefalia nas diversas regiões brasileiras. Segundo a OMS, informações sobre a prevalência de microcefalia congênita são limitadas. Em todo o mundo, os registros de defeitos congênitos apresentam taxas de microcefalia congênita variando de 0,5 por 10.000 nascimentos (0,005%) a 10-20 por 10.000 nascimentos (0,1 a 0,2%), considerando a definição de perímetro cefálico menor ou igual a 3 desvios-padrão para idade e sexo (microcefalia severa) (Brasil,2017b).

Alterações na prevalência sinalizam sobre a possível circulação de um novo agente patogênico com potente neurotropismo ou a exposição a algum agente teratogênico emergente.

A partir de novembro de 2015 houve um aumento crescente de casos de microcefalia, relatado pela imprensa brasileira e pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) (BRASIL, 2015a). Esse aumento do número de casos de microcefalia foi então associado ao Zika vírus, que apresentava rápida disseminação em grande parte da América Latina e se transformou numa crise de saúde de grandes proporções. Uma definição mais precisa de microcefalia passou a ser essencial e as diferentes curvas de crescimento fetal e neonatal existentes tornaram-se objeto de discussão, até que as curvas do estudo INTERGROWTH-21th passaram a ser adotadas como padrão de referência pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde em 2016 (BRASIL, 2017a).

As equipes de saúde passaram a ter treinamentos continuados sobre a técnica de aferição do perímetro cefálico, assim como sobre a importância de plotar esta medida em gráficos, e conseqüentemente diagnosticar e classificar melhor os recém-nascidos.

Neste contexto, esse estudo descreve a prevalência de microcefalia nos recém-natos da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), no período de abril de 2012 a março de 2018 e compara os resultados encontrados com diversos estudos publicados na literatura. Através do estudo caso controle foi realizada uma análise de fatores maternos e neonatais associados a microcefalia. Três desfechos neonatais também foram estudados: a mortalidade, uso de suporte ventilatório e tempo de internação hospitalar em unidade de terapia intensiva neonatal.

Como desdobramento da pesquisa foi idealizado o projeto aplicativo, que visa sensibilizar a equipe multiprofissional da instituição para a aferição e análise do perímetro cefálico e minimizar a ocorrência de falhas no diagnóstico.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Descrever a prevalência de microcefalia e os fatores neonatais e maternos associados em recém-natos da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Descrever a prevalência anual de microcefalia geral e estratificada em grave e não grave.
2. Descrever a prevalência de microcefalia nos subgrupos de recém-nascidos a termo e prematuros.

3. Descrever a frequência de microcefalia do tipo proporcional e desproporcional em recém-nascidos a termo e prematuros e de acordo com a classificação de peso segundo a idade gestacional.
4. Comparar características demográficas e clínicas neonatais, como sexo, prematuridade, baixo peso e óbito nos subgrupos de microcefalia não grave e grave.
5. Analisar fatores neonatais e maternos associados à microcefalia, comparando o grupo de microcefálicos com o grupo controle.
6. Comparar os seguintes desfechos evolutivos entre o grupo de microcefálicos e um grupo controle: mortalidade, tipo de suporte ventilatório e tempo de internação hospitalar em unidade de terapia intensiva neonatal.

1.2 Justificativa

Entre os anos de 2000 e 2014, uma média de 164 casos de microcefalia foram registrados no SINASC a cada ano (BRASIL, 2017b). A partir de 2015 observou-se um aumento expressivo do número de notificações, associado a uma epidemia pelo vírus Zika (ZIKV) com 4.120 casos em 2015, 8.613 em 2016, com declínio a partir de 2017 (BRASIL, 2019). Considerando apenas o ano epidemiológico de 2019, foram notificados 1.462 casos com uma média mensal de 122 casos (BRASIL, 2020).

Antes do surgimento de surto de microcefalia em recém-nascidos no nordeste brasileiro em 2015, a microcefalia, era pouco estudada em todos os continentes.

A microcefalia está associada a elevada morbidade a curto e a longo prazo, tendo em vista as alterações neurológicas associadas, ou seja, ao déficit intelectual e a outras condições que incluem epilepsia, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento de linguagem e/ou motor, desordens oftalmológicas, auditivas que levam a um impacto na independência funcional e na inserção social dessa população (VILA FLOR, 2017).

A mortalidade é também elevada e segundo o Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública sobre microcefalias, o número de casos entre 2015-2016, no Brasil, foi de 10.867 e desses 582 (5,3%) evoluíram para óbito fetal ou neonatal (COES, 2016). Por outro lado, relatos avaliando outros desfechos evolutivos neonatais de curto prazo nos pacientes

microcefálicos são escassos na literatura, embora de grande relevância para o planejamento assistencial.

Nesse sentido, conhecer a real prevalência de microcefalia antes e durante a epidemia do ZIKV, fatores de risco associados e desfechos clínicos neonatais relacionados, em serviços de maternidade situadas em estados brasileiros atingidos pelo vírus, torna-se extremamente relevante. Além disso, a Organização Mundial da Saúde recomenda a realização de estudos retrospectivos e prospectivos sobre o assunto (WHO, 2016).

Um dos objetivos do presente estudo é descrever a prevalência de microcefalia na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período anterior e posterior a ocorrência do surto e assim contribuir para mensuração da magnitude da epidemia de Zika numa maternidade de referência na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro. Pretende-se ainda analisar fatores maternos e neonatais associados à microcefalia, assim como alguns desfechos clínicos evolutivos neonatais

Espera-se que os resultados dessa pesquisa possam contribuir para a geração de conhecimento necessário para o desenvolvimento de propostas visando melhorar a identificação e o acompanhamento de crianças microcefálicas, assim como reduzir a ocorrência desse evento e de sua morbimortalidade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Definição de microcefalia

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a microcefalia é caracterizada pela medida do crânio realizada, pelo menos, 24 horas após o nascimento e dentro da primeira semana de vida (até 6 dias e 23 horas), por meio de técnica e equipamentos padronizados, em que o Perímetro Cefálico (PC) apresente medida menor que menos dois desvios-padrões abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional. A microcefalia é um sinal clínico e não uma doença. Os recém-nascidos com microcefalia correm o risco de atraso no desenvolvimento e incapacidade intelectual, podendo também desenvolver convulsões e incapacidades físicas, incluindo dificuldades auditivas e visuais (WATEMBERG *et al.*, 2002). No entanto, algumas dessas crianças terão o desenvolvimento neurológico normal (WHO, 2016). A microcefalia pode ser uma condição isolada ou ocorrer em conjunto com outras alterações congênitas (BUTLER, 2016).

A mensuração do perímetro cefálico é rápida e fácil e deve ser realizada com uma fita métrica inelástica. O perímetro cefálico corresponde ao maior diâmetro da cabeça da criança, medido com a fita métrica circundando a cabeça, colocada acima das sobrancelhas na frente, das orelhas nas laterais e na maior proeminência da região occipital, como demonstrado na Figura 1 (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2013). Pelo menos duas aferições devem ser realizadas e a medida encontrada deve ser plotada no gráfico ou tabela apropriados (VON DER HAGEN *et al.*, 2014).

Figura 1—Desenvolvimento cerebral normal, a microcefalia e a microcefalia grave



Fonte: Center of Disease and Control and Prevention, 2016

A Organização Mundial da Saúde recomenda que os recém-nascidos a termo ou prematuros devem ter a medida do perímetro cefálico realizada nas primeiras 24 horas de vida, entre 24 horas após o nascimento e até o 6º dia de vida. Este período é um dos principais momentos para se realizar busca ativa de possíveis anomalias congênitas (WHO, 2016).

A definição de microcefalia utilizada até novembro de 2015 no Brasil era um perímetro cefálico (PC) ≤ 33 cm ao nascimento em crianças a termo (37-42 semanas de gestação). Em dezembro de 2015 as autoridades brasileiras implementaram uma nova definição de caso para microcefalia diminuindo o ponto de corte para ≤ 32 cm, o que resultou numa queda do número de casos suspeitos de microcefalia (BRASIL, 2015 c).

Entretanto, um ponto de corte único para recém-nascidos do sexo masculino e feminino não é correto. Uma definição mais adequada de microcefalia é a de um perímetro cefálico menor ou igual a 2 desvios padrões (DP) em relação à média para a idade e o sexo. Já que estes valores podem variar com a etnia, o gênero e a idade gestacional, o ideal é não utilizar um valor absoluto para definir microcefalia. O termo microcefalia grave é utilizado na presença de um perímetro cefálico menor ou igual a 3 DP em relação à média.

Em março de 2016 uma nova definição padrão internacional passou a ser utilizada, alinhada com as orientações da Organização Mundial da Saúde, sendo para crianças a termo as medidas de 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos (BRASIL, 2016). Em agosto de 2016 a Organização mundial da Saúde recomendou a adoção como referência para as primeiras 24-48 horas de vida os parâmetros da tabela INTERGROWTH 21th para ambos os sexos.

Diferentes critérios de definição de microcefalia, levaram ao aumento do número de casos suspeitos e relatados (VICTORA, 2016).

A medida do perímetro cefálico é um indicador de crescimento cerebral e por esse motivo deve ser aferido rotineiramente ao nascimento e nas consultas de puericultura até os dois anos de idade, objetivando-se identificar precocemente riscos de alterações cerebrais com possível repercussão sobre o desenvolvimento neurológico (WHO, 2016).

2.2 Análise das principais curvas de perímetro cefálico x idade

As curvas de crescimento são essenciais na avaliação do crescimento na prática dos pediatras. A importância dessa avaliação consiste em determinar se estão sendo atendidas as necessidades fisiológicas de crescimento e desenvolvimento nesse importante período de vida.

Entre 1997 e 2003 a OMS realizou o Estudo Multicêntrico de Referência do Crescimento e em abril de 2006 publicou o padrão internacional de referência para o crescimento de crianças menores de 5 anos, que é atualmente aceito mundialmente. O Estudo Multicêntrico de Referência do Crescimento, cuja meta era descrever o crescimento de crianças saudáveis, era um estudo de base populacional conduzido em seis países de diversas regiões geográficas: Brasil, Gana, Índia, Noruega Omã e Estados Unidos. O estudo combinou um acompanhamento longitudinal do nascimento aos 24 meses com um componente transversal de crianças de 18 a 71 meses. Nesse estudo foram incluídas cerca de 8.500 crianças. As populações do estudo viviam em condições favoráveis ao crescimento. Os critérios de inclusão individuais foram: desconhecer restrições ambientais ou de saúde que prejudicassem o crescimento, mães dispostas a seguir as recomendações de alimentação do Estudo Multicêntrico (ou seja, a amamentação exclusiva ou predominante por pelo menos 4 meses, introdução de alimentos complementares aos 6 meses de idade, e continuidade da amamentação até, pelo menos, 12 meses de idade), não-fumar antes e após o parto, nascimento de único termo e ausência de morbidade significativa. Métodos rigorosamente padronizados de coleta de dados, e procedimentos para seu gerenciamento nos locais, renderam dados de alta qualidade. Peso por idade, comprimento/estatura por idade, peso por comprimento/altura e índice de massa corporal por idade percentual e valores z-score foram gerados para meninos e meninas com idades entre 0-60 meses. Até o momento mais de 130 países adotaram os padrões de referência da OMS (WHO, 2006).

O Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal pró século 21, ou INTERGROWTH-21st, é uma rede global e multidisciplinar de mais de 300 pesquisadores e clínicos de 27 instituições em 18 países em todo o mundo, coordenado pela Universidade de Oxford. O objetivo do consórcio foi estender os padrões de crescimento infantil da OMS para o período fetal e neonatal e dar ferramentas para a continuidade dos cuidados desde a concepção até 5 anos de idade. O Consórcio INTERGROWTH-21st implementou três

estudos baseados na população que usaram métodos normatizados e protocolos clínicos e de pesquisa. Um banco de dados bem rico com informação sobre a saúde, crescimento e nutrição desde a gravidez até o início da infância foi produzido. Quase 60.000 mulheres e recém-nascidos nos cinco continentes participaram, tornando o projeto INTERGROWTH-21st a maior iniciativa de colaboração no campo da pesquisa em saúde perinatal até o momento.

Um dos objetivos primários do projeto foi estudar o crescimento, a saúde, a nutrição e o neuro desenvolvimento desde 14 semanas de gestação até 2 anos de idade, usando a mesma estrutura que a OMS utilizou no estudo multicêntrico de referência do crescimento. Para construção de padrões de crescimento, foram divididas todas as gestações em dois grupos baseados em características individuais: aquelas sem fatores de risco demográfico, clínico, social, e educacional para desenvolvimento de baixo risco de déficit de crescimento e o segundo grupo de recém-nascidos provenientes de gestações de alto risco que não foram incluídos no estudo (VILLAR et al., 2014; 2015). Foram medidos peso, comprimento e perímetro cefálico em todos os recém-nascidos e medidas ultrassonográficas do comprimento cabeça-nádega foram realizadas antes da 14^o semana de gestação e a medida do diâmetro biparietal, caso o pré-natal tivesse iniciado entre a 14^o e a 24^o semana. Foram eleitas 20.486 (35%) de um total de 59.137 mulheres. As populações dos diferentes países foram consideradas estatisticamente similares e poderiam ser agrupadas para criar padrões. Foram elaboradas então curvas de percentil (3, 10, 50, 90 e 97) para peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer, observando o sexo (VILLAR et al., 2014; 2015).

Contudo a população de estudo mostrou uma frequência baixa de prematuridade de 5,5%, sendo a maior parte formada por prematuros tardios (entre 34 e 36 semanas e 6 dias de idade gestacional). Em novembro de 2015 foi publicada a complementação do estudo, onde foram incluídos recém-nascidos da mesma população do estudo INTERGROWTH 21th, cujas mães iniciaram pré-natal antes de 14 semanas de idade gestacional pela data da última menstruação e confirmados pela ultrassonografia gestacional e de gestações não múltiplas. Medidas antropométricas de peso, altura e perímetro cefálico foram aferidas com 12 horas de vida e a cada duas semanas nos primeiros dois meses e a cada 4 semanas até a idade pós-natal de 8 meses. Foram incluídos 224 recém-nascidos, após exclusão de 23 recém-nascidos (por morte, sepses, malformação congênita ou evidência de crescimento intrauterino retardado) permaneceram no estudo 201 recém-nascidos, sendo 99 meninos e

102 meninas. Foram construídas curvas com percentis 3, 10, 50, 90 e 97 para peso, altura e perímetro cefálico de acordo com idade gestacional entre 24 e 42 semanas e 6 dias, sempre observando o sexo (VILLAR et al., 2015). Observa-se uma notável diferença das curvas de crescimento extrauterino quando comparamos com as curvas de crescimento intrauterino geradas no estudo INTERGROWTH-21st para recém-nascidos (VILLAR et al., 2015). Essa complementação foi muito importante e urgente, tendo em vista o surto de microcefalia associado ao Zika vírus evitando excesso de notificações nas diversas regiões afetadas (VILLAR *et al.*, 2015; 2016).

Em 30 de agosto de 2016, a OMS recomendou aos países que adotassem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de INTERGROWTH para ambos os sexos. No entanto, é preciso que seja consultada a tabela para cada idade e sexo, sendo que a medida deve ser aferida com a maior precisão possível, de preferência com duas casas decimais (ex.: 30,54 cm) (BRASIL, 2017a).

A curva de Fenton para prematuros foi revisada em 2013, a partir de uma grande amostra de quase 4 milhões de prematuros, nascidos de 1991 a 2007, em países desenvolvidos (Alemanha, Itália, Estados Unidos, Austrália, Escócia e Canadá). Baseia-se no crescimento recomendado para estas crianças, é específica para o sexo feminino e masculino e tem equivalência com as curvas da OMS com 50 semanas de idade gestacional (10 semanas após o termo). Pode ser usada para determinar o crescimento de prematuros até 36 semanas de idade gestacional inclusive, plotando-se a idade gestacional exata, em semanas e dias no eixo das abscissas. O z-score exato e a calculadora de percentis estão disponíveis para download em: <http://ucalgary.ca/fenton>. (FENTON; KIM, 2013; FENTON et al., 2013).

Em junho de 2017, Funda Tuzun entre outros publicaram um estudo comparando as curvas de crescimento do estudo INTERGROWTH-21th com as curvas do estudo Fenton. Para essa comparação, 248 recém-nascidos no Hospital Universitário Dokus Eylul, entre janeiro de 2012 e fevereiro de 2016, com idade gestacional entre 27 – 31 semanas tiveram seus dados antropométricos aferidos. Pelo estudo do INTERGROWTH-21th a incidência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional foi significativamente mais alta e a frequência de recém-nascidos com crescimento extrauterino restrito foi significativamente menor, quando comparado com a curva Fenton (TUZUN, 2017).

Em 2019, Xiao e colaboradores publicaram um estudo comparando a prevalência de microcefalia em 24.257 recém-nascidos no sul da China, utilizando as curvas do INTERGROWTH -21th com as curvas de referência locais. O resultado mostrou uma prevalência menor quando foi utilizada a curva de referência local. Os recém-nascidos identificados apenas pela curva INTERGROWTH-21th eram de baixo risco, levando a conclusão de que a curva local fosse mais apropriada para população chinesa (XIAO W.Q , 2019).

2.3 Classificação de microcefalia

2.3.1 Primária X Secundária

A microcefalia pode ser evidente ao nascimento (microcefalia primária) ou se desenvolver após o nascimento (microcefalia secundária). Neste caso, o recém-nascido tem um PC normal ao nascimento, mas subsequentemente o PC cai abaixo de 2 DP da média. Estes termos não implicam em diferentes etiologias. Tanto a microcefalia primária como a secundária podem ter causas genéticas ou adquiridas (OPTZ; HOLT, 1990, WOODS, 2004).

2.3.2 Proporcional X Desproporcional

A microcefalia pode ser ainda classificada como proporcional, quando o perímetro cefálico, o comprimento e o peso estão abaixo do percentil 3 para sexo e idade, ou desproporcional quando o comprimento e/ou o peso estão acima do percentil 3. A distinção entre proporcional ou desproporcional possibilita ao clínico avaliar as probabilidades diagnósticas de acordo com a prevalência das doenças (VON DER HAGEN *et al.*, 2014).

2.3.3 Grave X Não Grave

A microcefalia não grave é definida com um perímetro cefálico menor ou igual a 2 desvios padrões (DP) em relação à média para a idade e o sexo. O termo microcefalia grave é utilizado na presença de um perímetro cefálico menor ou igual a 3 DP em relação à média para a idade e o sexo.

2.4 Patogênese da microcefalia primária

O desenvolvimento do cérebro e do sistema nervoso como um todo começa em 3 semanas, com a diferenciação celular que forma a placa neural ao longo do dorso do embrião. Com 7 semanas o embrião tem cerca de 2cm de comprimento e as circunvoluções, se tornarão o tronco encefálico, o cerebelo e o cérebro, os nervos cranianos e sensoriais também começam a se desenvolver. O período da organogênese se estende da fertilização até a oitava semana de gestação, no restante da gestação ocorre o crescimento fetal. Algumas estruturas como o cérebro, continuam a ter crescimento anatômico significativo e desenvolvimento microscópico após esse período. O processo de formação cerebral está completo por volta de 20 semanas de idade gestacional e praticamente não há geração neuronal após o nascimento. O grande crescimento que é observado no primeiro ano de vida reflete predominantemente um aumento nos processos neuronais e no aumento em número e tamanho das células gliais (GILMORE; WALSH, 2013).

O tamanho do cérebro humano é determinado por um processo orquestrado que envolve a proliferação, a expansão e a migração das células do tronco cerebral e subsequente organização, sinaptogênese e apoptose. Os mecanismos reguladores desses processos tem sido objeto de vários estudos científicos. Os dois primeiros anos de vida se caracterizam pelo período de maior velocidade de crescimento cerebral (PIROZZI; BRANDEN, 2018).

A microcefalia primária é frequentemente causada pela diminuição do número de neurônios. A microcefalia na maioria dos casos é equivalente a microencefalia e está associada a grave acometimento intelectual (GILMORE; WALSH, 2013).

A patogênese da microcefalia é heterogênea e inclui causas genéticas, infecciosas, medicamentosas e ambientais, que podem ter impacto no desenvolvimento do sistema nervoso central e influenciar no seu tamanho final (WOODS; PARKER, 2013).

A microcefalia primária ou congênita pode ocorrer por redução ou falência da neurogênese, ou de outros elementos da substância branca; (como na infecção pelo citomegalovírus adquirida no primeiro trimestre de gestação), por desordens cromossômicas, por insultos pré-natais destrutivos (como a formação de cistos porencefálicos decorrentes de insultos hipóxico-isquêmicos pré-natais ou mutações mitocondriais) ou por processos degenerativos precoces (como em alguns casos da síndrome de Aicardi-Goutieres) (VON DER HAGEN *et al.*, 2014).

A microcefalia secundária não ocorre por uma falência na neurogênese, mas sim, por qualquer fator que interrompa o desenvolvimento e a função do sistema nervoso central. Nesses casos a microcefalia raramente será o achado clínico inicial (WOODS; PARKER, 2013).

2.5 Avaliação inicial da microcefalia primária

Diante de um recém-nascido microcefálico o primeiro passo para o esclarecimento etiológico é realizar uma anamnese dirigida a procura de possíveis insultos sofridos durante a gestação. Recomenda-se pesquisar fatores ambientais e maternos como insultos hipóxicos, insuficiência placentária, desordens sistêmicas e metabólicas maternas, exposição a agentes teratogênicos na gestação, desnutrição materna e processos degenerativos, além do rastreamento para infecção congênita viral.

A revisão das ultrassonografias gestacionais é de grande importância, para detectar em que momento da gestação iniciou o comprometimento do crescimento cerebral (WOODS; PARKER, 2013). A microcefalia detectada antes de 20 semanas de idade gestacional indica uma grande possibilidade de malformação cerebral cujo prognóstico é bastante reservado.

No exame clínico é importante observar o peso e o comprimento para classificar como microcefalia proporcional ou desproporcional.

Habitualmente a microcefalia proporcional observada em recém-nascidos constitucionalmente pequenos não é motivo para encaminhar para seguimento especializado, pois esses recém-nascidos atingiram o seu potencial genético de crescimento. Há, no entanto, o grupo de recém-nascidos submetidos a uma oferta restrita de oxigênio e nutrientes durante a gestação, ou seja, que não conseguiram atingir seu potencial genético de crescimento. Esse grupo apresenta diversas consequências no desenvolvimento pulmonar, cardiovascular, metabólico e neurológico e esses devem ter acompanhamento especializado (COLELLA; FRÉROT, 2018).

Ainda no exame clínico a presença de características dismórficas associadas a microcefalia sugere como diagnóstico etiológico uma anomalia genética. O grupo de paciente com microcefalia que evolui precocemente com outros sintomas neurológicos associados, como hipertonia, espasticidade, crises convulsivas de difícil controle, dificuldade de deglutição e alterações motoras unilaterais tem provavelmente uma desordem do desenvolvimento cerebral.

A propedêutica inicial para pacientes com microcefalia deve conter uma análise cromossômica para rastreamento de alterações genéticas e pesquisa de infecções congênitas. O CGH-Array (análise comparativa de hibridização genômica) é uma metodologia de citogenética molecular capaz de identificar alterações cromossômicas desbalanceadas, por meio da análise geral de todo o genoma num único experimento. Todas as alterações identificadas no exame de CGH- Array são pesquisadas em bancos de dados internacionais que catalogam os resultados clínicos com a localização de genes e sua função. No grupo de paciente com sinais e sintomas neurológicos associados está indicado a realização de um exame de imagem cerebral precoce. A avaliação da imagem cerebral está alterada em mais de 50% dos casos de microcefalia (WOODS; PARKER, 2013). O padrão mais frequentemente observado na ressonância magnética é de simplificação difusa no padrão dos giros corticais, que pode ser mais acentuada nos lobos frontais (PIROZZI; BRANDEN, 2018).

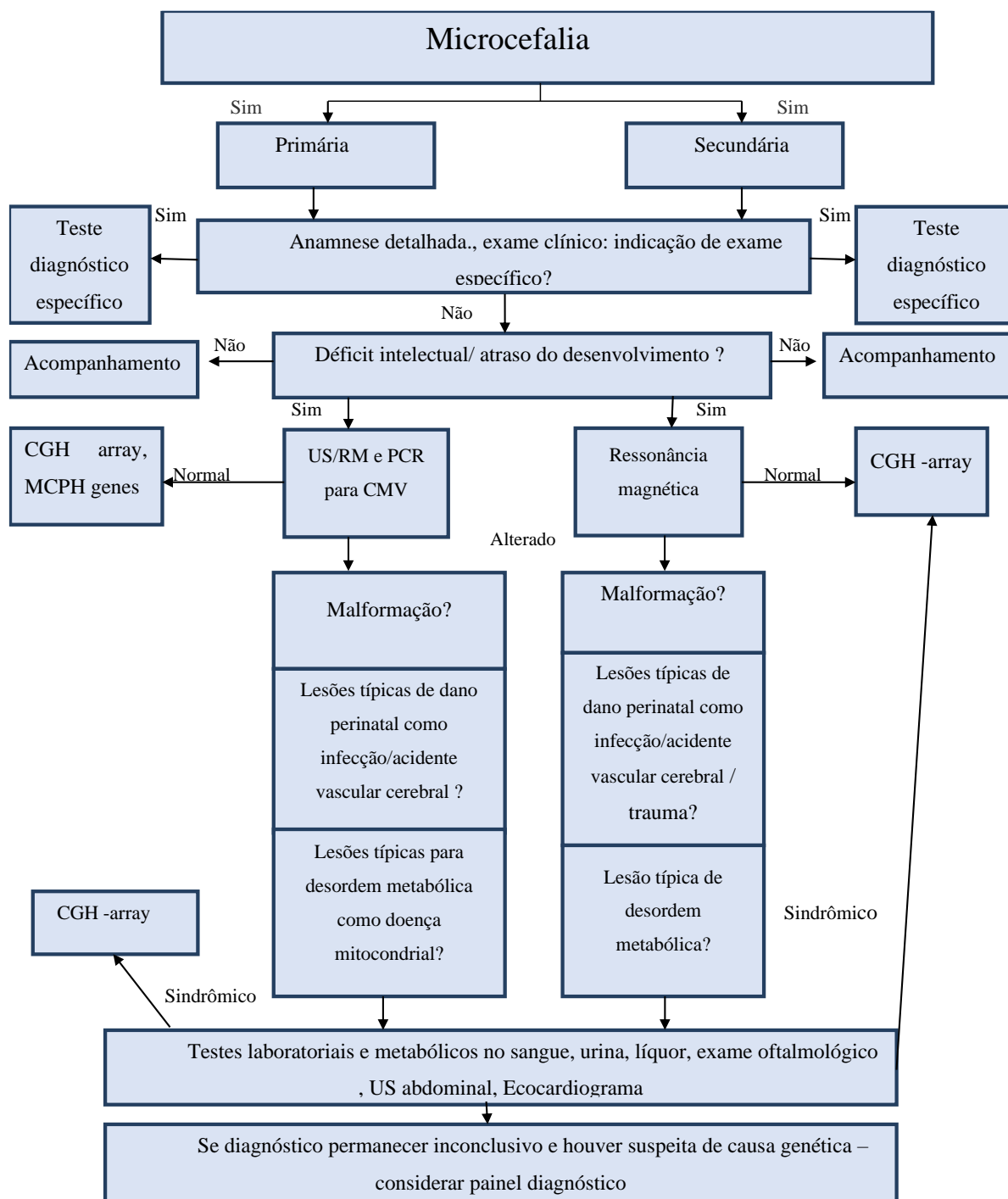
Uma segunda linha de testes de diagnóstico seria uma avaliação bioquímica como por exemplo a dosagem de 7-deidrocolesterol para síndrome de Smith-Lemli-Opitz,

Em estudo retrospectivo com 680 crianças com microcefalia (nível II de evidência), Hagen et al relataram que somente 59,3% das crianças (n=403) tiveram um diagnóstico presumido de causa, sendo 28,5% de causas genéticas, 26,8% de lesão cerebral perinatal,

1,9% de lesão cerebral pós-natal e 2,1% de craniossinostose. A causa permaneceu desconhecida em 40,7% dos casos (VON DER HAGEN *et al.*, 2014).

Em 2019 Heber e colaboradores descrevem as causas de microcefalia encontradas em 148 casos de microcefalia notificados no estado do Rio Grande do Sul no ano período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016. Dos 148 casos, 90 casos (60,8%) foram excluídos por não confirmar o diagnóstico. Dos 58 casos confirmados, 50% tiveram como etiologia as infecções congênicas como sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose e Zika. Outros 10 % dos casos foram diagnosticados como síndrome genética (síndrome de Down e síndrome de Cornelia de Lange) e 19% como possível causa genética em investigação e 5% como microcefalia familiar (HEBER, 2019).

Figura 2 – Fluxograma para investigação etiológica da microcefalia



Fonte: VON DER HAGEN et al., 2014

2.6 Causas de microcefalia primária

As principais causas de microcefalia primária podem ser divididas em: genéticas, metabólicas, craniossinostose, doenças maternas e exposição a fatores exógenos, entre esses os agentes infecciosos (VON DER HAGEN,2014).

2.6.1 Causas genéticas

A microcefalia foi relatada em mais de 1450 síndromes genéticas segundo a base de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

As causas genéticas incluem distúrbios numéricos dos cromossomos ou síndromes de duplicação cromossômica como a trissomia do cromossomo 13 (Síndrome de Edwards), trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Patau) e trissomia 21 (Síndrome de Down). Outro grupo de causas genéticas seria da microcefalia monogênica como exemplos temos: a microcefalia autossômica recessiva, a Síndrome de Nijmegen, microcefalia autossômica dominante, Síndrome de Aicardi-Goutieres, Síndrome de Cockayne, Síndrome de Cornelia de Lange, Síndrome de Smith-Lemli-Opitz e a Síndrome de Seckel.

Atualmente várias classes funcionais de defeitos genéticos podem ser identificadas. Essas classes incluem proteínas específicas como por exemplo CEP135, CENPJ, PCNT e MCHP1, proteína associado ao eixo, como por exemplo ASPM, WDR62 e menos comumente defeitos associados ao cinetócoro (PIROZZI; BRANDEN, 2018).

As características das inúmeras síndromes genéticas são divididas conforme a sua associação com: baixa estatura e disostose, radiosensibilidade ou quebra cromossomial ou diabetes. Como exemplos de síndrome genéticas associadas a baixa estatura/disostose temos a Síndrome Seckel que é caracterizada por baixa estatura, microcefalia grave, comprometimento intelectual e fascies típica de passarinho. Outro exemplo é a Osteodisplasia Microcefálica Primordial Dwarfism tipo II (MOPDII), que cursa com grave retardo do crescimento, displasia esquelética, características faciais, dentição anormal, displasia esquelética, risco aumentado de doença cerebrovascular e resistência à insulina (DUEINCKX; ABRAMOWICZ, 2017).

Entre as síndromes associadas a radiosensibilidade, temos as causadas por mutações LIG4 que clinicamente se apresentam como baixa estatura, insuficiência da medula óssea, imunodeficiência e hipersensibilidade a radiação. As células mutantes têm o seu ácido desoxirribonucleico mais susceptível a alterações por radiação ionizante. Exemplos são a Síndrome de Bloom e a Síndrome de Nijmegen Breakage que além da microcefalia, crescimento anormal e imunodeficiência, também apresentam maior incidência de câncer.

Como exemplo de síndrome associada ao diabetes, temos a Síndrome de Wolcott-Ralisson, cujo quadro clínico é, de início precoce de demanda de insulina, displasia esquelética e retardo do crescimento.

No entanto um outro grupo surgiu envolvendo a presença de microcefalia, não associada a nenhuma síndrome genética. Nesse grupo, há um alto risco de recorrência em gêmeos, especialmente em pais consanguíneos, sugerindo uma transmissão autossômica recessiva. Esse grupo foi denominado como microcefalia primária genética. As microcefalias genéticas primárias são um grupo com incidência mundial variando de 1/10.000 a 1/100.000 nascimentos dependendo da etnia e taxa de consanguinidade. A heterogenicidade genética é grande e até o ano de 2017, foram relatados dezessete genes envolvidos (DUEINCKX; ABRAMOWICZ, 2017). A maior parte desses produtos genéticos estão localizados nos centros somos. Os centros somos são os principais organizadores microtubulares nos seres humanos e desempenham papéis críticos na função celular sendo essenciais durante o processo de mitose, estão envolvidos com a formação do fuso mitótico e no processo de migração celular (GILMORE; WALSH, 2013; DUEINCKX; ABRAMOWICZ, 2017). Mutações nos genes responsáveis pela reparação do ácido desoxirribonucleico também podem levar a microcefalia. A microcefalia primária hereditária é uma desordem de neuro desenvolvimento caracterizada por microcefalia presente ao nascimento. O cérebro apresenta tamanho reduzido, porém com arquitetura cerebral normal. Ao nascimento, o único achado clínico é a redução do perímetro cefálico, o peso e o comprimento são normais. A microcefalia primária hereditária cursa com deficiência intelectual, espasticidade e declínio cognitivo progressivo (FAHEEM *et al.*, 2015).

2.6.2 Causas metabólicas

As causas metabólicas incluem: desordens congênitas da glicosilação, desordem da biossíntese da serina, desordem da biossíntese do esteroide e mitocondriopatia.

2.6.2.1 Desordens da glicosilação

A glicosilação é o processo de adicionar glicose a proteínas e lipídeos em diferentes vias metabólicas celulares. As desordens congênitas da glicosilação são um grupo heterogêneo no aspecto clínico e genético de mais de 130 doenças. Apresenta patogênese bioquímica extremamente diversa. Desde a primeira descrição em 1980 vários defeitos na glicosilação foram identificados. Clinicamente pode se observar acometimento multissistêmico, contudo cerca de 80% das desordens congênitas da glicosilação cursam com alterações neurológicas. Os sinais e sintomas neurológicos mais comuns são o retardo psicomotor, epilepsia, microcefalia, hipotonia, polineuropatia, miopatia e hipoplasia cerebelar. Quase a totalidade das desordens da glicosilação tem herança autossômica recessiva (CHAN I. J. 2018).

2.6.2.2 Desordens da síntese da serina

Em 1996, Jackson e colaboradores relataram pela primeira vez defeitos na via da síntese da serina em crianças com graves sintomas neurológicos. Níveis baixos de serina no plasma e no líquido cefalorraquidiano eram as mais importantes pistas para o diagnóstico dessa desordem. O estudo de pacientes com esse defeito de síntese demonstrou a função dos aminoácidos envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso cerebral fetal e na manutenção do sistema nervoso periférico. Foram relatados até o momento defeitos nos genes que codificam as três enzimas envolvidas na síntese da L-serina. A deficiência das três enzimas leva ao mesmo fenótipo, não sendo possível diferenciá-los com bases clínicas. No quadro clínico observa-se crescimento intrauterino restrito, microcefalia ao nascimento, convulsões de

difícil controle são observadas em semanas de vida e posteriormente quadriplegia espástica nos primeiros anos de vida (KONING 2017).

2.6.2.3 Desordens do metabolismo do esterol

O colesterol tem numerosas funções na fisiologia celular, é o principal componente das membranas celulares e é também o precursor mais importante dos hormônios esteroides que vão influenciar o desenvolvimento embriológico e pós-natal. O colesterol materno serve como fonte primária para o feto durante o desenvolvimento embrionário principalmente até o desenvolvimento da barreira hematoencefálica que ocorre entre 12-18 semanas de idade gestacional. Após essa fase o colesterol utilizado depende da produção endógena fetal (VOLPE, 1995). As desordens no metabolismo do esterol frequentemente se apresentam com anomalias estruturais do cérebro, esqueleto e pele. As anormalidades do desenvolvimento e comportamento são também frequentes e tem apresentação variável. A síndrome de Smith-Lemli-Opitz é o erro inato mais comum envolvendo o metabolismo do esterol. É causada por uma mutação genética (cromossomo 11q13.4), que leva a deficiência na enzima 7-deidrocolesterol redutase. No fenótipo típico observa-se anormalidades craniofaciais como microcefalia, ptose palpebral, hipoplasia facial, micrognatia e fenda palatina. Anomalias gastrointestinais, genitais e cardiopatias também fazem parte da síndrome. Outras desordens no metabolismo do esterol, que cursam com microcefalia são: síndrome de Antley-Bixler, a deficiência do esterol C4 metiloxidase, síndrome CK, Latoesterolosis e Desmoesterolosis (KANUNGO, 2013).

2.6.2.4 Doenças mitocondriais

As mitocôndrias são organelas intracelulares envolvidas na produção de energia, regulação do metabolismo do cálcio e homeostase celular. A energia é produzida através do metabolismo da glicose e dos lipídeos e as enzimas envolvidas nesse metabolismo são codificadas por dois genomas: mitocondrial e nuclear. As doenças mitocondriais representam um grupo heterogêneo de desordens na apresentação clínica e grande

complexidade bioquímica e genética. As doenças mitocôndrias podem ser classificadas como sindrômicas quando se manifestam com um fenótipo específico como a Síndrome de Leigh, Doença de Alpers, Doença Mitocondrial Letal Infantil e não sindrômicas quando não há nenhum fenótipo característico associado (CHING-SHIANG, 2015).

As manifestações clínicas nos lactentes e crianças com doença mitocondrial tendem a ter um início mais agudo em relação aos adultos. O espectro clínico é multissistêmico, contudo os sintomas neurológicos são mais comuns. As manifestações neurológicas mais prevalentes são convulsões, atraso no desenvolvimento, alteração do nível de consciência, hipotonia, espasticidade e retardo mental. A hipoplasia pontocerebelar é um exemplo de doença neurodegenerativa progressiva com início pré-natal onde todos os subtipos apresentam características comuns incluindo hipoplasia/atrofia do cerebelo e ponte, microcefalia progressiva e graus variados de comprometimento cerebral (NAMAVAR; BARTH, 2011).

2.6.3 Craniossinostose

Consiste na fusão precoce de um ou mais suturas cranianas no estágio intrauterino. Como consequência a cabeça apresenta uma forma anormal ao nascimento ou logo após. Essa condição pode ser observada como parte de uma síndrome multissistêmica (pacientes sindrômicos) e também em indivíduos normais. Em cerca de 85 % a craniossinostose é uma condição isolada, também denominada de craniossinostose não-sindrômica. A craniossinostose sindrômica pode estar associada a mais de 150 diferentes anormalidades estruturais. As síndromes de Appert, Crouzon, Pfeiffer, Muenke, Saethre-Chotzen exemplos de síndrome genéticas que cursam com a craniossinostose (GARROCHO; MANRIQUESL, 2018).

A incidência de craniossinostose é estimada em 1 para cada 2.000 -2.500 nascidos vivos e a segunda malformação craniofacial mais comum, sendo mais comum no sexo masculino, ocorre em todas as regiões geográficas, em todos os grupos étnicos e todos os níveis socioeconômicos (FLAHERTY; SINGH, 2016). O diagnóstico da craniossinostose é clínico baseado na observação da forma anormal da cabeça e complementado por exame de

imagem, habitualmente a tomografia de crânio com reconstrução em 3 dimensões para avaliação óssea.

2.6.4 Doenças maternas

Nutrientes e fatores de crescimento regulam o desenvolvimento cerebral durante a vida fetal e pós-natal precoce. O cérebro fetal é particularmente vulnerável a insultos, contudo o cérebro jovem, é também mais plástico e receptivo a reparos. Todos os nutrientes são importantes para o crescimento e desenvolvimento neuronal, mas alguns apresentam maior destaque como as proteínas, ferro, zinco, selênio, iodo, folato, vitamina A, colina e ácidos graxos de cadeia longa (GEORGIEFF, 2007). A mãe é a única fonte nutricional para o feto em desenvolvimento. Consequentemente doenças maternas sistêmicas e metabólicas que levem a desnutrição grave, insultos hipoxêmicos e insuficiência placentária podem levar a redução do crescimento fetal. A restrição de crescimento intrauterino é confirmada quando o feto não atinge o tamanho esperado ou determinado pelo seu potencial genético, sendo identificada clinicamente pelo o peso fetal estar abaixo do percentil 10 para a idade gestacional. Considerando-se o fator causal e a idade gestacional em que ocorre a agressão e os órgãos acometidos, os recém-nascidos com crescimento intrauterino restrito são classificados em três tipos: simétrico, assimétrico e misto. O tipo simétrico ou proporcional tem fatores etiológicos que atuam no início da gravidez, na fase de hiperplasia celular, reduzindo o número de células dos órgãos. Tem evolução crônica e as principais causas são as infecções maternas do grupo TORCHS, as alterações cromossômicas e as malformações congênitas. Nesses casos pode haver o comprometimento da neurogênese e consequentemente ao desenvolvimento cerebral fetal. Os fetos constitucionalmente pequenos também apresentam crescimento simétrico, ou seja, são proporcionalmente pequenos, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial. O tipo assimétrico ou desproporcional é decorrente de insuficiência placentária. A agressão ocorre desde o início do 3.º trimestre da gravidez, na fase de hipertrofia celular, determinando déficit no crescimento celular (hipotrofia). Como consequência observa-se desproporção entre o crescimento do perímetro cefálico e do tronco e membros, caracterizando os fetos como magros, com estatura normal e perímetro cefálico proporcionalmente grande. Nessa fase de

hiperplasia ocorre redução da oferta de nutrientes que determina redistribuição dos fluxos sanguíneos para privilegiar órgãos como cérebro, coração e adrenais (POLLACK, 1992). Os mecanismos de adaptação da circulação cerebral para manter o crescimento e desenvolvimento em situações de hipoxemia intrauterina são bem descritos na literatura médica (COHEN, 2015). O terceiro tipo é o misto, sendo consequente a processos de agressão tanto na fase de hiperplasia quanto na de hipertrofia do crescimento celular. Os principais fatores etiológicos são desnutrição materna e consumo de drogas ilícitas, álcool, fumo (POLLACK, 1992).

2.6.5 Exposição a fatores exógenos

Os fatores exógenos se dividem em: exposição a fatores teratogênicos como o álcool, a cocaína, a drogas anticonvulsivantes, radiação, chumbo e mercúrio e fatores infecciosos como a toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, herpes simples, sífilis, vírus da imunodeficiência humana e Zika vírus.

2.6.5.1 Agentes teratogênicos

Agentes teratogênicos são definidos como qualquer agente como droga, vírus, ausência de nutrientes, elementos físicos ou químicos, que em contato com o feto/embrião podem causar anomalias congênitas, gerando alterações funcionais e morfológicas permanentes no recém-nascido.

Na teratologia existem princípios básicos para determinar a ação dos agentes teratogênicos. O efeito teratogênico depende do genótipo materno-fetal e da interação do embrião com o meio. Os agentes teratogênicos são capazes de interagir com alguns genes, modificando sua morfologia e sua função, aumentando ou diminuindo a sua sensibilidade aos agentes. Os mecanismos de ação mais comuns são hiperacetilação, desequilíbrio do colesterol, alteração do metabolismo do folato e antagonismo do folato, desequilíbrio do ácido retinóico, alteração endócrina, vascular e estresse oxidativo. Os fetos apresentam sensibilidade diferente aos agentes externos de acordo com a idade gestacional. O período da terceira a oitava semana de gestação é a fase embriogênica, período de considerável

susceptibilidade a alterações morfológicas estruturais no embrião. Os agentes teratogênicos podem afetar o embrião por vias diferentes. Os agentes físicos, como por exemplo a radiação ionizante, afetam o embrião diretamente, já drogas e substâncias químicas são previamente metabolizadas pelo organismo materno antes de atingir o feto ou embrião. Esse metabolismo materno pode ativar ou inativar metabólitos e levar a efeitos teratogênicos variáveis. Outro fator é a dose e o tempo de exposição ao agente teratogênico, que leva a seqüela embrionária-fetal mais grave quanto maior a dose e o tempo de exposição (MAZZU-NASCIMENTO, 2017).

O tabagismo durante a gestação está associado com a redução das medidas fetais após o primeiro trimestre, particularmente do perímetro cefálico e do comprimento do fêmur (ABRAHAM, 2017).

O uso de drogas lícitas e ilícitas tem aumentado nas últimas décadas. A real incidência é desconhecida. Essas drogas têm efeitos importantes para mãe assim como para o feto. A frequência do uso e a dose utilizada estão diretamente associados a diferentes desfechos. A cocaína e seus metabólitos são capazes de atravessar a barreira placentária e levar a graves efeitos sobre o sistema nervoso central. A cocaína é um vasoconstrictor potente e pode levar a infarto cerebral, hipóxia crônica, desnutrição por insuficiência placentária além de malformações do sistema nervoso central com comprometimento ocular e auditivo (WEINTRAUB, 2002). A cocaína atua como um inibidor do apetite e tende a reduzir o consumo de nutrientes importantes para o desenvolvimento fetal (SEBASTIANI, 2018). O estudo de Scafidi *et al.*, (1996), mostrou que a exposição prematura do sistema nervoso central fetal a cocaína leva a microcefalia, aumento da incidência de hemorragia intraventricular e periventricular.

A síndrome alcoólica fetal descrita desde 1973, apresenta como características clínicas o crescimento intrauterino retardado, anormalidades do sistema nervoso central dentre elas a microcefalia, além de anormalidades craniofaciais. O mecanismo pelo qual o álcool causa o efeito teratogênico não é conhecido, porém já se sabe que o álcool causa danos irreversíveis as estruturas do sistema nervoso central. O álcool no feto, não é metabolizado como nos adultos. Não existe dose segura de álcool para consumo na gestação (SCAFIDI, 1996). O uso de álcool está associado a um consumo quantitativo e qualitativo inadequado de nutrientes e também com uma interferência na absorção desses, especialmente dos micronutrientes como o ácido fólico, zinco, ferro e cobre (SEBASTIANI, 2018).

Nutrientes como as vitaminas A B6, B12, ácido fólico e zinco afeta a embriogênese e a deficiência de qualquer um desses elementos está relacionado com uma grande variedade de desordens. O momento do desenvolvimento do sistema nervoso confirma a importância de uma nutrição adequada antes e durante o primeiro trimestre de gestação. O ácido fólico, a vitamina B12, a vitamina A e em particular o seu metabólito biologicamente ativo, o ácido retinóico, parecem estar envolvidos no processo de neurogênese e consequente crescimento do tubo neural (PELIZZO, 2014).

As alterações no feto, causados pelo uso do warfarin (fármaco do grupo dos anticoagulantes), são bem definidos e normalmente associados ao seu uso no primeiro trimestre. Atrofia óptica, a dilatação dos ventrículos cerebrais, a cegueira, o retardo mental e a microcefalia já foram relatados (PATI,1994).

Quanto aos anticonvulsivantes temos que, recém-nascidos expostos ao topiramato tem um risco considerável de microcefalia e de apresentar baixo peso ao nascer. A carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepine, também estão associados a malformações, porém em menores índices que o topiramato (VEIBY,2014).

2.6 5.2 Doenças infecciosas

Grande parte das microcefalias associadas a infecções congênitas são um reflexo do neurotropismo desses agentes para as células do sistema nervoso neural durante o desenvolvimento do sistema nervoso central do feto que ocorre predominantemente no primeiro e no início do segundo trimestre de gestação. A fisiopatologia da microcefalia associada a infecção varia conforme o patógeno, porém há vários fatores em comum. Todos os patógenos levam a diminuição do volume através do comprometimento da replicação, migração e morte neuronal. Esses agentes são neurotrópicos intracelulares e entram no sistema nervoso central em formação, através de neurônios periféricos, das células endoteliais ou da migração de células inflamatórias. Uma vez no sistema nervoso central, o patógeno pode infectar uma variedade de células, como as células precursoras neuronais levando a uma diminuição do número de neurônios do córtex cerebral. A destruição tecidual e a resposta inflamatória a esses patógenos variam desde alterações microscópicas a grandes áreas de perda tecidual. Ocasionalmente, ausência do tecido neuronal pode levar a aplasia

do vermis cerebelar, esquizencefalia (fenda unilateral ou bilateral nos hemisférios cerebrais), paquígia (malformação dos giros cerebrais), hidrocefalia (dilatação ventricular) e anencefalia (ausência de tecido cerebral). Microscopicamente os achados predominantes são: afinamento cortical, displasia cortical, necrose confluyente focal, degeneração celular neuronal, mineralização ou calcificação focal com infiltrado inflamatório linfocitário perivascular. Pode ser observado também infiltrado mononuclear das meninges (FRENKEL; GOMEZ; SABAHI, 2017).

Outro fator que está envolvido na fisiopatologia das infecções congênitas é o sistema imunológico materno. O feto é protegido de uma reação enxerto-hospedeiro, por uma tolerância do sistema imunológico materno, ou seja, uma resposta imunológica materna reduzida. Esse mecanismo torna o feto e a mãe mais susceptíveis a essas infecções, facilitando a invasão tecidual (FRENKEL; GOMEZ; SABAHI, 2017).

Os agentes infecciosos que mais frequentemente estão associados com a microcefalia são: o *Toxoplasma gondii*, o Zika vírus, o Citomegalovírus e o vírus da rubéola. A microcefalia causada pelo herpes vírus é uma complicação relativamente rara e é principalmente vista em associação com a infecção intrauterina que corresponde a somente cerca de 5% dos casos. A infecção neonatal que é adquirida no momento do nascimento, através da infecção genital materna sintomática é a forma mais comum de contágio e não é causa de microcefalia (DEVAKUMAR, 2017).

2.7 Zika vírus

2.7.1 História e epidemiologia

O vírus Zika é um arbovírus, da família flaviridae, cujo principal vetor é o *Aedes aegypti*, mesmo vetor da dengue e outras arboviroses. O *Aedes albopictus*, um mosquito que nas últimas décadas invadiu várias regiões do mundo, também se mostrou um eficiente vetor para o vírus Zika em testes laboratoriais e pode explicar a rapidez e abrangência da disseminação da doença (WONG, 2013).

O vírus foi isolado pela primeira vez em 1947, em um macaco rhesus proveniente da floresta Zika em Uganda, da qual teve origem sua denominação. O vírus Zika foi responsabilizado por casos esporádicos de doença no sudoeste da Ásia, para onde inicialmente se disseminou (CAO-LORMEAU; MUSSO, 2014). Em 1952 os primeiros casos em humanos foram relatados em Uganda e na Tanzânia. Entre 1960 e 1980 a infecção humana foi confirmada por testes sanguíneos, os casos eram leves e sem relatos de óbitos ou hospitalizações. Posteriormente o vírus foi relatado no leste da África e na Ásia, porém como os casos eram sem gravidade e o quadro clínico era similar ao da dengue e a outras doenças tropicais, certamente houve subnotificações dos casos (MCCLOSKEY; ENDERICKS, 2017).

O primeiro grande surto foi relatado na Micronésia em 2007, seguido de outro surto de maiores proporções na Polinésia Francesa em 2013, com taxas de infecção de até 70%. Entre novembro de 2013 e fevereiro de 2014 foram relatados casos de complicações neurológicas, incluindo 42 casos de síndrome de Guillan-Barré, que foi o único e preocupante achado desse surto (OEHLER, 2014). Em março de 2014, no surto da Polinésia Francesa foi evidenciada a transmissão transplacentária do vírus pela primeira vez (MCCLOSKEY; ENDERICKS, 2017).

Em 24 de novembro de 2015, autoridades da Polinésia Francesa relataram um aumento significativo no número de malformações do sistema nervoso central em fetos e recém-nascidos durante os anos de 2014 e 2015, coincidindo com o surto de vírus Zika (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2015b; INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE, 2014).

Desde seu primeiro aparecimento em fevereiro de 2014, numa ilha do Chile, o vírus Zika tem se disseminado pelo continente Latino-americano com rapidez surpreendente e casos esporádicos foram relatados no sudeste dos Estados Unidos (DYER, 2015; FAUCI; MORENS, 2016; EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2015a).

O momento da introdução do Zika vírus no território brasileiro não é totalmente estabelecido, tendo sido aventada a hipótese de ter sido introduzido entre os meses de junho e julho de 2014, durante a Copa do Mundo ou durante uma competição de canoagem que ocorreu no estado do Rio de Janeiro em agosto de 2014, onde estiveram presentes atletas da Polinésia Francesa (SALVADOR, 2015). Utilizando modelos matemáticos, Massad e

colaboradores concluíram que o vírus teria sido introduzido entre outubro de 2013 e março de 2014, ou seja, anterior aos dois eventos citados (MASSAD, 2017).

Estudos genéticos indicam que o vírus responsável pelo surto brasileiro parece ter tido origem na Ásia ou Polinésia e não na África e reforçam a hipótese de sua introdução no país durante a Copa do Mundo de 2014 (GUBIO; ANTONIO; SILVIA, 2015).

Em fevereiro de 2015, a SVS/MS passou a monitorar o registro de casos de síndrome exantemática indeterminada, nos estados da região Nordeste do Brasil.

Em maio de 2015 o Brasil confirmou a circulação do Zika vírus e em outubro de 2015, dezoito estados brasileiros estavam afetados. A partir de setembro de 2015, após o surto brasileiro, a infecção se disseminou e mais de vinte e dois países e territórios das Américas foram acometidos (PASSI, 2017).

Em 17 de novembro de 2015 o laboratório de virologia do Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) isolou o genoma do vírus Zika em amostras de líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba, cujos fetos tiveram o diagnóstico de microcefalia pela ultrassonografia (FIOCRUZ Pernambuco, 2015).

Em 28 de novembro de 2015 o MS estabeleceu a relação entre o vírus Zika e o surto de microcefalia na região Nordeste, através da confirmação pelo Instituto Evandro Chagas da presença do vírus em tecidos e amostras sanguíneas de um recém-nascido que veio a óbito no Ceará. O recém-nascido apresentava microcefalia e outras malformações congênitas, vindo a falecer cinco minutos após o nascimento (BRASIL, 2015a, 2015d).

Em fevereiro de 2016 a infecção pelo Zika vírus e a associação com surto de microcefalia e outros sintomas neurológicos foi declarada uma emergência em saúde pública internacional.

Duas ondas da epidemia ocorreram, segundo dados do sistema de vigilância do Ministério da Saúde, a primeira onda iniciou-se com o aumento da incidência de casos possíveis de doença pelo vírus Zika, em março de 2015, seguido pelo crescimento do número de casos de microcefalia na região Nordeste, a partir de agosto do mesmo ano, e continuou até abril de 2016. A segunda onda foi mais abrangente e atingiu todas as regiões do Brasil, de novembro de 2015 a agosto de 2016, sem aumento confirmado de microcefalia relacionada a infecção, com exceção de um pequeno aumento na região centro-oeste (OLIVEIRA, 2017).

O crescimento da prevalência de microcefalia na região Nordeste do Brasil foi bastante superior ao observado em outros países atingidos pela epidemia do vírus Zika. Uma explicação é o critério adotado para a definição de microcefalia, que foi inicialmente mais sensível para permitir a detecção do maior número de casos. Outra explicação possível é a existência de condições ambientais e sociais propícias para a propagação do vírus Zika e a infecção de gestantes na região Nordeste. Possivelmente, a intensidade da epidemia do vírus Zika, as ações de controle do *Aedes aegypti* e a adoção de medidas de proteção individuais ou domiciliares (repelentes, roupas compridas, telas e mosquiteiros), especialmente para proteção de gestantes, podem estar implicadas na menor ocorrência de microcefalia durante a segunda onda de propagação do vírus Zika (GARCIA, 2018). Um estudo sobre a epidemia de ZIKV no estado de Pernambuco, correlacionou a alta prevalência de microcefalia a uma população com menor nível socioeconômico (SOUZA, 2018).

Em 2019, Rehen *et al.*, publicaram um estudo sobre a saxitoxina, uma neurotoxina produzida na América do Sul pelas cianobactérias de água doce, que poderia ter contribuído para o perfil mais grave da Síndrome do Zika Congênita (CZS) na região nordeste do Brasil, do que o perfil previamente descrito em todo o mundo e mesmo em outras regiões brasileiras. Devido a longos períodos de seca, a região nordeste do Brasil é rica em açudes, propícios à proliferação de cianobactérias, particularmente quando os níveis de água estão muito baixos. A vigilância da qualidade mostrou maiores quantidades de cianobactérias e ocorrência de saxitoxina no abastecimento humano de água potável da região nordeste em comparação com outras regiões do Brasil. A saxitoxina dobrou a quantidade de morte celular neural induzida por ZIKV em áreas progenitoras de organoides do cérebro humano, enquanto a ingestão crônica de água contaminada com saxitoxina antes e durante a gestação causou anormalidades cerebrais na prole de ratos com Zika vírus (REHEN, 2019).

Em novembro de 2016, a OMS anunciou o fim da situação de emergência internacional e meses mais tarde, em maio de 2017, foi a vez do Brasil declarar o fim da emergência nacional (WHO, 2016).

O último boletim epidemiológico publicado em fevereiro de 2020, pelo Ministério da Saúde, relata que a maioria dos casos notificados se concentrou na região Nordeste (n=2.192; 62,5%) do país, seguido da região Sudeste (n=709; 20,2%). Os estados com maior número de casos notificados foram Bahia (n=575; 16,4%), Pernambuco (n=473; 13,5%) e Rio de Janeiro (n=305; 8,7%) (Figura 2A). Os casos confirmados em 2020 são de residentes

nos estados do Amazonas (2), Goiás (2), Distrito Federal (2) e São Paulo (1) (BRASIL,2020).

2.7 2 Vias de transmissão

As vias de transmissão do Zika vírus relatados até o momento são: por picada do mosquito pertencentes a espécie Aedes, via transplacentária e/ou durante o parto e pelo contato sexual (PASSI, 2017).

A transmissão do vírus Zika da mãe para o feto ocorre mais provavelmente por via placentária ou durante o parto em caso de viremia materna. O primeiro relato de transmissão perinatal foi na Polinésia Francesa em 2013-2014 quando a infecção pelo vírus Zika foi comprovada através de transcriptase reversa-PCR em duas mães e seus recém-nascidos. Outra evidência desse modo de transmissão foi a detecção do RNA viral por transcriptase reversa -PCR no líquido amniótico de duas gestantes no Brasil, cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia na ultrassonografia gestacional. Em análise inicial o risco parece estar associado ao primeiro trimestre da gestação (BESNARD, 2014).

A transmissão através do aleitamento materno ou pelo contato íntimo da mãe com recém-nascido não pode ser excluído (PASSI, 2017). Não há evidência, até o momento, para modificar as práticas de aleitamento materno (FIOCRUZ, 2015).

A via sexual foi comprovada através da detecção do Zika vírus no sêmen e de relatos de casos de infecção em mulheres cujo único fator de risco seria o contato sexual com parceiros infectados (MUSSO, 2015; FOY, 2011; PASSI, 2017). A transmissão por transfusão sanguínea foi relatada em dois casos brasileiros com grande certeza em março de 2015 (SCHNIRRING, 2016).

2.7 3 Apresentação clínica

2.7.3.1 Infecção adquirida pelo ZIKV

O vírus Zika causa uma doença benigna, autolimitada, com duração de 2 a 7 dias, caracterizada por exantema maculo-papular, prurido e febre baixa ou ausência de febre, podendo haver cefaleia, hiperemia conjuntival não pruriginosa e não purulenta, mialgia, dor e edema nos punhos e tornozelos. Todos os sintomas são inespecíficos e a perda do diagnóstico não é incomum (MO; ALFEREZ SALADA; TAMBYAH, 2016). O diagnóstico diferencial com outras viroses arbovirose como Dengue, Chikungunya pode ser, portanto bem difícil. Até 75% de casos são assintomáticos (BRASIL, 2015b).

A faixa etária de 20 a 40 anos é a mais acometida, embora haja relatos de pacientes com 4 meses de vida até 98 anos de idade. Muitas mães de crianças com microcefalia não relatam qualquer sintoma da doença na gestação (MO; ALFEREZ SALADA; TAMBYAH, 2016).

2.7.3.2 Infecção congênita pelo ZIKV

A síndrome da Zika congênita apresenta manifestações clínicas que a diferenciam de outras infecções congênitas, como a microcefalia que pode ser grave, com afilamento do córtex cerebral, calcificações subcorticais, cicatrizes maculares e manchas pigmentares na retina, contraturas congênitas hipertonia precoce importante além de sintomas de envolvimento extrapiramidal (MOORE, 2017).

A microcefalia está associada à redução do volume cerebral e frequentemente a deficiências intelectuais e/ou motoras e epilepsia refratária. As evidências atuais sugerem que a infecção pelo Zika vírus no primeiro trimestre de gestação, quando o sistema nervoso central está em formação está associado a maior risco de microcefalia, aborto e óbito perinatal.

O vírus Zika apresenta um neurotropismo importante principalmente por células neuronais progenitoras, mas também por células neuronais em qualquer estágio de maturidade. Além da microcefalia, outras manifestações como a desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade e disfunção do tronco cerebral incluindo dificuldade de sucção, anormalidades oculares e desordens corticais, ventriculomegalia. Há evidência de

anormalidades de migração celular (ex. lisencefalia, paquigiria), aumento ventricular secundário a atrofia cortical/subcortical também foi relatada com frequência (DEL CAMPO, 2017; FALUYI, 2016).

Os casos variam em gravidade, similares a outras infecções congênicas e pode haver casos de alterações neurológicas sem microcefalia (POIRIER, 2016).

Os estudos de neuroimagem, mostram anormalidades neurológicas, incluindo um padrão consistente de calcificações cerebrais disseminadas, principalmente nas áreas periventricular, parenquimatosa, talâmica e gânglio basal. A artrogripose (contraturas congênicas), indicativas de acometimento do sistema nervoso central ou periférico também foi relatada. As manifestações oculares também foram associadas ao Zika vírus, sendo as mais comuns: a pigmentação focal da retina, atrofia coriorretiniana e anormalidades do nervo óptico (MARTINES, 2016).

2.7.4 Diagnóstico do ZIKV

2.7.4.1 Diagnóstico da ZIKV adquirida

O diagnóstico laboratorial consiste principalmente na detecção do RNA viral pela reação em cadeia de polimerase via transcriptase reversa (RT-qPCR). Esse método é rápido, específico e sensível para detecção precoce e é atualmente considerado padrão ouro para o diagnóstico. Essa análise pode ser feita em amostras de soro colhidas na primeira semana após o início dos sintomas. A detecção em amostras de urina também pode ser realizada e a detecção é positiva por períodos maiores que no soro (PASSI, 2017).

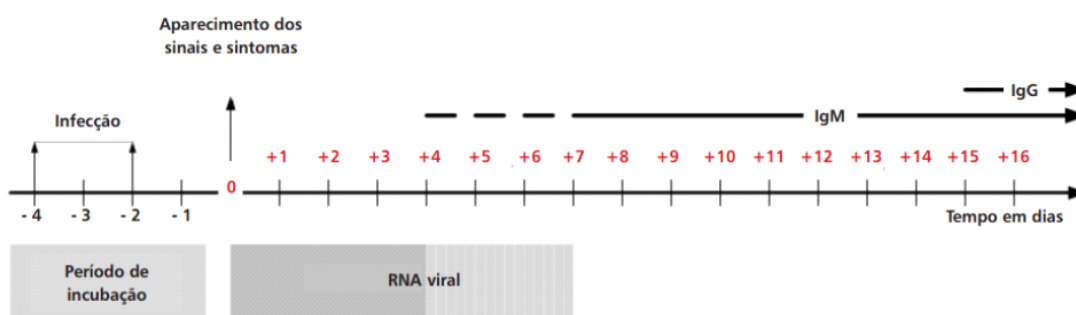
O isolamento viral é realizado em estudos científicos e no momento não é uma ferramenta diagnóstica. Deve ser realizado entre o primeiro e terceiro dia a partir do início dos sintomas no soro e na saliva e na urina entre o terceiro e o quinto dia (PASSI, 2017).

A sorologia específica (IgG e IgM para o vírus Zika) pode não ser muito útil para confirmação diagnóstica, uma vez que pode ocorrer reação cruzada com outros flavivírus (PASSI, 2017).

A cronologia da oportunidade de detecção do vírus Zika segundo a técnica laboratorial por isolamento, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa – RT-

qPCR – e sorologia – IgM/IgG pode ser observada no diagrama abaixo. Observamos que a IgM pode ser detectada a partir do 4º dia após o início dos sintomas e a IgG a partir do 15º dia após início dos sintomas (BRASIL, 2017a). A Figura 2 sintetiza os métodos laboratoriais utilizados para a confirmação do diagnóstico de infecção pelo vírus Zika.

Figura 3 – Detecção do vírus Zika segundo a técnica laboratorial por isolamento, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa – RT-qPCR – e sorologia – IgM/IgG.



Fonte: Adaptado de Sullivan Nicolai des Pathology, 2014.

2.7.4.2 Diagnóstico da Zika congênita

Os recém-nascidos com microcefalia ou anomalias neurológicas nascidas em zonas com transmissão corrente do vírus Zika e recém-nascidos de mães diagnosticadas ou com suspeita de infecção pelo vírus Zika, devem realizar exames para testagem. O vírus Zika pode ser detectado no sangue total (também no soro e no plasma), urina, líquido cefalorraquidiano, saliva, fluido amniótico e placenta.

A OMS recomenda-se que sejam colhidas amostras de sangue total, soro e urina e encoraja a colheita de outros tipos de amostras, quando se investiga a associação entre a infecção pelo vírus Zika e casos de complicações neurológicas, microcefalia. As amostras são para testes de ácido nucleico (NAT) tais como a RT-PCR, para detectar metas no genoma do vírus, específicas do vírus Zika e sorologia para detecção IgM no sangue total (WHO, 2016).

2.8 Estudos de Prevalência de Microcefalia

Segundo a OMS, informações sobre a prevalência de microcefalia congênita são limitadas. Em todo o mundo, os registros de defeitos congênitos apresentam taxas de microcefalia congênita variando de 0,5 por 10.000 nascimentos (0,005%) a 10-20 por 10.000 nascimentos (0,1 a 0,2%), considerando a definição de perímetro cefálico menor ou igual a -3 desvios-padrão para idade e sexo (microcefalia severa). Estas estimativas incluem natimortos e abortos, mas excluem os casos de microcefalia associada a anencefalia ou encefalocele.

Com o aumento do número de casos de microcefalia observado na região nordeste nos anos 2015-2016, se fez necessário conhecer a real prevalência de microcefalia antes desse surto. Observa-se entre os diversos trabalhos publicados, definições distintas de microcefalia e microcefalia grave, assim como o uso de diferentes curvas de crescimento, que prejudica as comparações entre as diversas regiões e países. Os resultados dos diversos trabalhos publicados podem ser comparados no quadro 1

Quadro 1 - Estudos de Prevalência de Microcefalia

Ano da publicação	Autor	Período	Local	Fonte	Critério Diagnóstico	*Prevalência casos/10.000 nascidos vivos
2015	ECLAMC	1967 - 2015	Brasil	Casos notificados	Não informado	1,98
2016	Marinho	2000 -2015	Brasil	Casos notificados	< 3 DP	2000-2014:0,6 2015: 5,46
2016	Araújo	2012 -2015	Paraíba	Revisão de 10% dos prontuários de 21 maternidades	3 critérios: PC<32 cm Curva de Fenton Proporcionalidade: PC < 1/2 da altura + 10	420 a 820
2016	Morris	2003 -2012	Europa	Casos notificados	< 3 DP (grave)	1,53
2017	Cabral	2015	Sergipe	Casos notificados	Termo:PC<33cm Prematuros:PC < 3 % (curva Fenton)	24,1
2017	Magalhães	2017	8 UTI (SP,RJ DF)	Busca ativa	< 3 DP (grave) < 2 DP (não grave) CurvasINTERGROWTH/ Fenton	Geral: 560 Grave:150
2017	Orioli	2005 – 2014	América do Sul	Dados ECLAMC	< 3 DP (grave)< 2 DP (não grave)INTERGROWTH - 21 th	4,4
2017	Graham	2013 - 2015	Nova Iorque	Casos notificados	< 3 DP (grave)	7,4
2017	Auger	1989 -2012	Quebec	Casos notificados	Desconhecido	4,08
2018	Ribeiro	2015 -2016	Piauí	Casos notificados	Termo:PC< 32 cm Prematuro:PC < 3 % curva Fenton	13,6
2018	Herber	2015	Rio Grande do Sul	Casos notificados	< 3 DP (grave)< 2 DP (não grave)	3,8
2018	Silva	2010	São Luis e Ribeirão Preto	Coorte de 7376 em RP e 4220 in SL	< 3 DP (grave)< 2 DP (não grave) INTERGROWTH -21 th	Ribeirão Preto: 250 São Luís: 350
2018	Candelo	1982 -2013	Colômbia	Revisão sistemática de 12 trabalhos	< 3 DP (grave)	0,3 a 3,1
2018	Shen	2017	China	Casos notificados	< 3 DP (grave)< 2 DP (não grave)INTERGROWTH - 21 th	44
2019	Shiliang Liu	2009-2017	China	Busca ativa análise do PC	< 3 DP (grave)< 2 DP (não grave)INTERGROWTH - 21 th	593

Fonte: Elaborado pela autora, 2020

Nota: *Coeficiente de Prevalência

3 MÉTODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

- Estudo transversal
- Estudo caso-controle aninhado em uma coorte

3.2 Estudo transversal

3.2.1 População do estudo

Recém-nascidos da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de 01 de abril de 2012 a 30 de março de 2018.

3.2.2 Critérios de inclusão

Recém-nascidos com idade gestacional entre 24 semanas e 42 semanas e 6 dias, porque somente dentro destes limites de idade gestacional é possível a classificação dos dados antropométricos pelas tabelas e/ou gráficos do estudo INTERGROWTH -21th.

3.2.3 Critérios de exclusão

Recém-nascidos provenientes de outras maternidades.

3.2.4 Critério de perda

Recém-nascidos que não tinham as informações sobre o perímetro cefálico disponíveis nos livros de registro ou no banco de dados eletrônico.

Recém-nascidos cujo perímetro cefálico tinha medida inferior a 33,5 cm (valor do limite inferior de normalidade para o sexo masculino com idade gestacional de 42 semanas e 6 dias), mas não tinham informações sobre a idade gestacional disponíveis nos livros de registro ou no banco de dados eletrônico, para possibilitar a avaliação da presença de microcefalia.

Casos de natimortos, uma vez que os dados antropométricos (perímetro cefálico, peso e comprimento) não estavam disponíveis nos livros de registro.

3.3 Estudo caso controle

3.3.1 População de estudo

O grupo de casos foi constituído por todos os recém-nascidos microcefálicos, da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, identificados no estudo transversal, no período de 01 de abril de 2012 a 30 de março de 2018.

O grupo controle foi oriundo da mesma população do grupo de casos na proporção de 3:1.

3.3.2 Critérios de inclusão

Casos: recém-nascidos com perímetro cefálico inferior a 2 desvios-padrão para idade gestacional, observando o sexo, classificados pela tabela do estudo INTERGROWTH-21th.

Controles: recém-nascidos registrados subsequentemente a cada caso, na proporção 3:1, pareados por sexo e idade gestacional

3.3.3 Critérios de exclusão

Recém-nascidos cujos dados antropométricos não estavam disponíveis nos livros de registro e/ou no prontuário médico.

3.4 Local do estudo

Maternidade Escola – UFRJ. A Maternidade Escola da UFRJ foi fundada em 18 de janeiro de 1904 com o nome de Maternidade do Rio de Janeiro e sua finalidade principal era a de assistir às gestantes e às crianças recém-nascidas das classes menos favorecidas do nosso estado. Sua importância no ensino da Obstetrícia, no Brasil, foi base para a formação dos cursos de pós-graduação em níveis de mestrado e de doutorado. Atualmente, a Maternidade-Escola oferece assistência a gestantes e a recém-nascidos de alto risco. Dispõe de ambulatórios/pré-natal de baixo e alto risco, planejamento familiar, genética pré-natal, medicina fetal (com os mais modernos procedimentos propedêuticos e terapêuticos nesta área) e de follow-up para recém-nascidos prematuros, como, também, presta assistência e incentivo ao aleitamento materno, funcionando em regime interdisciplinar.

A Maternidade-Escola funciona 24 horas por dia e conta com um moderno Centro Obstétrico, UTI Neonatal, Banco de Leite Humano, Alojamento Conjunto e Enfermaria Mãe-Canguru, assim como serviços de apoio (laboratório de análises clínicas e de patologia). Vale salientar o seu pioneirismo na introdução dos métodos biofísicos na Obstetrícia do Brasil, como a ultrassonografia e a dopplerfluxometria.

3.5 Coleta de dados

A Maternidade Escola da UFRJ não dispunha de um banco de dados eletrônico até novembro de 2016, quando foi implementada uma planilha excel, cujo objetivo é controlar a aplicação da vacina para prevenção da hepatite B realizada de rotina, em todos os recém-nascidos logo após o nascimento.

Essa planilha contém o registro materno, os dados antropométricos do recém-nascido, sexo e idade gestacional e informações sobre a vacina aplicada.

No período anterior a novembro de 2016 havia um livro de registro de vacinação, onde eram anotados os dados antropométricos, porém não havia registro sobre o sexo e idade gestacional. Para obtenção dos dados de interesse do estudo foi necessário extrair informações de diferentes livros de registro: livro de registro para o controle de vacinação de hepatite B (que continha dados sobre o perímetro cefálico, comprimento, peso e número de prontuário materno), livro de registro cirúrgico de parto transpélvico, livro de registro de parto cesáreo (dados sobre sexo, idade gestacional e registro materno), livro de registro de internação na UTIN (dados antropométricos, sexo, idade gestacional, registro materno e neonatal). O livro de registro de internação na UTI neonatal foi complementar, pois muitas vezes os dados antropométricos eram aferidos, apenas após estabilização clínica do recém-nascido.

Os dados referentes ao período de novembro de 2016 a março de 2018 foram extraídos da planilha gerada no centro cirúrgico ao nascimento de cada criança.

Todos os dados foram digitalizados em planilhas excel reunidas em uma única planilha final.

Para a identificação dos casos de microcefalia na planilha final foram utilizados filtros para cada idade gestacional e para o perímetro cefálico. Valores de perímetro cefálico menores que 2 desvios-padrões da média para cada idade gestacional e de acordo com o sexo, pelas tabelas do estudo INTERGROWTH-21TH, eram identificados como casos de microcefalia. Todos os casos de microcefalia identificados através das planilhas geradas, tiveram seus dados confirmados através de consulta aos prontuários. Uma ficha de coleta de dados (APÊNDICE B) era então preenchida para os todos os casos confirmados de microcefalia. A idade gestacional utilizada foi a calculada pelo pediatra através do método de Capurro, caso houvesse divergência com a idade gestacional informada pela equipe obstétrica (CAPURRO, 1978).

Utilizando o aplicativo do estudo INTERGROWTH -21th (disponível em [intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/em/Manual Entry](http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/em/Manual%20Entry)) todos os dados antropométricos foram analisados para identificação do z-score e classificação da microcefalia quanto a gravidade e proporcionalidade.

Para o grupo controle foram selecionados três recém-nascidos registrados subsequentemente a cada caso, que foram pareados por sexo e idade gestacional na

proporção de 3:1. A mesma ficha de coleta de dados utilizada para os casos (APÊNDICE B) foi preenchida para cada controle.

3.6 Variáveis e definições

As variáveis medidas são as disponíveis nos livros de registro ou banco de dados eletrônico e nos prontuários médicos, dentre as listadas a seguir.

3.7 Variáveis maternas

Tabela 1 – Descrição das variáveis maternas do estudo

Descrição da Variável	Tipo	Mensuração
Idade materna	Discreta	em anos
Raça ou Cor	Nominal Politômica	branca, preto, parda, indígena, amarelo e ignorado
Escolaridade materna	Nominal Politômica	Sem escolaridade, fundamental I, fundamental II, médio e superior
Número de consultas de pré-natal	Númerica Discreta	< 6 consultas, ≥ 6 consultas
Presença de infecção	Nominal Dicotômica	Sim e Não
Alcoolismo materno	Nominal Dicotômica	Sim e Não
Tabagismo materno	Nominal Dicotômica	Sim e Não
Drogadição materna	Nominal Dicotômica	Sim e Não
Presença de HAS materna	Nominal Dicotômica	Sim e Não
Presença DM prévio/ gestacional	Nominal Dicotômica	Sim e Não
História familiar de doença genética	Nominal Dicotômica	Sim e Não
Consanguinidade	Nominal Dicotômica	Sim e Não

Fonte: Elaborada pela autora, 2020

3.8 Variáveis neonatais

Tabela 2 – Descrição das variáveis neonatais do estudo

DESCRIÇÃO DA VARIÁVEL	TIPO	MENSURAÇÃO
Microcefalia	Nominal dicotômica	Sim e Não
Gravidade da microcefalia	Nominal dicotômica	Grave e Não-Grave
Proporcionalidade da microcefalia	Nominal dicotômica	Proporcional, desproporcional
Idade gestacional	Numérica discreta e categórica ordinal	em semanas
Ano de nascimento	Numérica discreta	2012 a 2018
Gênero	Nominal policotômica	masculino, feminino e indeterminado
Comprimento	Numérica contínua	em centímetros
Peso	Numérica contínua e categórica ordinal	em gramas
Classificação do peso segundo a idade gestacional	Nominal policotômica	AIG, PIG e GIG
Suporte ventilatório	Nominal dicotômica	ventilação invasiva e não invasiva
Internação em UTI Neonatal	Nominal policotômica	Menos de 3 dias, entre 3-10 dias e mais de 10 dias
Óbito	Nominal dicotômica	Sim e Não

Fonte: Elaborada pela autora, 2020

3.9 Definições das variáveis

- Microcefalia não grave - recém-nascido com perímetro cefálico com medida inferior 2 desvios padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo. As tabelas utilizadas foram do estudo INTERGROWTH-21TH (Ministério da Saúde do Brasil).

- Microcefalia grave - recém-nascido com perímetro cefálico com medida inferior a 3 desvios padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo. As tabelas utilizadas foram do estudo INTERGROWTH-21TH (Ministério da Saúde do Brasil).
- Microcefalia proporcional – perímetro cefálico, comprimento e peso ao nascer são inferiores a 2 DP para o sexo e idade gestacional (VON DER HAGEN *et al.*, 2014)
- Microcefalia desproporcional – perímetro cefálico inferior a 2 DP, porém o peso e/ou o comprimento não são inferiores a 2 DP para o sexo e idade gestacional (VON DER HAGEN *et al.*, 2014).
- Recém-nascido com baixo peso ao nascer – aquele com peso de nascimento inferior a 2500 gramas (OMS).
- Pequeno para idade gestacional (PIG) – recém-nascido com peso abaixo do percentil 10 na curva de peso para idade gestacional (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2009).
- Adequado para idade gestacional (AIG) – recém-nascido com peso entre os percentis 10 e 90 na curva de peso para idade gestacional (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2009).
- Grande para idade gestacional (GIG) – recém-nascido com peso acima do percentil 90 na curva de peso para idade gestacional (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2009).
- Crescimento intrauterino restrito (CIUR) –feto com peso estimado abaixo do percentil 10 para a idade gestacional (Academia Americana de Obstetrícia e Ginecologia). Consideramos recém-nascidos PIG como um proxy de CIUR.
- Tabagismo – hábito de usar tabaco em qualquer quantidade ou frequência.
- Etilismo – hábito de usar álcool em qualquer quantidade ou frequência.
- Drogas ilícitas – hábito de usar substâncias proibidas como por exemplo maconha, cocaína, heroína, crack e ópio em qualquer quantidade ou frequência.

3.10 Gerenciamento e proteção dos dados

Os dados individuais estão protegidos, sendo utilizados apenas o número de registro de internação para cada um dos pacientes envolvidos na análise. Os pesquisadores garantiram o sigilo dos dados obtidos dos prontuários maternos e neonatais. Os resultados

obtidos foram divulgados em conjunto, através de análise estatística, não havendo qualquer identificação da identidade materna ou neonatal.

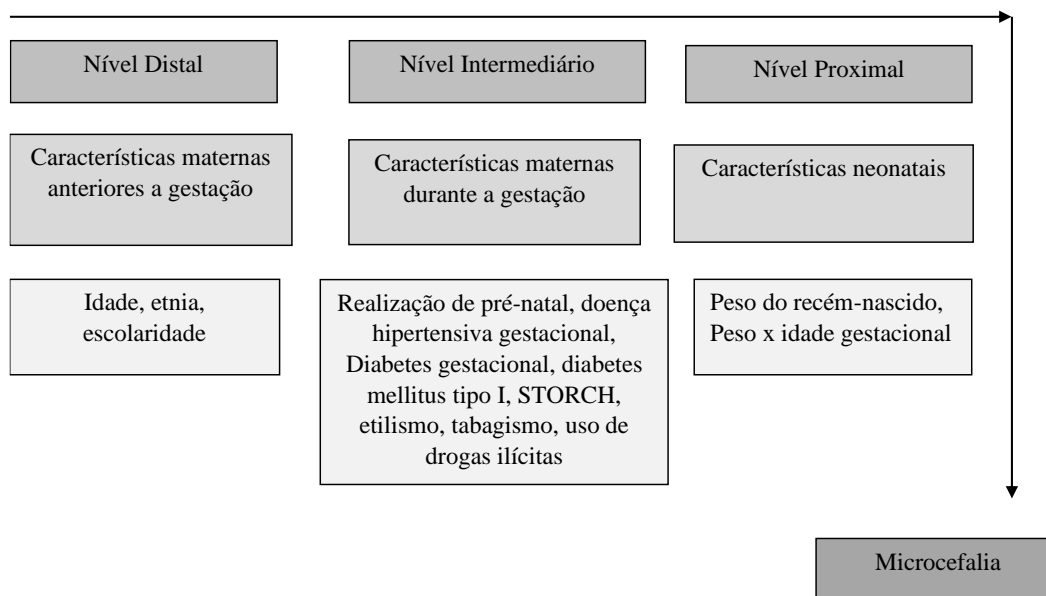
3.11 Análise dos dados

As variáveis contínuas foram descritas como mediana e seus intervalos interquartílicos; as variáveis categóricas foram descritas como proporções. Comparações entre subgrupos de microcefalia não grave e grave e entre casos e controles, quanto à associação com variáveis maternas e neonatais, foram feitas utilizando-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para as proporções ou o teste de Mann-Whitney para dados contínuos não-paramétricos. O teste do qui-quadrado de tendência foi utilizado para analisar a evolução temporal das prevalências de microcefalia geral, não grave e grave, apresentadas na forma gráfica de curvas e em valores numéricos com seus respectivos intervalos de confiança na forma de tabela. Considerou-se o nível de significância estatística de 5%. Regressões logísticas foram realizadas para estimar a associação de variáveis independentes, como características maternas e fetais, com a variável dependente de desfecho, microcefalia, utilizando um modelo conceitual hierárquico, com eliminação retrógrada de variáveis (Figura 4) A cada nível hierárquico as variáveis com valor de $p \leq 0,20$ foram mantidas nos modelos subsequentes. No modelo final, variáveis estatisticamente associadas à microcefalia com valor de $p < 0,05$ foram incluídas. As variáveis independentes maternas foram divididas em nível distal e intermediário, correspondendo às características anteriores à gestação e durante a gestação, respectivamente; as variáveis neonatais foram consideradas de nível proximal.

O gráfico acíclico direcionado (DAG) foi utilizado para determinar o conjunto mínimo de variáveis a serem ajustadas para a estimativa do efeito da microcefalia nos desfechos neonatais estudados (óbito, uso de assistência ventilatório e tempo de internação em UTIN).

A análise dos dados será feita com o programa R (versão 3.2 2015), da *R Core Team*[®] - *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, da *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria (URL <https://www.R-project.org>).

Figura 4 - Modelo Hierárquico dos fatores associados utilizados na análise da microcefalia nos recém-nascidos da maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 e março de 2018.



Fonte: elaborada pela autora, 2020

3.12 Aspectos éticos

O presente projeto de pesquisa está de acordo com o disposto na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi aprovado pelo CEP da Maternidade Escola, no Rio de Janeiro, através da Plataforma Brasil, CAAE nº 53251816.4.2001.5275.

Por se tratar de um estudo observacional, retrospectivo e de análise de dados secundários, obtidos através de registros e revisão de prontuários, não há riscos para os pacientes e não foram realizadas intervenções. As informações geradas mantiveram o sigilo e a privacidade dos pacientes, respeitando os participantes em sua dignidade e tornar-se-ão públicas através de textos científicos. Não há restrição para a divulgação pública dos resultados obtidos. Todas as informações obtidas foram utilizadas única e exclusivamente no referido projeto de pesquisa. Os pesquisadores principais assinaram um Termo de Compromisso através do qual se comprometem a cumprir integralmente a Resolução 466/2012.

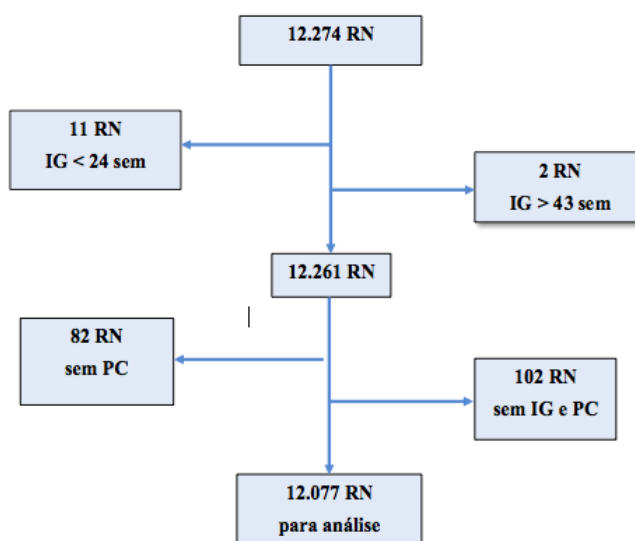
Pelos motivos acima, os pesquisadores solicitaram ao CEP dispensa da necessidade de obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com os pacientes ou seus responsáveis legais, no que foram atendidos pelo CEP.

4 RESULTADOS

4.1 Estudo transversal

Ao longo dos 6 anos de estudo, foram admitidos na Maternidade Escola da UFRJ, 12.274 recém-nascidos, dos quais 11 recém-nascidos foram excluídos do estudo por apresentarem idade gestacional inferior a 24 semanas e 2 recém-nascidos por apresentarem idade gestacional superior a 42 semanas e 6 dias. A idade gestacional não foi identificada em 2.115 casos, porém em 1.957 desses recém-nascidos, o diagnóstico de microcefalia foi descartado, uma vez que, a medida do perímetro cefálico era conhecida e o valor estava acima de 33,5 cm. Em 82 casos não havia dados sobre o perímetro cefálico e em 102 casos não havia dados nem sobre o perímetro cefálico nem sobre a idade gestacional, totalizando 184 perdas que correspondeu a 1,5 % do total da população do estudo.

Figura 5 - Fluxograma de recém-nascidos da ME da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018



Fonte: Fonte: Elaborada pela autora, 2020

PC – Perímetro cefálico, IG – idade gestacional, RN – recém-nascido

Características da população geral de recém-nascidos e do grupo de microcefálicos podem ser apreciadas na tabela 3. A distribuição de casos de microcefalia ao longo dos anos foi proporcional à distribuição da população geral. Nos anos de 2012 e 2018 a coleta de dados não contemplou os doze meses do ano. Na amostra de microcefálicos houve um leve predomínio do sexo feminino (56,8%), um maior percentual de recém-nascidos de baixo peso, entre 1500-2500g, e menor percentual de recém-nascidos com peso superior a 2500g, em relação à população geral. A mediana do perímetro cefálico na população geral foi de 34 cm com intervalo interquartil de 33-35 cm e no grupo de microcefalia foi de 30,1 cm com intervalo interquartil de 29-31 cm (Tabela 3). O percentual de internação em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) na amostra de microcefálicos foi semelhante ao da população geral.

Tabela 3 – Características da população geral de recém-nascidos e do grupo de recém-nascidos com microcefalia, na Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018 (continua...)

	População Geral	Microcefalia
	N (%)	n (%)
Total	12077 (100)	81 (100)
Ano		
2012	1396 (11.6)	13 (16) *
2013	1979 (16.4)	19 (23.5)
2014	2011 (16.7)	9 (11.1)
2015	1974 (16.3)	9 (11.1)
2016	1880 (15.6)	15 (18.5)
2017	2140 (17.7)	13 (16)
2018	697 (5.8)	3 (3.7) **
Sexo		
Masculino	4669 (52)	33 (40.7)
Feminino	4301 (47.9)	46 (56.8)
Genitália ambígua	3 (0)	2 (2.5)
NI	3104	-
Idade gestacional (semanas)		
24-27	83 (0.8)	1 (1.2)
28-31	232 (2.3)	1 (1.2)
32-36	1216 (12.2)	15 (18.5)
37-41	8362 (83.9)	64 (79)
≥ 42	69 (0.7)	-
NI	2115	-
Faixa de peso (gramas)		
< 1000	124 (1)	4 (4.9)
1001-1500	181 (1.5)	3 (3.7)
1501-2500	1249 (10.4)	33 (40.7)
> 2500	10473 (87.1)	41 (50.6)
NI	50	-
Perímetro cefálico (cm)		
mediana(IQR)	34 (33-35)	30.1 (29-31)

Admissão em UTIN	2505 (20,7)	17 (21)
------------------	-------------	---------

Fonte: Fonte: Elaborada pela autora, 2020
 Notas: *9 meses do ano 2012, **3 meses do ano 2018
 NI – não informado; UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

Nos 12.077 recém-nascidos remanescentes na amostra foram detectados 81 casos de microcefalia em geral, sendo 64 casos em recém-nascidos a termo e 17 em prematuros; 54 casos de microcefalia não grave e 27 casos de microcefalia grave. As prevalências por 10.000 nascidos vivos resultantes foram: 67,1 casos de microcefalia geral, 75,9 nos recém-nascidos a termo, 111 nos prematuros, 44,7 casos de microcefalia não grave e 22,4 casos de microcefalia grave (Tabela 4).

No ano de 2016, houve um recém-nascido prematuro extremo, do sexo feminino, com peso de 655 gramas, que foi a óbito com 23 minutos de vida e não teve seus dados antropométricos aferidos (perímetro cefálico e comprimento). Esse recém-nascido foi incluído na amostra, pois havia a descrição de evidente microcefalia ao exame clínico, motivo pelo qual consideramos como microcefalia grave, além de outras alterações como artrogripose e calcificações hepáticas e esplênicas. Nesse prematuro foi confirmado o diagnóstico da síndrome da Zika congênita através da análise do líquido amniótico e da realização de RT-PCR para Zika vírus no tecido cerebral

Tabela 4 - Frequência e prevalência de microcefalia em RN a termo e prematuros da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018

População geral		Percentual n (%)			Prevalência /10.000 nascidos vivos (IC 95%)		
		Microcefalia Geral	Microcefalia Não Grave	Microcefalia Grave	Microcefalia Geral	Microcefalia Não Grave	Microcefalia Grave
Total	12.077 (100)	81 (100)	54 (100)	27 (100)	67,1 (54,0; 83,3)	44,7 (34,3; 58,3)	22,4 (15,4; 32,5)
Termo	8.431 (69,8)	64 (79)	44 (81,5)	20 (74,1)	75,9 (59,5; 96,8)	52,2 (38,9; 70,0)	23,7 (15,4; 36,6)
Prematuro	1.531 (12,7)	17 (21)	10 (18,5)	7 (25,9)	111 (69,4; 177,1)	65,3 (35,5; 119,8)	45,7 (22,2; 94,1)
Não Informado	2.115(17,5)						

Fonte: elaborada pela autora, 2020

Notas: IC – intervalo de confiança

A evolução temporal da microcefalia geral, não grave e grave flutuou ao longo dos anos não caracterizando nenhuma tendência global específica no período do estudo. Observa-se uma queda entre 2013 e 2014, às custas de uma queda correspondente nos casos de microcefalia grave. Em 2016 há aumento de casos de microcefalia grave e não grave, com queda gradual a partir de 2017 até 2018 (Tabela 5 e Figura 6).

Tabela 5 – Prevalência anual de microcefalia geral, não grave e grave em recém-nascido da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.

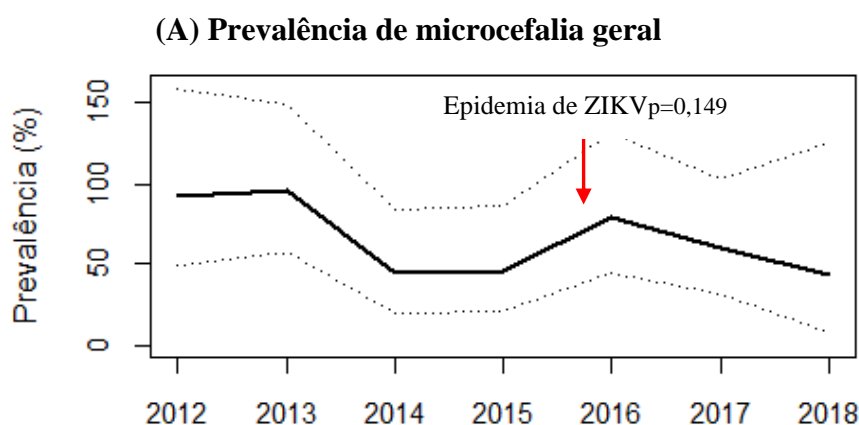
Ano	Prevalência 1/10.000					
	Microcefalia geral (IC95%)		Microcefalia não grave (IC95%)		Microcefalia grave (IC95%)	
2012*	93,12	(49,67 - 158,72)	71,63	(34,4 - 131,35)	21,49	(4,43 - 62,67)
2013	96,01	(57,89 - 149,53)	45,48	(20,82 - 86,16)	50,53	(24,25 - 92,73)
2014	44,75	(20,48 - 84,79)	39,78	(17,19 - 78,23)	4,97	(0,13 - 27,67)
2015	45,59	(20,87 - 86,38)	30,40	(11,16 - 66,04)	15,20	(3,13 - 44,35)
2016	79,79	(44,72 - 131,26)	47,87	(21,91 - 90,68)	26,60	(8,64 - 61,96)
2017	60,75	(32,38 - 103,66)	46,73	(22,43 - 85,77)	14,02	(2,89 - 40,91)
2018**	43,04	(8,88 - 125,27)	28,69	(3,47 - 103,27)	14,35	(0,36 - 79,68)

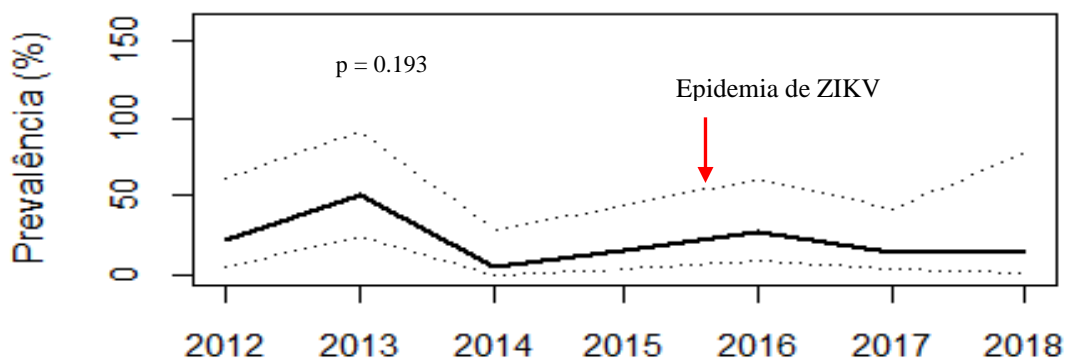
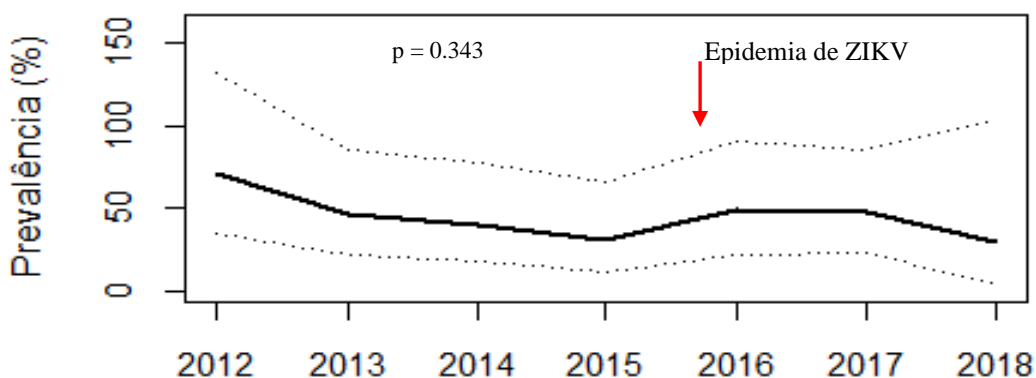
Fonte: elaborada pela autora, 2020

Notas: *9 meses do ano 2012, **3 meses do ano 2018

IC – intervalo de confiança

Figura 6 - Prevalência anual de microcefalia geral (A), microcefalia não grave (B) e microcefalia grave (C) na população de recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.



(B) Prevalência de microcefalia grave**(C) Prevalência de microcefalia não grave**

Fonte: elaborada pela autora, 2020

Notas: As linhas pontilhadas correspondem ao intervalo de confiança de 95%; os p-valores correspondem ao teste qui-quadrado de tendência e as setas vermelhas indicam o início da epidemia de Zika vírus no Brasil.

Houve um predomínio de microcefalia do tipo desproporcional em geral (76,3%), que foi mais acentuado nos casos de microcefalia não grave (85,2%) do que nos casos de microcefalia grave (57,7%). Este predomínio do tipo desproporcional se manteve nos recém-nascidos a termo (84,4%), mas não em prematuros, nos quais somente 43,7% eram do tipo desproporcional. Nos prematuros, houve um leve predomínio de microcefalia do tipo proporcional em geral (56,3%), e muito mais acentuado entre os seis casos de prematuros com microcefalia grave, dos quais cinco (83,3%) apresentaram microcefalia do tipo proporcional. Todos os casos de microcefalia do tipo proporcional, corresponderam a recém-nascidos FIG, tanto entre recém-nascidos a termo, quanto entre prematuros. Mais de 40% dos casos de microcefalia desproporcional eram crianças AIG, tanto entre recém-nascidos a termo (42,6%), quanto entre prematuros (42,9%), mas entre os casos de microcefalia grave

do tipo desproporcional, as crianças PIG foram maioria, tanto entre recém-nascidos a termo (71,4%), como entre prematuros; entre estes últimos a única criança com microcefalia grave era PIG (100%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Frequência de microcefalia proporcional e desproporcional em recém-nascidos a termo e prematuros classificados quanto ao peso x idade gestacional

Variáveis	Microcefalia geral n (%)	Microcefalia não grave n (%)	Microcefalia grave n (%)
Tipo de microcefalia	80 (100)	54 (100)	26 (100)
Proporcional	19 (23,8)	8 (14,8)	11 (42,3)
Desproporcional	61 (76,3)	46 (85,2)	15 (57,7)
RN a termo	64 (100)	44 (100)	20 (100)
Proporcional	10 (15,6)	4 (9,1)	6 (30)
Desproporcional	54 (84,4)	40 (90,9)	14 (70)
Proporcional	10 (100)	4 (100)	6 (100)
• PIG	10 (100)	4 (100)	6 (100)
• AIG	0	0	0
• GIG	0	0	0
Desproporcional	54 (100)	40 (100)	14 (100)
• PIG	31 (57,4)	21 (52,5)	10 (71,4)
• AIG	23 (42,6)	19 (47,5)	4 (28,6)
• GIG	0	0	0
Prematuros*	16 (100)	10 (100)	6 (100)
Proporcional	9 (56,3)	4 (40)	5 (83,3)
Desproporcional	7 (43,7)	6 (60)	1 (16,7)
Proporcional	9 (100)	4 (100)	5 (100)
• PIG	9 (100)	4 (100)	5 (100)
• AIG	0	0	0
• GIG	0	0	0
Desproporcional	7 (100)	6 (100)	1 (100)
• PIG	4 (57,1)	3 (50)	1 (100)
• AIG	3 (42,9)	3 (50)	0
• GIG	0	0	0

Fonte: elaborada pela autora, 2020

Nota: AIG – adequado para a idade gestacional; GIG – grande para a idade gestacional; PIG – pequeno para a idade gestacional§ uma criança prematura extrema com microcefalia aparente, que sobreviveu somente por 23 min, não teve os dados antropométricos aferidos, incluindo o perímetro cefálico. Embora tenha sido considerada como microcefalia grave, não pode ser classificada como proporcional ou desproporcional. Teve diagnóstico confirmado de ZIKV

4.2 Estudo caso controle aninhado

Não houve diferença significativa entre recém-nascidos com microcefalia não grave e grave com relação, ao sexo, ao percentual de prematuridade, internação em UTIN ou óbito, mas o percentual de baixo peso e CIUR foi significativamente mais frequente entre recém-nascidos com microcefalia grave (70,4%) do que naqueles com microcefalia não grave (37%) (Tabela 7).

Tabela 7– Características demográficas e clínicas dos recém-nascidos com microcefalia divididos em subgrupos de grave e não grave*, da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018**

Variável	Microcefalia geral n (%)	Microcefalia não grave* n (%)	Microcefalia grave** n (%)	p-valor ¶
Total	81 (100)	54 (100)	27 (100)	
Sexo				
Masculino	33 (40,7)	19 (35,2)	14 (51,9)	0,235
Feminino	46 (56,8)	33 (61,1)	13 (48,1)	
NI	2 (2,5)	2 (3,7)	0 (0)	
Prematuridade				
Não	64 (79)	44 (81,5)	20 (74,1)	0,633
Sim	17 (21)	10 (18,5)	7 (25,9)	
Baixo peso				
Não	42 (51,9)	34 (63)	8 (29,6)	0,007
Sim	39 (48,1)	20 (37)	19 (70,4)	
CIUR (PIG) §				
Não	25 (30,9)	22 (40,7)	4 (15,4)	0,008
Sim	56 (69,1)	32 (59,3)	22 (84,6)	
NI	1			
Admissão em UTIN				
Não	57 (70,4)	39 (72,2)	18 (69,2)	0,782
Sim	24 (29,6)	15 (27,8)	8 (30,8)	
Óbito				
Sim	6 (7,4)	4 (7,4)	2 (7,4)	

Fonte: elaborada pela autora, 2020

Notas: NI – não informado *microcefalia não grave Z-escore de PC entre -3 DP e -2 DP; ** microcefalia grave -Z-escore de PC < -3 DP; ¶ teste do qui-quadrado; § uma criança prematura extrema com microcefalia aparente, que sobreviveu somente por 23 min, não teve os dados antropométricos aferidos, incluindo o perímetro cefálico. Embora tenha sido considerada como microcefalia grave, não pode ser classificada como proporcional ou desproporcional. Teve diagnóstico confirmado de ZIKV. Neste caso descontamos esta criança do denominador para o cálculo de frequência de CIUR.

Para a análise de fatores de risco para microcefalia com as variáveis maternas e fetais hierarquizadas em nível distal, intermediário e proximal, optamos por fundir os estratos de

algumas dessas variáveis como escolaridade materna, etnia, peso ao nascer e presença de CIUR, devido ao pequeno número de casos nos subgrupos.

Comparada aos recém-nascidos do grupo controle, as frequências de idade materna entre 20-34 anos, número de consultas de pré-natal superior a 6, diabetes gestacional, tabagismo, uso de drogas ilícitas, baixo peso e CIUR foram significativamente maiores entre os recém-nascidos com microcefalia (Tabela 8). Nas análises bivariadas com regressões logísticas simples, as razões de chances não ajustadas corroboraram esses resultados (Tabela 9).

Tabela 8 – Frequência de características maternas e neonatais, hierarquizadas em nível distal, intermediário e proximal, de casos de microcefalia e controles entre recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ, no período de abril de 2012 a março de 2018

Exposição	Nível distal				p-valor*
	Casos		Controles		
	n	%	n	%	
Idade materna					
• <20 anos	20	25	28	11.6	0,013
• 20-34 anos	50	62.5	175	72.3	
• >35 anos	10	12.5	39	16.1	
Etnia					
• Branca	31	43.7	116	48.7	0,494
• Preta	12	16.9	28	11.8	
• Parda e amarela	28	39.4	94	39.5	
Escolaridade					
• Até Fundamental	25	32.1	79	35.1	0,373
• Médio	47	60.3	118	52.4	
• Superior	6	7.7	28	12.4	
Diabetes tipo I					
• Sim	9	11.1	33	13.6	0,567
• Não	72	88.9	210	86.4	
Pré-natal					
• < 6 consultas	26	32.5	45	18.8	0,011
• ≥ 6 consultas	54	67.5	194	81.2	
STORCH					
• Sim	3	3.7	5	2.1	0,418
• Não	78	96.3	238	97.9	
DHEG					
• Sim	8	9.9	33	13.6	0,385
• Não	73	90.1	210	86.4	

Nível intermediário					
Exposição	Casos		Controles		p-valor*
	n	%	n	%	
Diabetes gestacional					0,006
• Sim	1	1.2	27	11.1	
• Não	80	98.8	216	88.9	
Etilismo					0,062
• Sim	2	2.5	0	0	
• Não	79	97.5	243	100	
Tabagismo					0,003
• Sim	7	8.6	3	1.2	
• Não	74	91.4	240	98.8	
Nível intermediário					
Exposição	Casos		Controles		p-valor*
	n	%	n	%	
Drogas ilícitas					0,012
• Sim	5	6.2	2	0.8	
• Não	76	93.8	241	99.2	
Nível proximal					
Exposição	Casos		Controles		p-valor*
	n	%	n	%	
Peso					< 0,001
• < 2500	39	48.1	39	16	
• ≥ 2500g	42	51.9	204	84	
CIUR (PIG)					< 0,001
• Sim	55	67.9	24	9.9	
• Não	26	32.1	219	90.1	
Doença genética					
• Sim	0	0	0	0	
• Não	243	100	81	100	

Fonte: Elaborada pela autora, 2020

Tabela 9 –Regressões logísticas simples com variáveis independentes maternas e neonatais, de nível distal, intermediário e proximal e variável dependente microcefalia em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018 (continua...)

Nível distal: variáveis maternas demográficas		
Exposição	OR não ajustado (IC 95%)	p-valor
Idade materna		
• <20 anos	3.26 (1.19,8.95)	0.022
• 20-34 anos	1.12 (0.5,2.54)	0.780
• >35 anos (ref.)	1	-
Etnia		
• Branca (ref.)	1	-
• Preta	1.67 (0.74,3.74)	0.214
• Parda e amarela	1.14 (0.63,2.05)	0.663
Escolaridade		
• Até Fundamental	1.55 (0.56,4.3)	0.400
• Médio	2.04 (0.78,5.33)	0.147
• Superior (ref.)	1	-
Nível intermediário: variáveis maternas perinatais		
Exposição	OR não ajustado (IC 95%)	p-valor
Diabetes tipo I		
• Sim	0.8 (0.36,1.74)	0.568

• Não (ref.)	1	-
Pré-natal		
• < 6 consultas	2.26 (1.22,4.21)	0.010
• ≥ 6 consultas (ref.)	1	-
STORCH		
• Sim	1.8 (0.43,7.53)	0.421
• Não (ref.)	1	-
DHEG		
• Sim	0.7 (0.31,1.58)	0.391
• Não (ref.)	1	-
Diabetes gestacional		
• Sim	0.09 (0.01,0.7)	0.021
• Não (ref.)	1	-
Etilismo		
• Sim	Inf. (0,Inf)	0.997
• Não (ref.)	1	-
Tabagismo		
• Sim	7 (1.81,27.07)	0.005
• Não (ref.)	1	-
Drogas ilícitas		
• Sim	7.5 (1.46,38.66)	0.016
• Não (ref.)	1	-
Nível proximal: variáveis neonatais		
Exposição	OR não ajustado (IC 95%)	
Peso		
• < 2500	12.37 (5.11,29.92)	< 0.001
• ≥ 2500g (ref.)	1	-
CIUR (PIG)		
• Sim	19.12 (8.66,42.24)	< 0.001
• Não (ref.)	1	-
Doença genética		
• Sim	-	-
• Não (ref.)	-	-

Fonte: Elaborada pela autora,2020

Notas: AIG – adequado para a idade gestacional; GIG – grande para a idade gestacional; IG – idade gestacional; NI – não informado; OR oddsratio; PIG – pequeno para a idade gestacional;DHEG – doença hipertensiva gestacional.

Após a regressão logística múltipla com as variáveis distais (Tabela 11), a variável idade materna e etnia foram incluídas na regressão com as variáveis intermediárias (Tabela 12). Na regressão com as variáveis proximais, foram mantidas as variáveis idade materna, número de consultas de pré-natal, diabetes gestacional e tabagismo e drogas ilícitas (Tabela 13). O modelo final apontou CIUR e tabagismo materno como fatores de risco para maior prevalência de microcefalia, mostrando uma forte associação positiva de CIUR (OR 19.81; IC95%: 8.75,44.86) e tabagismo (OR 8.2; IC95%:1.39,48.92) com microcefalia no recém-nascido (Tabela 13).

Tabela 10 – Regressão logística multivariada, com variáveis independentes maternas de nível distal e variável dependente microcefalia, em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.

Exposição	OR ajustado (IC 95%)	p-valor
Idade materna		
• <20 anos	3.03 (0.97,9.5)	0.057
• 20-34 anos	1.00 (0.39,2.58)	0.998
• >35 anos (ref.)	1	-
Etnia		
• Branca (ref.)	1	-
• Preta	1.83 (0.77,4.31)	0.17
• Parda e amarela	0.99 (0.52,1.89)	0.986
Escolaridade		
• Até Fundamental	0.91 (0.31,2.7)	0.866
• Médio	1.56 (0.58,4.19)	0.379
• Superior (ref.)	1	-

Fonte: Elaborada pela autora, 2020

Notas: OR – razão de chance (*oddsratio*); ref. – referência

Tabela 11 – Regressão logística multivariada, com as variáveis independentes maternas de nível intermediário e as variáveis distais mantidas no modelo (p-valor <0,20) e a variável dependente microcefalia, em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018 (continua...)

Exposição	OR ajustado (IC 95%)	p-valor
Idade materna		
• <20 anos	3.27 (0.97,10.98)	0.056
• 20-34 anos	1.29 (0.47,3.52)	0.619
• >35 anos (ref.)	1	-
Etnia		
• Branca (ref.)	1	-
• Preta	1.9 (0.73,4.95)	0.192
• Parda e amarela	1.15 (0.58,2.28)	0.679
Diabetes tipo I		
• Sim	Inf (0,Inf)	0.999
• Não (ref.)	1	-
Pré-natal		
• < 6 consultas	2.68 (1.21,5.93)	0.015
• ≥ 6 consultas (ref.)	1	-
STORCH / ZIKV		
• Sim	1.12 (0.21,5.83)	0.895
• Não (ref.)	1	-
DHEG		
• Sim	0 (0,Inf)	0.999
• Não (ref.)	1	-
Diabetes gestacional		
• Sim	0.13 (0.02,1.07)	0.058
• Não (ref.)	1	-
Etilismo		
• Sim	Inf (0,Inf)	0.999
• Não (ref.)	1	-

Tabagismo		
• Sim	3.25 (0.62,17.12)	0.164
• Não (ref.)	1	-
Drogas ilícitas		
• Sim	1.5 (0.2,11.02)	0.692
• Não (ref.)	1	-

Fonte: Elaborada pela autora, 2020

Notas: DHEG – doença hipertensiva específica da gravidez; OR – razão de chance (*oddsratio*); ref. – referência; STORCH – infecção congênita por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpesvírus; ZIKV – infecção congênita pelo vírus Zika

Tabela 12 – Regressão logística multivariada, com as variáveis independentes neonatais de nível proximal e as variáveis maternas distais e intermediárias mantidas no modelo (p-valor <0,20) e a variável dependente microcefalia, em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.

Exposição	OR não ajustado (IC 95%)	p-valor
Idade materna		
• <20 anos	3.9 (0.75,20.33)	0.107
• 20-34 anos	1.29 (0.34,4.87)	0.703
• >35 anos (ref.)	1	-
Etnia		
• Branca (ref.)	1	-
• Preta	1.47 (0.4,5.39)	0.559
• Parda e amarela	0.88 (0.36,2.19)	0.789
Pré-natal		
• < 6 consultas	2.58 (0.9,7.35)	0.077
• ≥ 6 consultas (ref.)	1	-
Diabetes gestacional		
• Sim	0.3 (0.03,2.89)	0.297
• Não (ref.)	1	-
Tabagismo		
• Sim	10.84 (1.77,66.27)	0.01
• Não (ref.)	1	-
Exposição	OR não ajustado (IC 95%)	p-valor
Peso		
• < 2500	0.49 (0.11,2.13)	0.341
• ≥ 2500g (ref.)	1	-
CIUR (PIG)		
• Sim	33.27 (8.84,125.28)	< 0.001
• Não (ref.)	1	-

Fonte: elaborado pela autora, 2020

Notas: CIUR – crescimento intrauterino retardado; NI – não informado; OR - razão de chance (*oddsratio*); PIG – pequeno para a idade gestacional; ref. – referência

Tabela 13 – Regressão logística multivariada do modelo final, com as variáveis independentes maternas e fetais mantidas no modelo (p-valor <0,05) e a variável dependente microcefalia, em estudo com recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.

Exposição	OR ajustado (IC 95%)	p-valor
Tabagismo		
• Sim	8.25 (1.39,48.92)	0.016
• Não (ref.)	1	-
CIUR (PIG)		
• Sim	19.81 (8.75,44.86)	< 0.001
• Não (ref.)	1	-

Fonte: Elaborado pela autora, 2020

4.2.1 Desfechos Neonatais

A comparação entre casos de microcefalia e controles em relação a ocorrência dos desfechos neonatais estudados mostrou que o percentual de óbito foi significativamente maior entre as crianças microcefálicas, mas não houve diferença em relação a necessidade de suporte ventilatório e ao tempo de internação na UTIN (TABELA 14).

Tabela 14 – Associação entre microcefalia e desfechos neonatais no estudo caso-controle aninhado em uma coorte de recém-nascidos da Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 a março de 2018.

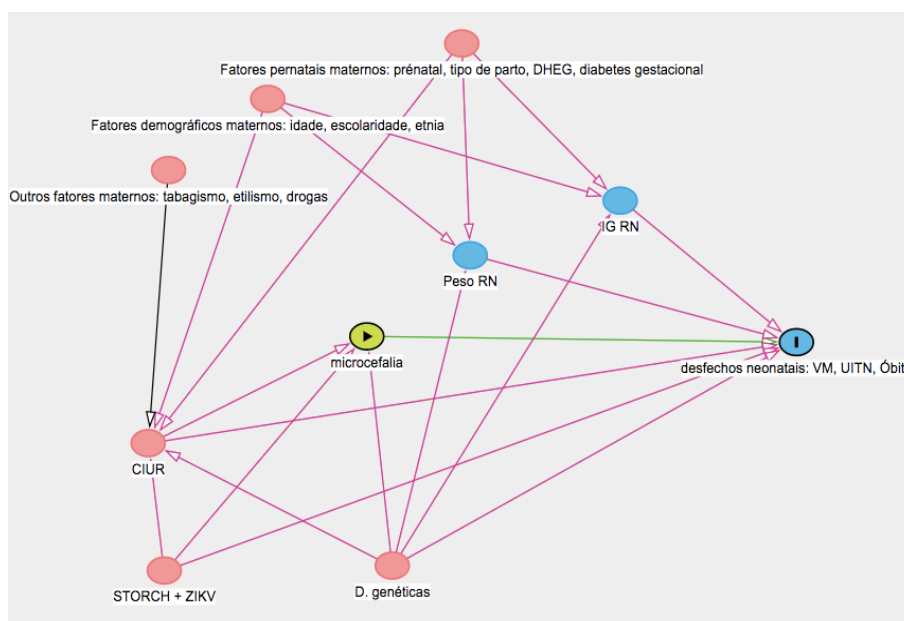
	Casos n (%)	Controles n (%)	p-valor*
Suporte ventilatório			0,117
• Não	70 (86,4)	213 (87,7)	
• VNI	4 (4,9)	10 (4,1)	
• VMI	7 (8,6)	7 (2,9)	
• NI	-	13 (5,3)	
Internação na UTIN (dias)			0,142
• Não	57 (70,4)	197 (81,1)	
• < 3	8 (9,9)	10 (4,1)	
• 3-10	7 (8,6)	16 (6,6)	
• > 10	9 (11,1)	20 (8,2)	
Óbito na UTIN			0,004
• Sim	6 (7,4)	2 (0,8)	
• Não	75 (92,6)	241 (99,2)	

Fonte: elaborado pela autora, 2020

Notas: NI – não informado; UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; VNI – ventilação não invasiva; VMI – ventilação mecânica invasiva * teste qui-quadrado

O gráfico acíclico direcionado (DAG) mostrou que o conjunto mínimo de variáveis a serem ajustadas para a estimativa do efeito da microcefalia nos desfechos neonatais incluiu CIUR, doenças genéticas e infecções congênicas do grupo STORCH e ZIKV.

Figura 7 – Gráfico acíclico direcionado (DAG – *Direct Acyclic Graph*) para avaliar o conjunto mínimo de variáveis para ajuste na estimativa do efeito da microcefalia em desfechos neonatais em conjunto: necessidade de suporte ventilatório (VM), admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e óbito.



Fonte: elaborada pela autora, 2020

No grupo microcefalia identificamos duas crianças com síndrome genética comprovadas que seriam a síndrome de Down e síndrome de Moebius, sendo que essa última não cursa com microcefalia. Além de outros seis recém-nascidos que apresentavam outras malformações neonatais, porém nenhuma síndrome genética foi estabelecida até o momento da alta hospitalar. Devido ao pequeno número de casos de síndrome genética optamos por não ajustar para essa variável nas regressões logísticas.

O número de infecções congênicas comprovadas também foi pequeno na amostra estudada, onde identificamos dois casos de ZIKV, um caso de herpes simples e um caso de citomegalovírus.

Controlando para as variáveis pertinentes apontadas no DAG, observamos que não houve associação entre microcefalia e os desfechos neonatais estudados, mostrando que a

microcefalia não determinou um aumento na ocorrência desses desfechos (Tabelas 15, 16, 17).

Tabela 15 – Regressão logística múltipla multinominal entre microcefalia e tipo de suporte ventilatório

	Suporte Ventilatório									
	Não (ref)	OR bruto (IC 95%)				p-valor	Não (ref)	OR ajustado (IC 95%)		
VNI		p-valor	VM		VNI			p-valor	VM	p-valor
Microcefalia										
Sim	ref.	1.22 (0.37,4)	0.747	3.04 (1.03,8.97)	0.044	ref.	0.74 (0.16,3.36)	0.698	1.9 (0.48,7.45)	0.358
Não	ref.	ref.		ref.		ref.	ref.		ref.	
Infecção congênita										
Sim	ref.	3.03 (0.35,26.51)	0.316	0 (0,Inf)	0.855	ref.	2.89 (0.33,25.7)	0.341	0 (0,Inf)	0.855
Não (ref)	ref.	ref.		ref.		ref.	ref.		ref.	
CIUR (PIG)										
Sim	ref.	1.83 (0.59,5.64)	0.294	3.29 (1.11,9.72)	0.031	ref.	2.11 (0.51,8.77)	0.303	2.28 (0.58,8.96)	0.237
Não (ref)	ref.	ref.		ref.		ref.	ref.		ref.	

Fonte: elaborada pela autora 2020

CIUR – crescimento intrauterino retardado; OR oddsratio; PIG – pequeno para a idade gestacional; VNI – ventilação não invasiva; VMI – ventilação mecânica invasiva

Tabela 16 – Regressão logística múltipla entre microcefalia e internação na UTI Neonatal

	Internação em UTI-Neonatal					
	OR bruto (IC 95%)			OR ajustado (IC 95%)		
	Não(ref)	Sim	p-valor	Não (ref)	Sim	p-valor
Microcefalia						
• Sim	ref.	1.8 (1.01,3.2)	0.044	ref.	1.28 (0.62,2.64)	0.497
• Não	ref.	ref.		ref.	ref.	
Infecção congênita						
• Sim	ref.	1.22 (0.24,6.16)	0.814	ref.	1.08 (0.21,5.63)	0.928
• Não (ref)	ref.	ref.		ref.	ref.	
CIUR (PIG)						
• Sim	ref.	2.06 (1.16,3.65)	0.014	ref.	1.77 (0.86,3.63)	0.118
• Não (ref)	ref.	ref.		ref.	ref.	

Fonte: Elaborado pela autora, 2020

Notas: CIUR – crescimento intrauterino retardado; OR - oddsratio; PIG – pequeno para a idade gestacional; UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

Tabela 17– Regressão logística múltipla entre microcefalia e óbito na UTI Neonatal

Óbito na UTI-Neonatal						
	OR bruto (IC 95%)			OR ajustado (IC 95%)		
	Não (ref)	Sim	p-valor	Não (ref)	Sim	p-valor
Microcefalia						
• Sim	ref.	9.64 (1.91,48.77)	0.006	ref.	6.92 (1,47,96)	0.052
• Não	ref.	ref.		ref.	ref.	
Infecção congênita						
• Sim	ref.	0 (0,Inf)	0.992	ref.	0 (0,Inf)	0.994
• Não (ref.)	ref.	ref.		ref.	ref.	
CIUR (PIG)						
• Sim	ref.	5.45 (1.27,23.35)	0.022	ref.	1.82 (0.32,10.47)	0.504
• Não (ref.)	ref.	ref.		ref.	ref.	

Fonte: Elaborado pela autora, 2020

CIUR – crescimento intrauterino retardado; OR - oddsratio; PIG – pequeno para a idade gestacional; UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

5- DISCUSSÃO

5.1 Prevalência

O objetivo desse trabalho era conhecer a prevalência de microcefalia em uma maternidade de referência na região metropolitana do Rio de Janeiro, sem a pretensão de generalizar para a população geral.

Desde o surgimento do aumento do número de casos de microcefalia no nordeste brasileiro, diversos artigos nacionais e internacionais, retrospectivos e prospectivos foram publicados na literatura, com prevalências que variaram de 0,6 a 543 casos por 10.000 nascidos vivos, observados por Candelo *et al* (2018) e Shiliang Liu *et al* (2019) respectivamente, evidenciando uma grande diferença de resultados.

No estudo realizado na Maternidade Escola da UFRJ, a prevalência de microcefalia em geral foi de 67,1 para cada 10.000 nascidos vivos, a prevalência de microcefalia grave e não grave foi de 22,4 casos para cada 10.000 nascidos vivos e de 44,7 casos para cada 10.000 nascidos vivos, respectivamente.

Durante o período do estudo foram confirmados apenas dois casos de microcefalia relacionados ao ZIKA vírus, sugerindo uma baixa interferência dessa epidemia, na prevalência de microcefalia da Maternidade Escola da UFRJ.

Três fatores poderiam explicar essas diferenças: o perfil da instituição onde foram realizados o estudo, a metodologia adotada na identificação de casos e a grande variabilidade de definições de microcefalia.

Atualmente a Maternidade Escola é considerada um centro de referência para gestação de risco. Ao longo dos anos, o atendimento a gestante e ao recém-nascido foi ampliado e qualificado com a aquisição de novas tecnologias e a especialização da equipe assistencial multiprofissional.

Na área de obstetrícia se destacam os ambulatórios especializados na assistência pré-natal como o de hipertensão arterial, diabetes, gestação gemelar e de medicina fetal.

Na área pediátrica, a unidade de terapia intensiva neonatal é capaz de atender as patologias neonatais complexas e conta com profissionais de diversas áreas como medicina, enfermagem, nutrição, assistência social, psicologia, fonoaudiologia e fisioterapia.

Esses fatores aumentam a frequência de patologias gestacionais e neonatais de alta complexidade na instituição e certamente contribuem para os níveis mais elevados de microcefalia observados no estudo.

A prevalência de microcefalia na Maternidade Escola da UFRJ, ao longo dos seis anos de estudo apresentou taxas mais elevadas nos anos de 2012 e 2013 e posteriormente no ano de 2016, com nova queda em 2017 e 2018. A queda da prevalência nos anos de 2014 e 2015, talvez possa ser justificada pela mudança no protocolo de seguimento e interrupção de gestações com restrição do crescimento fetal, que correspondem a um elevado número dos casos. Com a adoção dos critérios descritos por Figueras e Gratacós (2014), as gestações com diagnóstico de crescimento intrauterino restrito passam a ser interrompidas mais tardiamente. Com essa nova abordagem é possível, que o efeito protetor do aumento da perfusão sanguínea cerebral em detrimento de outros órgãos (centralização), tenha sido mais evidente levando a um menor comprometimento do perímetro cefálico. Outra explicação seria um aprimoramento na assistência obstétrica, com o início das atividades do ambulatório de medicina fetal em fevereiro de 2013, que é responsável pelo acolhimento de gestantes com malformações fetais, assim como a realização de procedimentos intrauterinos como a transfusão intravascular intrauterina, a fetoscopia e a utilização do laser em procedimentos intrauterinos.

No ano de 2016 houve uma grande preocupação na aferição e análise dos dados antropométricos na instituição. O perímetro cefálico era medido na sala de parto ao nascimento e uma nova aferição era realizada em até 48 horas de vida em casos suspeitos, sendo a justificativa para a elevação da prevalência nesse ano.

As prevalências encontradas na Maternidade Escola podem ser consideradas elevadas, quando comparadas a maioria dos trabalhos que utilizaram como metodologia para identificação de casos, a notificação. Contudo se comparamos com os resultados dos trabalhos cuja metodologia para identificação de casos foi a busca ativa dos dados antropométricos, a prevalência pode ser classificada como baixa.

Os estudos retrospectivos realizados com grandes bases populacionais e que utilizaram base de dados de casos notificados mostram, em geral, prevalências mais baixas. Como exemplos temos os trabalhos publicados por Marinho *et al.*, (2016) que utilizaram informações a partir do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos, o de Ribeiro *et al* (2018) com dados provenientes do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos e Registro

de Eventos em Saúde Pública e o de Herber *et al.*, (2018), com dados dos casos notificados pelo Registro de Eventos em Saúde Pública. Nesses trabalhos realizados em estados brasileiros a prevalência variou de 4,4 a 13,6 casos para 10.000 nascidos vivos. O mesmo pode ser observado nos trabalhos internacionais como o de Orioli *et al.*, (2017) com base dados do ECLAMC onde a prevalência geral descrita foi de 4,4 casos por 10.000 nascidos vivos.

No presente estudo a busca ativa dos dados antropométricos, do sexo e da idade gestacional de todos os recém-nascidos foi o método utilizado para a identificação de casos, de forma retrospectiva. No período estudado, somente 12 dos 81 casos de microcefalia haviam sido notificados pela equipe médica, o que levaria a uma prevalência de 9,9 casos para cada 10.000 nascidos vivos ou 0,099%, bem inferior a encontrada, evidenciando uma subnotificação dos casos.

Essa diferença entre a prevalência baseada na avaliação retrospectiva do perímetro cefálico e a prevalência baseada na notificação médica, também foi observada no estudo de Silva *et al.* (2018), onde os autores descrevem uma taxa de 90% de casos não notificados. Utilizando os mesmos critérios diagnósticos de microcefalia usado no presente estudo, em dados de duas coortes de recém-nascidos de base populacional nos municípios de Ribeirão Preto no estado de São Paulo e de São Luís do Maranhão, no ano de 2010, os autores mostraram uma prevalência de microcefalia de 250/10.000 e 350/10.000, respectivamente; e uma prevalência de microcefalia grave de 50/10.000 e 70/10.000 respectivamente. Os autores concluem que as prevalências elevadas sugerem que a microcefalia seria endêmica nos dois municípios antes do surgimento do surto de Zika. A elevada prevalência descrita pelos autores foi associada a fatores intimamente relacionados a pobreza (faixa de escolaridade, viver em união instável ou sem companheiro, tabagismo materno, primiparidade, parto vaginal e aumento de peso durante a gestação) ou a outras infecções que não o Zika vírus, que não circulava nessa época. (SILVA, 2018). As taxas encontradas nesse trabalho são bem maiores que as observadas na Maternidade Escola, talvez o fator socioeconômico possa justificar essa diferença, uma vez que a localização da instituição é na zona sul do município do Rio de Janeiro e tem como área programática de atendimento os bairros próximos, como Copacabana, Ipanema, Gávea, Jardim Botânico, Flamengo e Humaitá. Essa região tem como característica ter o maior nível socioeconômico do município.

Magalhães-Barbosa *et al.* (2017) também utilizaram os mesmos critérios do presente estudo para identificar a prevalência de microcefalia em uma coorte retrospectiva de 8.275 neonatos admitidos em oito UTIN privadas, em três diferentes cidades brasileiras. Os autores encontraram prevalências ainda mais elevadas, de 560/10.000 para microcefalia e de 150/10.000 para microcefalia grave. Comparada à notificação de microcefalia anterior a 2015, de menos de 200 casos anuais na população geral em todo o território brasileiro, os autores corroboram a ocorrência de subdiagnóstico antes da epidemia do vírus ZIKA (MAGALHAES -BARBOSA M C, 2017). A população desse estudo foi composta apenas de recém-nascidos admitidos nas oito unidades de terapia intensiva neonatal, ou seja, uma população com maior frequência de prematuridade e patologias neonatais e que pode explicar a prevalência mais alta em relação a encontrada no Maternidade Escola.

Na China, Shiliang Liu e colaboradores, realizaram um estudo de coorte retrospectivo com dados de 2009 a 2017, extraídos de uma base, que continham todas as informações sobre os nascimentos do Centro Metropolitano Terciário de Cuidado a Gestante de Guangzhou (SHILIANG, 2019). Um total de 45.663 recém-nascidos entre 33 e 42 semanas de gestação tiveram seu perímetro cefálico classificado utilizando os padrões do estudo INTERGROWTH -21th e foram identificados 2.709 recém-nascidos com microcefalia, resultando em uma prevalência de 593/10.000 nascidos vivos. Essa prevalência é considerada muito elevada quando comparada a outros estudos, uma série de características da população estudada como o predomínio de mães Cantonesas (apresentam estatura mais baixa em relação a mulheres de outras regiões da China), hábitos nutricionais (consumo predominante de frutos do mar), altos índices de poluição no metro de Guangzhou, além do primiparidade, baixa escolaridade e da pré-eclampsia explicariam esse achado (SHILIANG LIU, 2019).

Estes três estudos que identificaram os casos de microcefalia através da busca ativa dos dados antropométricos, mostraram prevalências mais elevadas que a maioria dos estudos que utilizaram banco de dados de casos notificados. Esse grande número de casos não identificados ao nascimento, reflete a baixa sensibilização das equipes de saúde na correta análise do perímetro cefálico ao nascimento, antes do surto no nordeste brasileiro a partir de 2015.

O terceiro fator observado, seria a variabilidade nas definições de microcefalia. A comparação dos resultados entre os estudos tornou-se difícil, uma vez que as definições e as

curvas de crescimento utilizadas diferiram bastante, assim como os critérios para diferenciar entre microcefalia grave e não grave (Tabela 1).

Victoria *et al.* (2016) relataram a dificuldade de interpretar o grande número de casos que passam a ser notificados, a partir de últimos meses de 2015, em virtude das mudanças nas definições de microcefalia e do maior foco na aferição do perímetro cefálico pelas equipes de saúde. Quando a prevalência de microcefalia, em uma amostra de 31 recém-nascidos, foi comparada utilizando quatro diferentes critérios preconizados pelo Ministério da Saúde e pela Organização Pan-americana de Saúde, notou-se uma variabilidade na sensibilidade e especificidade dessa definição. O uso de uma definição com uma baixa especificidade levaria, portanto, a um elevado número de notificações indevidas, principalmente na população brasileira que tem uma estimativa de 2,9 milhões de nascimentos por ano (VICTORA, 2016).

5.1.1 Comparação entre prevalência de microcefalia em recém-nascidos a termo e em prematuros

A prevalência de microcefalia no grupo de recém-nascidos prematuros foi superior em relação ao grupo a termo, contudo houve um expressivo número de pacientes sem informação sobre a idade gestacional na população geral, podendo essas prevalências estar superestimadas. A prevalência no grupo de prematuros foi de 111 para cada 10.000 nascidos vivos ou 1,1 %.

A prevalência elevada entre os prematuros foi também observada em outros estudos como os de Marinho *et al.*, Auger *et al.* e Shiliang Liu *et al.* que descreveram prevalências que variaram de 2,2 a 25,4% (MARINHO, 2016; AUGER, 2018; SHILIANG LIU, 2019).

Magalhães-Barbosa *et al.*, (2017) dividiram o grupo de prematuros em dois subgrupos: entre 32 a 36 semanas de idade gestacional onde relataram uma prevalência de 4% e entre 24 a 27 semanas de idade gestacional onde a prevalência foi ainda mais alta, de 7,7 %.

A elevada prevalência de microcefalia encontrada no grupo de prematuros pode ser facilmente compreendida, uma vez que, há diversos fatores em comum na etiologia da prematuridade e da microcefalia. Patologias maternas como a hipertensão arterial crônica, a

pré-eclâmpsia, o diabetes mellitus ou gestacional descompensado, a desnutrição materna e o tabagismo tornam o útero um ambiente hostil para o feto, onde há déficit de nutrientes e oxigênio. O término precoce da gestação nesses casos é frequentemente observado. Essas gestações podem, portanto, cursar com recém-nascidos com crescimento intrauterino restrito e por consequência com microcefalia do tipo proporcional e também com prematuridade. No presente estudo 56,3% dos prematuros microcefálicos eram do tipo proporcional.

Além dos fatores maternos, algumas síndromes genéticas e infecções congênitas são causas bem estabelecidas de microcefalia e também estão associadas a prematuridade.

5.1.2 Comparação entre prevalência de microcefalia proporcional e desproporcional e a classificação de peso segundo a idade gestacional

No estudo realizado na Maternidade Escola da UFRJ encontramos um percentual de 76,3 % de microcefalia do tipo desproporcional em geral. Esse predomínio foi confirmado no grupo de recém-nascidos a termo, mas não no grupo de prematuros, onde o predomínio foi de microcefalia proporcional. A frequência maior de microcefalia do tipo desproporcional, também foi observada nos trabalhos publicados por Magalhães-Barbosa e colaboradores, Orioli *et al* e Silva *et al* (ORIOLO, 2017; MAGALHÃES- BARBOSA, 2017).

Analisando a classificação do peso segundo a idade gestacional, notamos que a maioria dos casos de microcefalia em geral ocorreram em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. Entretanto, recém-nascido com peso adequado para a idade gestacional contribuíram com mais de 40% dos casos de microcefalia do tipo desproporcional, particularmente nos casos não graves, tanto em recém-nascidos a termo quanto em prematuros. A microcefalia desproporcional, onde a restrição do crescimento cerebral ocorre sem comprometimento do crescimento corporal, provavelmente corresponde aos casos de microcefalia verdadeira. Entretanto, nas microcefalias graves mais de 40% foram do tipo proporcional e o percentual de microcefalia do tipo desproporcional foi menor que nos casos não graves.

Todos os casos de microcefalia do tipo proporcional corresponderam obrigatoriamente a recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, do tipo simétrico. Esses casos possivelmente correspondem àqueles recém-nascidos, cujo insulto se iniciou

precocemente na gestação e levou à redução do crescimento corporal como um todo. Esses insultos podem ser causados por infecções congênitas do grupo TORCHS, alterações cromossômicas e malformações congênitas. Entretanto, muitos desses recém-nascidos são considerados constitucionalmente pequenos e, apesar de não apresentarem nenhuma alteração estrutural cerebral, merecem acompanhamento criterioso do neuro desenvolvimento, principalmente nos casos de microcefalia grave, onde o percentual do tipo proporcional foi maior que nos casos não graves.

5.2 Características demográficas e clínicas neonatais nos subgrupos de microcefalia não grave e grave.

Dentre as características estudadas apenas o baixo peso e o crescimento intrauterino restrito foram significativamente mais frequentes entre recém-nascidos com microcefalia grave do que naqueles com microcefalia não grave. Este achado corrobora a necessidade de acompanhamento diferenciado de recém-nascidos com baixo peso, particularmente os PIG, com atenção para a detecção precoce e classificação do tipo de microcefalia, valorizando não só o tipo desproporcional, mais prontamente associado a comprometimento neurológico estrutural, mas também o tipo proporcional, que pode resultar em grave comprometimento do neuro desenvolvimento.

5.3 Fatores associados a microcefalia

Regressões logísticas, considerando o modelo hierárquico anteriormente descrito, foram utilizadas como instrumento estatístico para estimar a magnitude da associação entre as variáveis estudadas e a microcefalia. O modelo final apontou o crescimento intrauterino restrito e tabagismo materno como fatores de risco para maior prevalência de microcefalia. Diversos fatores maternos demográficos e perinatais, como idade, escolaridade, etnia, pré-natal, DHEG, diabetes gestacional, tipo de parto e inclusive tabagismo são potenciais causas de microcefalia via indução de crescimento intrauterino retardado. Outros, além de poderem causar CIUR podem ser causa direta de microcefalia,

como síndromes genéticas, infecções congênitas, etilismo e consumo de drogas ilícitas. Os insultos gestacionais, principalmente quando iniciados no primeiro trimestre, levam ao comprometimento do ganho ponderal fetal e podem também levar ao comprometimento do desenvolvimento cerebral e por consequência a microcefalia (POLLACK, 1992).

O tabagismo materno e as repercussões clínicas fetais são bem descritas na literatura médica. A fisiopatologia está baseada na insuficiência uteroplacentária e tem sido indicada como o principal mecanismo responsável pelo retardo do crescimento fetal. A nicotina causa vasoconstrição dos vasos do útero e da placenta, reduzindo o fluxo sanguíneo e a oferta de oxigênio e nutrientes para o feto. Além disso, os danos biológicos celulares e moleculares provocados pelo monóxido de carbono e por outras toxinas também têm forte interferência no desenvolvimento do feto (LEOPERCIO W, 2004). O estudo de Kallén, realizado na Suécia, mostrou a associação entre a microcefalia e o uso do tabaco, mesmo em quantidade inferior a 10 cigarros ao dia, durante a gestação (KÄLLÉN, 2000). No estudo caso-controle de Krauss e colaboradores, o tabagismo também foi descrito como fator de risco significativo (KRAUSS, 2019).

A associação da microcefalia com o tabagismo e com crescimento intrauterino restrito também foi encontrada no estudo de Silva e colaboradores. Nesse trabalho também foi utilizado um modelo de regressão logística hierarquizado, onde outros fatores associados a microcefalia como a baixa escolaridade materna, não ter situação conjugal estável, primípara, o parto vaginal também foi descrito (SILVA, 2018). Shiliang descreveu fatores maternos associados a microcefalia, separando em proporcional e desproporcional. A exposição a agentes teratogênicos (álcool, o tabaco, drogas ilícitas e drogas terapêuticas) e o crescimento intrauterino restrito foram associados com a microcefalia proporcional além das infecções congênitas e da pré-eclâmpsia. A microcefalia desproporcional mostrou associação com os mesmos fatores com exceção da exposição a agentes teratogênicos e foi associada também a baixa escolaridade (SHILIANG, 2019).

5.4 Desfechos neonatais

São poucos os estudos na literatura médica que avaliaram desfechos neonatais em recém-nascidos microcefálicos. No presente estudo caso-controle foram analisados três

desfechos: o tempo de internação na UTIN, o uso de suporte ventilatório e óbito. A comparação mostrou que o percentual de óbito foi significativamente maior entre as crianças microcefálicas, mas não houve diferença em relação à necessidade de suporte ventilatório e ao tempo de internação na UTIN. Contudo quando foram controlados para as variáveis pertinentes apontadas no gráfico acíclico direcionado, que foram o CIUR e a infecção congênita, a microcefalia não foi determinante para o aumento na ocorrência desses desfechos.

O maior percentual de óbito no grupo microcefalia pode ser justificado pela maior frequência de malformações graves associadas. Dos seis recém-nascidos desse grupo, que evoluíram para óbito no período neonatal, cinco apresentavam malformações graves, como agenesia renal, cardiopatia congênita complexa, hipoplasia pulmonar, válvula de uretra posterior com hidronefrose, artrogripose e genitália ambígua.

Auger e colaboradores, também analisaram desfechos neonatais e descreveram um risco de mortalidade vinte vezes maior no grupo microcefalia em relação ao grupo controle. Essa mortalidade maior entre os microcefálicos foi atribuída a maior prematuridade e a outras condições associadas. Um risco de prematuridade e de internação em unidade de terapia intensiva neonatal mais elevado no grupo microcefalia, assim como o risco de hospitalização após o nascimento também foi relatado (AUGER,2018). No estudo de Shiliang e colaboradores, os desfechos neonatais mortalidade e tempo de internação hospitalar foram associados a microcefalia do tipo proporcional (SHILIANG,2019).

5.5 Limitações do estudo

Algumas limitações podem ser apontadas no presente estudo, principalmente por seu caráter retrospectivo, baseado em registros de dados. Só foi possível estimar a prevalência de microcefalia, e não a incidência, já que os dados antropométricos dos óbitos fetais não puderam ser avaliados, uma vez que, não há registro desses casos no livro destinado ao controle da vacinação para prevenção da hepatite B.

Outra limitação refere-se ao possível viés de aferição. Nos anos anteriores ao surgimento da epidemia de ZIKV, não eram utilizadas medidas com duas casas decimais e não era rotina repetir a aferição do perímetro cefálico após as primeiras 24 horas de vida

como ao nascimento é comum a existência de hematomas e edema em região craniana e cavalgamento das suturas cranianas, a medida inicial do PC pode não ser a mais fidedigna e recomenda-se a sua reavaliação após 24 horas de vida. Além disso, o treinamento da equipe na técnica da aferição desses dados, só passou a ser foco de atenção após o surgimento do surto de microcefalia em 2015. A equipe assistencial não tinha a preocupação em plotar os dados de perímetro cefálico e comprimento nos gráficos, sendo apenas o peso objeto de análise. Com isso muitos recém-nascidos perderam a oportunidade de diagnóstico ao nascimento.

Outro possível viés de informação, no estudo caso controle, refere-se aos dados sobre a utilização de tabaco, álcool e drogas ilícitas. Não havia registro nos prontuários sobre o período da utilização (antes ou durante a gestação), assim como não havia informação sobre a frequência e a quantidade utilizada. Por outro lado, a coleta de dados foi realizada por um único pesquisador, para minimizar ao máximo os vieses de informação. Ainda assim, algumas informações podem não ser muito precisas. As doenças genéticas são causa direta de microcefalia, contudo no presente estudo havia relato somente de um caso de síndrome de Down e um caso de síndrome de Moebius entre os casos de microcefalia. Entretanto havia registro de alguns casos de malformações graves, como agenesia renal, cardiopatia congênita complexa, hipoplasia pulmonar, válvula de uretra posterior com hidronefrose, artrogripose e genitália ambígua foram descritas associadas à microcefalia, porém não houve a conclusão do diagnóstico de uma síndrome genética.

O pequeno número de casos de microcefalia prejudicou a precisão de algumas estimativas de fatores de risco e desfechos neonatais no estudo caso-controle. Alguns intervalos de confiança ficaram bastante amplos, inclusive os relativos à associação de microcefalia com tabagismo, CIUR e óbito na UTI-Neonatal. Tentou-se contornar o problema selecionando-se três controles para cada caso. Além disso, por se tratar de um estudo caso-controle aninhado numa coorte, a seleção de controles adequados provenientes da mesma população dos casos foi garantida.

Finalmente, não foi possível avaliar a etiologia e a repercussão neurológica dos casos de microcefalia. A medida do perímetro cefálico é apenas uma triagem inicial. A microcefalia é um sinal clínico importante da avaliação do crescimento do sistema nervoso central. Entretanto, em muitos casos, somente o acompanhamento criterioso do neuro desenvolvimento irá evidenciar se há ou não repercussão clínica e o grau de

comprometimento neurológico, o que fugia ao escopo deste estudo. Pesquisas futuras abordando o acompanhamento de longo prazo de uma coorte de recém-nascidos com diagnóstico de microcefalia ao nascimento são fundamentais para a compreensão da real repercussão clínica desses casos.

6 DESDOBRAMENTO ASSISTENCIAL

O desdobramento mais marcante desta pesquisa foi a percepção da magnitude do subdiagnóstico de microcefalia na Maternidade Escola da UFRJ, uma instituição que é referência para gestações de alto risco. A constatação do elevado número de casos de microcefalia não diagnosticados durante os anos do estudo desencadeou uma reflexão profunda e discussão da equipe multidisciplinar sobre estratégias para reverter este quadro.

Este movimento resultou no desenvolvimento de um projeto aplicativo para sensibilização e capacitação da equipe multidisciplinar para identificação de microcefalia no recém-nascido. O projeto aplicativo (APÊNDICE C) se baseia em quatro ações estratégicas: 1) elaboração de uma cartilha com informações importantes sobre a microcefalia, como a técnica correta de aferição e análise do perímetro cefálico; que são expostas através de figuras e de texto resumido; 2) divulgação do material para os profissionais da equipe multidisciplinar; 3) avaliação da adesão da equipe multidisciplinar; e 4) inserção da classificação em percentil e z-score de todos os dados antropométricos, na folha de admissão neonatal, assim como inclusão do gráfico do INTERGROWTH-21. Essa última estratégia já está implementada desde o início de 2019 e os gráficos do estudo INTERGROWTH -21th foram colocados em exposição na sala de parto para facilitar a consulta. A cartilha será divulgada para a equipe assistencial no local e horário de trabalho e no site da instituição.

7 CONCLUSÃO

A prevalência de microcefalia na Maternidade Escola da UFRJ no período do estudo foi elevada, quando comparada a estudos brasileiros e internacionais que utilizaram como critério de identificação a notificação dos casos e não parece ter sido afetada pela epidemia de ZIKV.

A magnitude da perda de diagnóstico de microcefalia é evidente e importante, mesmo em uma instituição diferenciada, que é referência para gestação de alto risco.

O crescimento intrauterino restrito se mostrou um importante fator de risco para microcefalia, evidenciando a importância da classificação da microcefalia em proporcional e desproporcional e do acompanhamento dos recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, para a melhor compreensão da repercussão no neuro desenvolvimento desses casos.

O maior percentual de óbito e malformações graves entre as crianças microcefálicas evidencia o potencial de morbimortalidade desse evento.

É fundamental uma maior sensibilização da equipe assistencial na aferição e análise dos dados antropométricos dos recém-nascidos. O registro e notificação de novos casos, pela equipe de saúde, ao Ministério da Saúde são essenciais para o monitoramento das condições relacionadas a gestação identificadas no pré-natal, parto ou puericultura. A vigilância permite a identificação precoce de alterações nas taxas de incidência da microcefalia e dessa forma alertar para a necessidade da investigação epidemiológica.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, M. *et al.* [Systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis](#). **PLOS One**.v. 12, n. 2, p. e0170946, 2017. Doi: 10.1371/journal.pone.0170946. e Collection 2017. Review. PMID:28231292

AUGER, N. *et al.* Congenital microcephaly in Quebec: baseline prevalence, risk factors and outcomes in a large cohort of neonates. [Arch Dis Child Fetal Neonatal](#). v. 103, n. 2, p. F167-F172, 2018. Doi: 10.1136/archdischild-2016-311199.

BESNARD, M. *et al.* Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Euro Surveill**, v.19, n.13, p.20751, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. **Informe Epidemiológico**. n. 02/2015 – Semana Epidemiológica 47 (22 A 28/11/2015), 2015a. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/30/coes-microcefalias---informe-epidemiol--gico---se-47.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. **SVS monitora casos de doença exantemática no Nordeste**, 2015b. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17524-svs-monitora-casos-de-doenca-exantematica-no-nordeste>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Evento de saúde pública relacionado aos casos de Febre do Zika**, 2015c. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/19139-evento-de-saude-publica-relacionado-aos-casos-de-febre-do-zika>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Microcefalia: Ministério da Saúde divulga **Boletim epidemiológico**, 2015d. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Nota informativa nº 01/2015 – COES Microcefalias, de 17 de novembro de 2015**. Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2015e.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia**: versão 1.2. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. **Orientações integradas de vigilância a atenção à saúde no âmbito da emergência de saúde pública de importância nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS.** Brasília: Ministério da Saúde, 2017a. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo Aedes Aegypti**, 2017b disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/maio/2017-0135-vers-eletronica-final>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019.** BolEpidemiol [Internet]. 2019 nov [data da citação]; 50 (n.esp.): 1-31. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika: monitoramento do ano de 2019 e a qualidade da água para consumo humano no Rio de Janeiro.** BE Vol. 51 Nº 5 - Monitoramento da dengue, chikungunya e Zika, SE 01 a 03; Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **- Monitoramento da dengue, chikungunya e Zika, SE 01 a 05; síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika até a SE 05 e mobilização nacional para enfrentamento da hanseníase** fevereiro, 2020 - BE Vol. 51 Nº 7 Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>

BUTLER, D. Microcephaly surge in doubt. **Nature**, v.530, p.13-15, 2016. Disponível em: https://www.nature.com/polopoly_fs/1.19259!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/nature.2016.19259.pdf?origin=ppub.

CABRAL, C. M. et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. **Epidemiol. Serv. Saúde** . v.26, n.2, p.245-254, 2017. ISSN 1679-4974. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000200002>.

CANDELO, E. et al. Microcephaly in Colombia before the Zika outbreak: A systematic literature review. **Biomedica**. v. 38, p. 127-134, 2018. Doi: 10.7705/biomedica.v38i0.4413.H.

CAO-LORMEAU, V. M.; MUSSO, D. Emerging arboviruses in the Pacific. **Lancet**, v.384, n.9954, p.1571–1572, 2014. Doi: 10.1016/s0140-6736(14)61977-2.

CAPURRO, *et al.* 1978. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J Pediatr.** v. 93, n. 1, p. 120-122, 1978.

CHANG I. J., MIAO HE, LAM C. T. Congenital disorders of glycosylation. **Ann Transl Med.** v. 6, n. 24, p. 477, 2018. Doi: [10.21037/atm.2018.10.45](https://doi.org/10.21037/atm.2018.10.45)

CHING-SHIANG CHI Diagnostic Approach in Infants and Children With Mitochondrial Disease. **Pediatrics and Neonatology.** v. 56, n. 1, p. 7-18, 2015.

COES Microcefalia 2016 (Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública Sobre Microcefalias). **Informe Epidemiológico Nº 41 – Semana Epidemiológica (SE) 34/2016 (21/08 a 27/08/2016)**. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Ministerio de Saude do Brasil .

COHEN, E; BAERTS. W; VAN BEL F. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. **Neonatology.** v.108, n. 4, p. 269-276, 2015. Doi: 10.1159/000438451.

COLELLA, M.; *et al.* Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. **CurrPediatr Rev.** 2018.

DEL CAMPO, M. *et al.* The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **Am. J. Med. Genet. A.**, v.173, n.4, p.841-857, 2017. Doi:10.1002/ajmg.a.38170.

DEVAKUMAR, D. *et al.* Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. **Lancet Infect. Dis.**, v.22, n, 17, p.S1473-3099, 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30398-5.

DUERINCKX, S.; ABRAMOWICZ. M. .The genetics of congenitally small brains. **Semin. Cell. Dev. Biol.**, v.12, n. 17, p.S1084-9521(17)30425-1, 2017. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.09.015.

DYER, O. Zika virus spreads across Americas as concerns mount over birth defects. **BMJ**, v.351, p.h6983, 2015. Doi: 10.1136/bmj.h6983.

EPIMED SOLUTIONS. Sistema Epimed Monitor®. Aplicativo. Disponível em: <https://www.epimedmonitor.com.br>. Acesso em: 14 jan. 2020.

ESTUDIO COLABORATIVO LATINO AMERICANO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS - ECLAMC. **Documento ECLAMC final**: resumo e conclusões dos documentos 1-5. Buenos Aires, 2015. (v.3. Resumo e conclusões dos Documentos 1-5. 2015). Disponível em: <http://www.eclamc.org/descargas/6.DocumentoECLAMCFinalV3.docx>

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Zika virus epidemic in the Americas**: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm: ECDC, 2015a. (Rapid risk assessment). Disponível em: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2020.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic**. Stockholm: ECDC, 2015b. (Rapid risk assessment). Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2020.

FAHEEM, M. *et al.* Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. **BMC Med. Genomics**, v.8, n.Sup.1, p.S4, 2015. Doi: 10.1186/1755-8794-8-S1-S4

FALUYI, U. *et al.* Complications associated with Zika virus infection: a systematic review study. **Am. Scientific Res. J.**, v.24, n.1, p.151-161, 2016.

FAUCI, A. S.; MORENS, D. M. Zika virus in the Americas - Yet another arbovirus threat. **N. Engl. J. Med.**, v.374, n.7, p.601-604, 2016.

FLAHERTY, K.; SINGH, N.; RICHTSMEIER, J. T. Understanding craniosynostosis as a growth disorder. **Wiley Interdiscip Rev Dev Biol**. v. 5, n. 4, p. 429-59, 2016 Jul. Doi: 10.1002/wdev.227.

FENTON, T. R.; KIM, J. H. A systematic review and meta-analysis to revised the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatr.**, v.13, p.59, 2013. Doi: 10.1186/1471-2431-13-59. Review.

FENTON, T. R. *et al.* Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. **BMC Pediatr.**, v.13, p.92, 2013. Doi: 10.1186/1471-2431-13-92.

FIGUERAS, Francesc; GRATACÓS, Eduard. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagnosis And Therapy*, [s.l.], v. 36, n. 2, p.86-98, 2014. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000357592>.

FIOCRUZ. Instituto Nacional Fernandes Figueira. Comunicado sobre Zika Virus e aleitamento materno. Comunicação e Informação notícias, 2015. Disponível em: <<http://www.redeblh.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?inford=1847&sid=368>>.

FIOCRUZ Pernambuco. Fiocruz Pernambuco esclarece dúvidas sobre Zika vírus, Agência **Fiocruz de Notícias**, 2015. Disponível em: <<http://www.agencia.fiocruz.br/fiocruz-pernambuco-esclarece-d%C3%BAvidas-sobre-v%C3%ADrus-zika>>

FOY, B. D. *et al.* Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerg. Infect. Dis.**, v.17, n.5, p.880-882, 2011.

FRENKEL, L. D.; GOMEZ, F.; SABAHI, F. The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why my baby's head so small? **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Oct. 5, 2017. DOI: 10.1007/s10096-017-3111-8.

GARCIA, L. P. **Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento.** 2018. Disponível em: www.repositorio.ipea.gov.br.

GARROCHO-RANGEL, A. *et al.* Non-syndromic craniosynostosis in children: Scoping review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** v.23, n. 4, p. e421-e428, 2018. Doi: 10.4317/medoral.22328.

GEORGIEFF, M. K. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. **Am J Clin Nutr.** v.85, n. 2, p. 614S–20S, 2007.

GILMORE, E. C.; WALSH, C. A. Genetic causes of microcephaly and lessons for neuronal development. **Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.**, v.2, n.4, p. 461-478, 2013.

GLOBAL BIODIVERSITY INFORMATION FACILITY. R Development Core Team®. R: a Language and environment for statistical computing, da R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria: GBIF, 2011. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>

GRAHAM KA, FOX Prevalence and Clinical Attributes of Congenital Microcephaly - New York, 2013-2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** v. 66, n. 5, p. 125-129, 2017 Feb 10. Doi: 10.155

GUBIO, S. C.; ANTONIO, C. B.; SILVIA, I. S. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v.21, n.10, p.1885-1886, 2015.

HERBER, S.; *et al.* Elsevier Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of a Zika virus outbreak in southern Brazil. **Jornal de Pediatria**, 2018.

HERBER, S.; SILVA, A. A.; SANSEVERINO, M. T. V. Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of a Zika virus outbreak in southern Brazil. **J Pediatr.** n. 18, p. S0021-7557-30119-0, 2018 4 Jul. Doi: 10.1016/j.jpmed.2018.05.013.

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. Departement de Coordination des Alertes et des Regions. Bull. Hebdomadaire Int., n.442, 2014. Disponível em: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Bulletin-hebdomadaire-international/Tous-les-numeros/2014/Bulletin-hebdomadaire-international-du-5-au-11-mars-2014.-N-442>.

INTERGROWTH. Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal para século 21, Padrões de crescimento infantil da OMS para o período fetal e neonatal e ferramentas para a continuidade dos cuidados desde a concepção até 5 anos de idade, 2016. Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>.

KRAUSS, M. J.; *et al.* Microcephaly: an epidemiologic analysis. **Am J Obstet Gynecol.** v. 188, n. 6, 1484-1489(Discussion 1489-90), 2003.

KÄLLÉN, K.; Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. **EarlyHum Dev.**; v. 58, n. 3, p. 197-204, 2000 Jun.

KANUNGO, S.; *et al.* Sterolmetabolism disorders and neurodevelopment-an update. **Dev Disabil Res Rev.** v. 17, n. 3, p. 197-210, 2013. Doi: 10.1002/ddr.1114.

KONING T. J. Amino acid and synthesis deficiencies. **J. Inherit Metab. Dis.** n. 40, p. 609-620, 2017.

LEOPÉRCIO, W.; GIGLIOTTI, A. Tabagismo e suas peculiaridades durante a gestação: uma revisão crítica- **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2004.

MAGALHÃES-BARBOSA, M. C. *et al.* Prevalence of microcephaly in eight south-eastern and midwestern Brazilian neonatal intensive care units: 2011-2015. **ArchDisChild.** V. 102, n. 8, p. 728-734, 2017 Aug. Doi: 10.1136/archdischild-2016-311541.

MARINHO, F.; ARAÚJO, VALDELAINÉ E. M. DE; e colaboradores. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015 / **Epidemiol. serv. saúde**; n. 25, v. 4, p.701-712, out.-dez. 2016.

MARTINES, R. B. *et al.* Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. **Lancet**, v.388, n.10047, p.898-904, 2016.

MASSAD, E. *et al.* On the origin and timing of Zika virus introduction in Brazil. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 11, p. 2303–2312, 2017.

MAZZU-NASCIMENTO, T. *et al.* Teratogens: a public health issue - a Brazilian overview. **Genet. Mol. Biol.**, v.40, n.2, p.387-397, 2017. Doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0179.

MCCLOSKEY, B.; ENDERICKS, T. The rise of Zika infection and microcephaly: what can we learn from a public health emergency? **Public. Health.**, v.150, p.87-92, 2017. Doi: 10.1016/j.puhe.2017.05.008.

MO, Y.; ALFEREZ, S.; B. M.; TAMBYAH, P. A. Zika virus: a review for clinicians. **Br. Med. Bull.**, v.119, n.1, p.25-36, 2016.

MOORE, C.A.; *et al.* Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. **JAMA Pediatr.** v. 171, n. 3, p. 288-295, 2017 Mar 1. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3982. Review

MORRIS, J.K.; RANKIN, J.; GARNE, E. *et al.* Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. **BMJ.** p. 354:i4721, 2016.

MUSSO, D. *et al.* Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerg. Infect. Dis.**, v.21, n.2, p.359-361, 2015.

NAMAVAR, Y., *et al.* **Orphanet J Rare Dis.** 2011; 6: 50. Classification, diagnosis and potential mechanisms in Pontocerebellar Hypoplasia Published online 2011 Jul 12. doi: [10.1186/1750-1172-6-50](https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-50)

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. MedlinePlus. Medical Encyclopedia. **Headcircumference.** Bethesda, MD: NLM, 2013. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/002379.htm>.

OLIVEIRA, W. K. *et al.* Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. **The Lancet**, jun. 2017.

OEHLER, E. *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain barre syndrome case report, French Polynesia, December 2013. **Euro Surveill**, v.19, n.9, p.20720, 2014.

OMIN - Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Disponível em: [https:// www.omim.org/search](https://www.omim.org/search). Acesso em: 09 dez. 2019.

OPITZ, J. M.; HOLT, M. C. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. **J.Craniofac. Genet. Dev. Biol.**, v.10, n.2, p.175–204, 1990.

ORIOLO IM, et al. Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study. **BMJ** 2017. PMID 29162597

[PASSI, D.](#) *et al.* Zika Virus Diseases - The New Face of an Ancient Enemy as Global Public Health Emergency (2016): brief review and recent updates. **Int. J. Prev. Med.**, v.8, p.6, 2017. Doi: 10.4103/2008-7802.199641.

PATIS, *et al.* Congenital schizencephaly associated with in utero warfarin exposure. **Reprod Toxicol.**; v. 8, n. 2, p. 115-120, 1994.

PELIZZO, G. *et al.* Malnutrition in pregnancy following bariatric surgery: three clinical cases of fetal neural defects. **Nutr. J.**, v.13, p.59, 2014. Doi: 10.1186/1475-2891-13-59.

PIROZZI, F.; NELSON, B.; MIRZAA, G. From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. **Dialogues Clin Neurosci.**; v. 20, n. 4, p. 267-282, 2018.

POLLACK, R.N., DIVON, M.Y. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. **Clin Obstet Gynecol.**; v. 35, n. 1, p. 99-107, 1992.

POIRIER, M. J. P. *et al.* Measuring Haitian children's exposure to chikungunya, dengue and malaria. **Bull. World Health Org.**, v.94, n.6, p.405-480, 2016. Doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.173252>

REHEN S K. C da SG; PEDROSA, L. R.Q; SOUZA, C.V. F. de L. Ledur The cyanobacterial saxitoxin exacerbates neural cell death and brain malformations induced by Zika vírusbio. **Rxiv**, 2019. Disponível em: biorxiv.org.

RIBEIRO, I.G.; ANDRADE, M.R.; SILVA, J.M. Microcephaly in Piauí, Brazil: descriptive study during the Zika virus epidemic, 2015-2016. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*, n. 27, v. 1, p.:e20163692, 2018

SALVADOR, F. S.; FUJITA, D. M. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 worldcup: new possibilities. **Travel. Med. Infect. Dis.**, v.14, n.1, p.49-51, 2015. Doi:10.1016/j.tmaid.2015.10.004.

SCAFIDI, F. A. *et al.* Cocaine-exposed preterm neonates show behavioral and hormonal differences. **Pediatrics**, v.97, n.6, p.851-855, 1996.

SCHNIRRING, L. Brazil confirms blood. Transfusion Zika. PAHO calls for global support, 2016. Disponível em: <<http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/02/brazil-confirms-blood-transfusion-zika-paho-calls-global-support>>

SHARMA, D.; *et al.* Intrauterine growth restriction - Review part 1. **J Matern Fetal Neonatal Med.** v. 29, n. 24, p. 3977-3987, 2016. Doi: 10.3109/14767058.2016.1152249.

SHILIANG LIU, Y Pan, N Auger, W Sun, L Dai, S Li Small head circumference at birth: an 8-year retrospective cohort study in China. **BMJ paediatrics**, 2019.

SEBASTIANI, G. *et al.* The Effects of Alcohol and Drugs of Abuse on Maternal Nutritional Profile during Pregnancy. **Nutrients.**; v. 10, n. 8, p. E1008, 2018 Aug 2. Doi: 10.3390/nu10081008.

SHEN, S. *et al.* Prevalence and clinical profiles of disproportionate and proportionate microcephaly in China: a population-based cross-sectional study. **The Lancet.** n. 392, p. S51, 2018. S51. doi:10.1016/s0140-6736(18)32680-1

SILVA, A.A.; BARBIERI, M. A.; ALVES, M. T. Prevalence and Risk Factors of Microcephaly at Birth in Brazil in 2010. **Pediatrics.**, v. 141, n. 2, p.e2017-e0589, 2018.

SOARES DE ARAÚJO, J. S. *et al.* Microcephaly in north-east Brazil: a retrospective study on neonates born between 2012 and 2015. **Bull. World Health Organ.**, v.94, n.11, p.835-840, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação nutricional de criança e do adolescente - manual de orientação. São Paulo: **Sociedade Brasileira de Pediatria.** Departamento de Nutrologia, 2009. 112p.

SOUZA, V.W., *et al.* Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. **BMC Public Health**, v.18, 2018.

TUZUN, F. *et al.* Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, p.1-6, jun. 2017. Doi:10.1080/14767058.2017.1339270.

VEIBY, G. *et al.* Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. **J Neurol.** v.261, n. 3, p. 579-588, 2014 Mar. Doi: 10.1007/s00415-013-7239-x.

VILLA FLOR, C.J.D; GUERREIRO, C.F; ANJOS, J.L.M. Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com **microcefalia**. associado ao Zika Vírus. **Rev.Pesquisa em Fisioterapia**, 2017. Disponível em: bahiana.edu.br

VILLAR, J. *et al.* International standarts for newborn weight, lenght and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional study of the Intergrowth – 21 st Project. **Lancet**, v.384, n.9946, p.857-868, 2014.

VILLAR, J. *et al.* Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. **Lancet Glob. Health.**, v.3, n.11, p.e681-691, 2015. Doi: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1.

VILLAR, J.*et al.* INTERGROWTH21st very preterm size at birth reference charts.**Lancet**, v.387, n.10021, p.844-845, 2016. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00384-6.

VICTORA, C. G.;*et al.* Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? **Lancet.**; v. 387, n. 10019, p. 621-614, 2016 Feb 13. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00273-7.

VOLPE, J. J. Neuronal proliferation, migration, organization, and myelination. In: WB Saunders Company ed. **Neurology of the Newborn**. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, A Division of Harcourt Brace & Company, 1995:43–92.

VON DER HAGEN, M. *et al.* Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature.**Dev. Med. Child. Neurol.**, v.56, n.8, p.732-741,2014. Doi: 10.1111/dmcn.12425.

WATEMBERG, N. *et al.* Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. **J. Child. Neurol.**, v.17, n.2, p.117-122, 2002.

WEINTRAUB, Z. *et al.* Neonatal withdrawal syndrome and behavioral effects produced by maternal drug use.**Addict. Biol.**, v.3, n.2, p.159-170, 1998. Doi: 10.1080/13556219872227.

WONG, P. S. *et al.* Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.7, n.8, p.e2348, 2013.

WOODS, C. G. Human microcephaly. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v.14, n.1, p.112–117,2004.

WOODS, C. G.; PARKER, A. Investigating microcephaly. **Arch. Dis. Child.**, v.98, n.9, p.707-713, 2013. Doi: 10.1136/archdischild-2012-302882.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO: Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age: Methods and Development. Geneva, WHO, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Avaliação de bebês com microcefalia no Contexto do vírus Zika: orientações provisórias, 2016. Versão em português. 2016. Disponível: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/8/WHO_ZIKV_MOC_16.3_por.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Laboratory testing for Zika virus infection 23 March 2016

Disponível: <https://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en/>

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. 2016.b. Fifth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus.

XIAO, W. Q.; *et al.* Comparison of the INTERGROWTH-21st standard and a new reference for head circumference at birth among newborns in Southern China. **Pediatr Res.** 2019 Jun 3. Doi: 10.1038/s41390-019-0446-0.

ANEXO A – INTEGROWTH (VALORES DE REFERÊNCIA PARA PERÍMETROS CEFÁLICO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO – PARA MENINOS)

Anexo A – INTEGROWTH

Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos pré-termo – **PARA MENINOS**

Idade gestacional (meses +)	INTERGROWTH - Z SCORES (DESVIO-PADRÃO) – PARA MENINOS						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
24+0	17,66	19,22	20,78	22,34	23,90	25,46	27,02
24+1	17,79	19,35	20,91	22,47	24,03	25,59	27,15
24+2	17,92	19,47	21,03	22,59	24,15	25,71	27,27
24+3	18,04	19,60	21,16	22,72	24,28	25,84	27,40
24+4	18,17	19,73	21,29	22,85	24,41	25,97	27,53
24+5	18,30	19,86	21,42	22,98	24,54	26,10	27,66
24+6	18,42	19,98	21,54	23,10	24,66	26,22	27,78
25+0	18,55	20,11	21,67	23,23	24,79	26,35	27,91
25+1	18,68	20,24	21,80	23,36	24,92	26,48	28,04
25+2	18,80	20,36	21,92	23,48	25,04	26,60	28,16
25+3	18,93	20,49	22,05	23,61	25,17	26,73	28,29
25+4	19,06	20,62	22,18	23,74	25,30	26,86	28,42
25+5	19,18	20,74	22,30	23,86	25,42	26,98	28,54
25+6	19,31	20,87	22,43	23,99	25,55	27,11	28,67
26+0	19,44	21,00	22,56	24,12	25,68	27,24	28,80
26+1	19,56	21,12	22,68	24,24	25,80	27,36	28,92
26+2	19,69	21,25	22,81	24,37	25,93	27,49	29,05
26+3	19,82	21,38	22,94	24,50	26,06	27,62	29,18
26+4	19,94	21,50	23,06	24,62	26,18	27,74	29,30
26+5	20,07	21,63	23,19	24,75	26,31	27,87	29,43
26+6	20,20	21,76	23,32	24,88	26,44	28,00	29,56
27+0	20,32	21,88	23,44	25,00	26,56	28,12	29,68
27+1	20,45	22,01	23,57	25,13	26,69	28,25	29,81
27+2	20,58	22,14	23,70	25,26	26,82	28,38	29,94
27+3	20,70	22,26	23,82	25,38	26,94	28,50	30,06
27+4	20,83	22,39	23,95	25,51	27,07	28,63	30,19
27+5	20,96	22,52	24,08	25,64	27,20	28,76	30,32
27+6	21,09	22,65	24,21	25,77	27,33	28,88	30,44
28+0	21,21	22,77	24,33	25,89	27,45	29,01	30,57
28+1	21,34	22,90	24,46	26,02	27,58	29,14	30,70
28+2	21,47	23,03	24,59	26,15	27,71	29,27	30,83
28+3	21,59	23,15	24,71	26,27	27,83	29,39	30,95
28+4	21,72	23,28	24,84	26,40	27,96	29,52	31,08
28+5	21,85	23,41	24,97	26,53	28,09	29,65	31,21
28+6	21,97	23,53	25,09	26,65	28,21	29,77	31,33
29+0	22,10	23,66	25,22	26,78	28,34	29,90	31,46
29+1	22,23	23,79	25,35	26,91	28,47	30,03	31,59
29+2	22,35	23,91	25,47	27,03	28,59	30,15	31,71
29+3	22,48	24,04	25,60	27,16	28,72	30,28	31,84
29+4	22,61	24,17	25,73	27,29	28,85	30,41	31,97
29+5	22,73	24,29	25,85	27,41	28,97	30,53	32,09
29+6	22,86	24,42	25,98	27,54	29,10	30,66	32,22

Idade gestacional (meses +)	INTERGROWTH - Z SCORES (DESVIO-PADRÃO) – PARA MENINOS						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
30+0	22,99	24,55	26,11	27,67	29,23	30,79	32,35
30+1	23,11	24,67	26,23	27,79	29,35	30,91	32,47
30+2	23,24	24,80	26,36	27,92	29,48	31,04	32,60
30+3	23,37	24,93	26,49	28,05	29,61	31,17	32,73
30+4	23,49	25,05	26,61	28,17	29,73	31,29	32,85
30+5	23,62	25,18	26,74	28,30	29,86	31,42	32,98
30+6	23,75	25,31	26,87	28,43	29,99	31,55	33,11
31+0	23,87	25,43	26,99	28,55	30,11	31,67	33,23
31+1	24,00	25,56	27,12	28,68	30,24	31,80	33,36
31+2	24,13	25,69	27,25	28,81	30,37	31,93	33,49
31+3	24,26	25,82	27,38	28,94	30,50	32,06	33,62
31+4	24,38	25,94	27,50	29,06	30,62	32,18	33,74
31+5	24,51	26,07	27,63	29,19	30,75	32,31	33,87
31+6	24,64	26,20	27,76	29,32	30,88	32,44	34,00
32+0	24,76	26,32	27,88	29,44	31,00	32,56	34,12
32+1	24,89	26,45	28,01	29,57	31,13	32,69	34,25
32+2	25,02	26,58	28,14	29,70	31,26	32,82	34,38
32+3	25,14	26,70	28,26	29,82	31,38	32,94	34,50
32+4	25,27	26,83	28,39	29,95	31,51	33,07	34,63
32+5	25,40	26,96	28,52	30,08	31,64	33,20	34,76
32+6	25,52	27,08	28,64	30,20	31,76	33,32	34,88
33+0	26,46	28,07	29,50	30,88	32,29	33,81	35,52
33+1	26,57	28,17	29,60	30,97	32,37	33,88	35,58
33+2	26,68	28,27	29,69	31,05	32,45	33,95	35,64
33+3	26,79	28,37	29,78	31,14	32,53	34,02	35,70
33+4	26,89	28,47	29,88	31,22	32,61	34,09	35,76
33+5	27,00	28,57	29,97	31,31	32,68	34,16	35,83
33+6	27,10	28,66	30,06	31,39	32,76	34,23	35,89
34+0	27,21	28,76	30,14	31,47	32,83	34,30	35,95
34+1	27,31	28,85	30,23	31,55	32,91	34,36	36,00
34+2	27,41	28,94	30,32	31,63	32,98	34,43	36,06
34+3	27,51	29,04	30,40	31,71	33,05	34,50	36,12
34+4	27,60	29,13	30,49	31,79	33,13	34,56	36,18
34+5	27,70	29,22	30,57	31,87	33,20	34,63	36,24
34+6	27,80	29,31	30,65	31,94	33,27	34,69	36,29
35+0	27,89	29,39	30,74	32,02	33,34	34,76	36,35
35+1	27,99	29,48	30,82	32,10	33,41	34,82	36,41
35+2	28,08	29,57	30,90	32,17	33,48	34,88	36,46
35+3	28,17	29,65	30,98	32,24	33,55	34,94	36,52
35+4	28,26	29,74	31,06	32,32	33,62	35,01	36,57
35+5	28,35	29,82	31,14	32,39	33,68	35,07	36,63
35+6	28,44	29,90	31,21	32,46	33,75	35,13	36,68
36+0	28,53	29,99	31,29	32,53	33,82	35,19	36,74
36+1	28,62	30,07	31,36	32,61	33,88	35,25	36,79
36+2	28,70	30,15	31,44	32,68	33,95	35,31	36,85
36+3	28,79	30,23	31,51	32,75	34,01	35,37	36,90
36+4	28,87	30,31	31,59	32,81	34,07	35,43	36,95
36+5	28,96	30,38	31,66	32,88	34,14	35,48	37,00
36+6	29,04	30,46	31,73	32,95	34,20	35,54	37,05

ANEXO B – INTEGROWTH (VALORES DE REFERÊNCIA PARA PERÍMETROS CEFÁLICO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO – PARA MENINAS)

Anexo B – INTEGROWTH

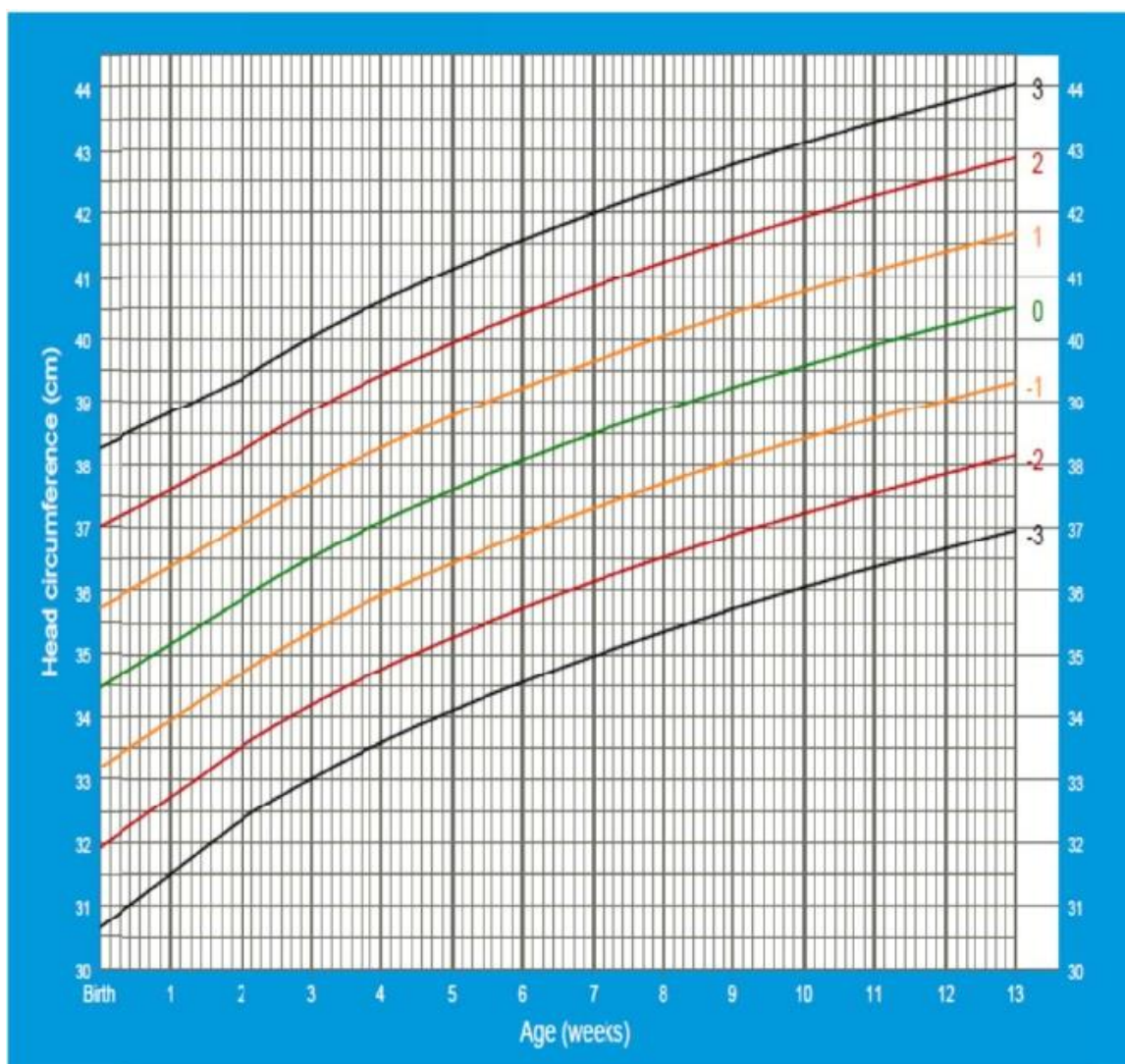
Valores de referência para perímetro cefálico em recém-nascidos pré-
termo – **PARA MENINAS**

Idade gestacional (meses +)	INTERGROWTH - Z SCORES (DESVIO-PADRÃO) – PARA MENINAS						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
24+0	17,41	18,97	20,53	22,09	23,65	25,21	26,77
24+1	17,54	19,10	20,66	22,22	23,78	25,34	26,90
24+2	17,66	19,22	20,78	22,34	23,90	25,46	27,02
24+3	17,79	19,35	20,91	22,47	24,03	25,59	27,15
24+4	17,92	19,48	21,04	22,60	24,16	25,72	27,28
24+5	18,04	19,60	21,16	22,72	24,28	25,84	27,40
24+6	18,17	19,73	21,29	22,85	24,41	25,97	27,53
25+0	18,30	19,86	21,42	22,98	24,54	26,10	27,66
25+1	18,42	19,98	21,54	23,10	24,66	26,22	27,78
25+2	18,55	20,11	21,67	23,23	24,79	26,35	27,91
25+3	18,68	20,24	21,80	23,36	24,92	26,48	28,04
25+4	18,80	20,36	21,92	23,48	25,04	26,60	28,16
25+5	18,93	20,49	22,05	23,61	25,17	26,73	28,29
25+6	19,06	20,62	22,18	23,74	25,30	26,86	28,42
26+0	19,19	20,75	22,31	23,87	25,43	26,99	28,55
26+1	19,31	20,87	22,43	23,99	25,55	27,11	28,67
26+2	19,44	21,00	22,56	24,12	25,68	27,24	28,80
26+3	19,57	21,13	22,69	24,25	25,81	27,37	28,93
26+4	19,69	21,25	22,81	24,37	25,93	27,49	29,05
26+5	19,82	21,38	22,94	24,50	26,06	27,62	29,18
26+6	19,95	21,51	23,07	24,63	26,19	27,75	29,31
27+0	20,07	21,63	23,19	24,75	26,31	27,87	29,43
27+1	20,20	21,76	23,32	24,88	26,44	28,00	29,56
27+2	20,33	21,89	23,45	25,01	26,57	28,13	29,69
27+3	20,45	22,01	23,57	25,13	26,69	28,25	29,81
27+4	20,58	22,14	23,70	25,26	26,82	28,38	29,94
27+5	20,71	22,27	23,83	25,39	26,95	28,51	30,07
27+6	20,83	22,39	23,95	25,51	27,07	28,63	30,19
28+0	20,96	22,52	24,08	25,64	27,20	28,76	30,32
28+1	21,09	22,65	24,21	25,77	27,33	28,89	30,45
28+2	21,21	22,77	24,33	25,89	27,45	29,01	30,57
28+3	21,34	22,90	24,46	26,02	27,58	29,14	30,70
28+4	21,47	23,03	24,59	26,15	27,71	29,27	30,83
28+5	21,59	23,15	24,71	26,27	27,83	29,39	30,95
28+6	21,72	23,28	24,84	26,40	27,96	29,52	31,08
29+0	21,85	23,41	24,97	26,53	28,09	29,65	31,21
29+1	21,98	23,54	25,09	26,65	28,21	29,77	31,33
29+2	22,10	23,66	25,22	26,78	28,34	29,90	31,46
29+3	22,23	23,79	25,35	26,91	28,47	30,03	31,59
29+4	22,36	23,92	25,48	27,04	28,60	30,16	31,72
29+5	22,48	24,04	25,60	27,16	28,72	30,28	31,84
29+6	22,61	24,17	25,73	27,29	28,85	30,41	31,97

ANEXO C - PADRÕES DE CRESCIMENTO DA OMS PARA MENINOS PERÍMETRO CEFÁLICO (Z SCORE, RN ATÉ 13 SEMANAS)

Fonte: WHHO Child Growth Standards.

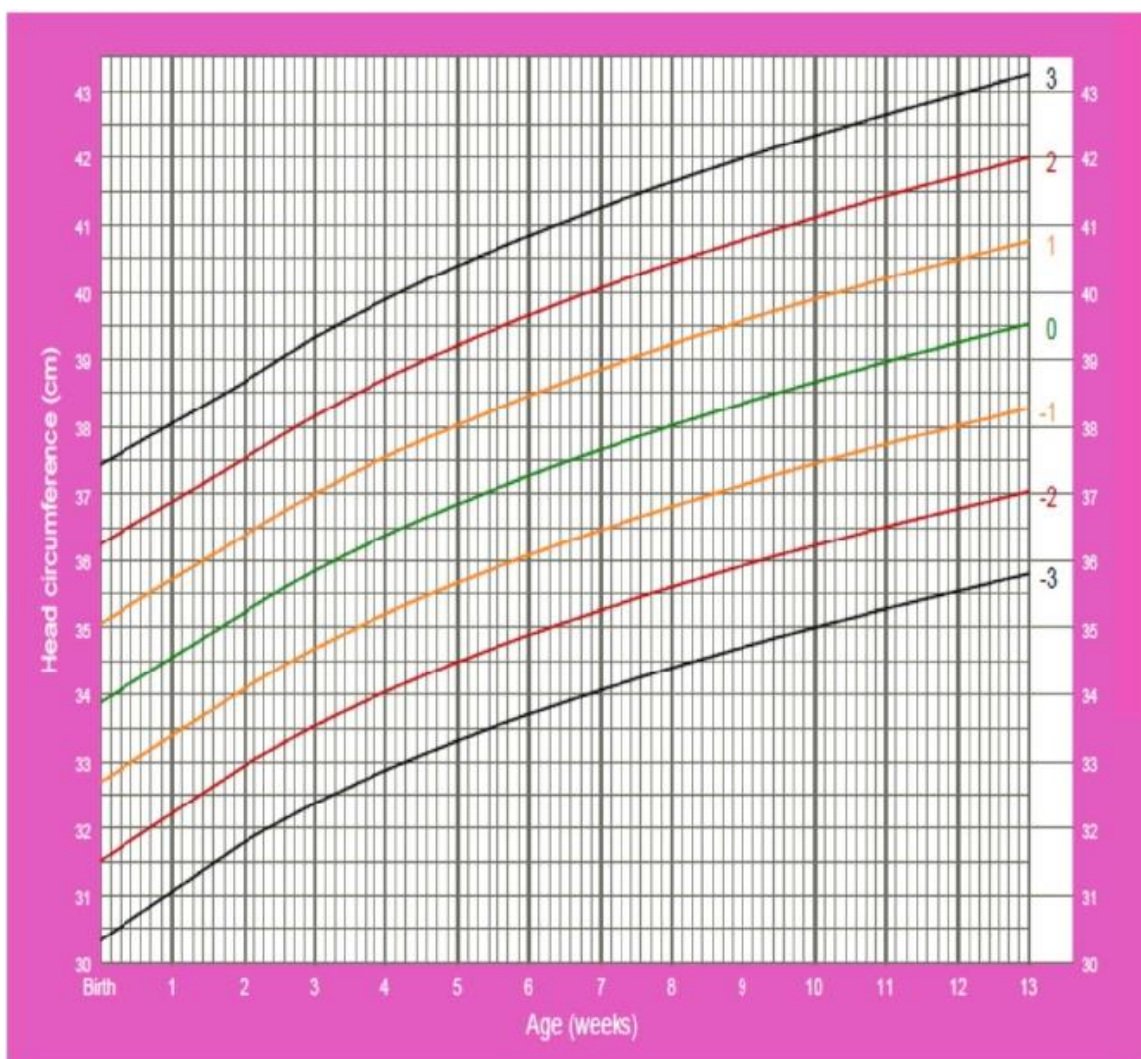
Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/cht_hcfa_boys_z_0_13.pdf?ua=1



**ANEXO D – PADRÕES DE CRESCIMENTO DA OMS PARA MENINAS PERÍMETRO CEFÁLICO
(Z SCORE, RN ATÉ 13 SEMANAS)**

Fonte: WHHO Child Growth Standards. (Disponível em:

http://www.who.int/chhildgrOwth/sttandards/seccOnd_set/cht_hcfa_girls__z_0_13.pdf



APÊNDICE A- FICHA DE COLETA DE DADOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO MATERNIDADE ESCOLA

Dados do recém-nascido:

Data de nascimento: ____ / ____ / ____

Sexo: () Masculino () Feminino () Indeterminado

Idade gestacional: ____ semanas ____ dias

Classificação quanto à idade gestacional: () Pré-termo () Termo () Pós-termo

Classificação: () PIG () AIG () GIG

Gemelar: () Sim () Não.

Se sim, especificar: () 1º Gemelar () 2º Gemelar () 3º Gemelar

Dados antropométricos ao nascer:

Peso (g): _____ Estatura (cm): _____ Perímetro cefálico (cm): _____

Percentil na curva de Intergrowth -21:

Peso X idade gestacional: _____

Perímetro cefálico X idade gestacional: _____

Altura X idade gestacional: _____

Classificação da Microcefalia:

() Proporcional () Desproporcional

() Grave () Não grave

Presença de outras malformações:

Aparelho circulatório () Sim () Não. Se sim, especificar: _____

Aparelho respiratório () Sim () Não. Se sim, especificar: _____

Aparelho digestivo () Sim () Não. Se sim, especificar: _____

Sistema urinário () Sim () Não. Se sim, especificar: _____

Órgãos genitais () Sim () Não. Se sim, especificar: _____

Aparelho osteomuscular () Sim () Não. Se sim, especificar: _____

Dados Maternos:

Nome: _____

Registro materno: _____

Idade Materna: () < 20 anos () 20 -34 anos () > 35 anos () desconhecido

Raça/Cor: [] Branca [] Preta [] Amarela [] Parda [] Indígena [] Ignorado

Escolaridade (considerar o maior nível completo): () Sem escolaridade ()

Fundamental I () Fundamental II () Médio () Superior () Ignorado

Realizou pré-natal: () sim () não

Número de consultas: _____ Local: _____

Consanguinidade: () sim () não

História familiar de doença genética: () sim () não Quais:

Intercorrências no pré-natal:

- infecções: () sim () não Qual trimestre: _____
- diabetes gestacional: () sim () não
- doença hipertensiva gestacional: () sim () não
- exposição a agentes teratogênicos: () sim () não Qual trimestre: _____
- etilismo: () sim () não Qual trimestre: _____
- tabagismo: () sim () não Qual trimestre: _____
- uso de drogas ilícitas: () sim () não Qual: _____ Qual trimestre: _____

Sorologias para pesquisa de infecção congênita do grupo TORCHS e Zika na gestação:

- Toxoplasmose () não () sim () sorologias não realizadas
- Rubéola () não () sim () sorologias não realizadas
- Citomegalovírus () não () sim () sorologias não realizadas
- Herpes simples () não () sim () sorologias não realizadas
- Zika () não () sim () sorologias não realizadas
- Dengue () não () sim () sorologias não realizadas
- Chikungunya () não () sim () sorologias não realizadas

Variáveis de desfecho:

Mortalidade: () sim () não

Tempo de permanência em UTI: () < 3 dias () 3-10 dias () > 10 dias

Uso de assistência ventilatória: () não utilizou () não invasiva (hood/CPAP)

() invasiva (ventilação mecânica)

APÊNDICE B – Projeto Aplicativo

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL
EM SAÚDE PERINATAL**



ANDRÉA FERREIRA PORTELLA

PROJETO APLICATIVO

**SENSIBILIZAÇÃO DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR PARA O DIAGNÓSTICO
DE MICROCEFALIA NO RECÉM-NASCIDO**

Projeto Aplicativo desenvolvido no Curso de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Joffre Amim Junior

Coorientadores: Prof. Dr. Arnaldo Prata Barbosa e
Dra Maria Clara Magalhães Barbosa

Rio de Janeiro - RJ

Lista de Figuras

Figura 1 - Anatomia craniana do recém-nascido	112
Figura 2 - Cavalgamento de Suturas Cranianas	113
Figura 3 -Deformidades Cranianas.....	114
Figura 4 - Cefalohematoma – evolução com 1 semana e com 2 meses de idade...114	
Figura 5 - Caput succedaneum ou bossa serosanguinea.....	115
Figura 6- Árvore de Problemas.....	121

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Identificação e relevância dos atores sociais.....	122
Tabela 2 - Ação Estratégica 1.....	125
Tabela 3 - Ação Estratégica 2.....	126
Tabela 4 - Ação Estratégica 3.....	127
Tabela 5 - Ação Estratégica 4.....	128

Lista de Apêndices

Apêndice 1–Cartilha.....	31
--------------------------	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	109
2. OBJETIVOS	
2.1 Objetivo da Ação	109
2.2 Ações específicas.....	110
3. REFERENCIAL TEÓRICO	
3.1 Conceito do problema.....	110
3.2 Microcefalia.....	110
3.3 Anatomia Craniana do recém-nascido.....	111
3.4 Assimetria Craniana	112
3.5 Cavalgamento de suturas	112
3.6 Craniossinostose	113
3.7 Hematomas	114
3.3 Curvas de crescimento.....	115
3.4 Classificação de microcefalia.....	116
3.5 Causas de microcefalia.....	116
4 CONCEITO DE ESTRATÉGIA DO PROBLEMA: EDUCAÇÃO CONTINUADA	
4.1 Referencial prático.....	118
4.2 O problema.....	119
5 ANÁLISE DO PROBLEMA	
5.1 Conceito árvore de problema.....	120
5.2 A árvore de problemas.....	120
6. ATORES SOCIAIS	
6.1 Matriz de identificação e relevância dos atores sociais.....	122
6.2 Análise dos atores sociais.....	123
7 PLANO DE AÇÃO E PROPOSTA DE INTERVENÇÃO	
7.1 Ações estratégicas.....	125
8 RESULTADOS ESPERADOS	129
9 BIBLIOGRAFIA.....	129
10 CARTILHA.....	132

1 INTRODUÇÃO

Através da observação dos dados do estudo transversal realizado na Maternidade Escola da UFRJ no período de abril de 2012 e março de 2018, ficou evidente a ocorrência de subnotificação de casos de microcefalia.

A mensuração do perímetro cefálico faz parte do exame clínico realizado em todos os recém-nascidos, na sala de parto e é realizada de rotina, na instituição. Contudo medir adequadamente e não analisar o dado, utilizando os gráficos e/ou tabelas preconizados, torna a aferição sem sentido.

Alterações dessa medida podem refletir comprometimento do desenvolvimento cerebral fetal. A falha no diagnóstico precoce da microcefalia pode acarretar, portanto, atraso na investigação da etiologia e principalmente no tratamento.

Por outro lado, o diagnóstico de microcefalia numa criança com perímetro cefálico dentro da normalidade, pode desencadear a solicitação de vários exames desnecessários com elevado custo, bem como levar a um grande desgaste emocional da família.

Tendo em vista os achados do presente estudo foi identificada a necessidade de implementar medidas para a sensibilização da equipe assistencial na aferição e análise do perímetro cefálico, a fim de minimizar as falhas no diagnóstico de microcefalia.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como pergunta norteadora: “É possível sensibilizar a equipe multidisciplinar da Maternidade Escola da UFRJ, sobre a importância da correta aferição e interpretação do perímetro cefálico do recém-nascido?”

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo da ação

Sensibilizar a equipe multidisciplinar para o diagnóstico de microcefalia no recém-nascido.

2.2 Ações específicas

- Elaborar instrumento escrito (cartilha) com informações sobre a técnica correta de aferição, análise do perímetro cefálico, classificação e causas da microcefalia a fim de capacitar a equipe multidisciplinar.
- Divulgar o instrumento escrito (cartilha) para os profissionais da equipe multidisciplinar.
- Avaliar adesão dos profissionais da equipe multidisciplinar ao instrumento escrito (cartilha).
- Acrescentar a classificação em percentil e z-score para peso, comprimento e perímetro cefálico pelo gráfico do INTERGROWTH- 21 na folha de admissão do recém-nascido.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Conceito do problema:

Segundo Matus, problema é situação insatisfatória acumulada, é a discrepância entre a situação real e a situação ideal ou desejada. A questão nesse caso seria o diagnóstico microcefalia, que pode falhar de duas formas: casos verdadeiros de microcefalia que não são diagnosticados e recém-nascidos normais que são erroneamente classificados como microcefálicos (MATUS,1993).

3.2 Microcefalia

Microcefalia é uma condição em que uma criança apresenta a medida da cabeça substancialmente menor, quando comparada com a de outras crianças do mesmo sexo e idade. A microcefalia é um sinal clínico e não uma doença. Os recém-nascidos com microcefalia correm o risco de atraso no desenvolvimento e incapacidade intelectual, podendo também desenvolver convulsões e incapacidades físicas, incluindo dificuldades auditivas e visuais (WATEMBERG et al., 2002). No entanto, algumas dessas crianças terão o desenvolvimento neurológico normal (WHO, 2016). A microcefalia pode ser uma condição isolada ou ocorrer em conjunto com outras alterações congênitas (BUTLER, 2016).

Para o diagnóstico de microcefalia é necessário aferir o perímetro cefálico corretamente. A mensuração do perímetro cefálico é rápida e fácil e deve ser realizada com uma fita métrica inelástica. O perímetro cefálico corresponde ao maior diâmetro da cabeça da criança, medido com a fita métrica circundando a cabeça, colocada acima das sobrancelhas na frente, das orelhas nas laterais e na maior proeminência da região occipital (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2013). Algumas alterações na anatomia craniana como a presença de edema, hematomas e cavalgamento de suturas podem alterar essa medida e levar a interpretações equivocadas.

Pelo menos duas aferições devem ser realizadas e a medida encontrada deve ser plotada no gráfico ou tabela apropriados (VON DER HAGEN, 2014).

A OMS recomenda que o perímetro cefálico seja novamente medido entre 24 horas após o nascimento e até o 6º dia de vida. As curvas do estudo INTERGROWTH 21th são as adotadas pela OMS (WHO,2016). A medida do perímetro cefálico deve ser aferida rotineiramente nas consultas de puericultura até os dois anos de idade, objetivando-se identificar precocemente riscos de alterações cerebrais com possível repercussão sobre o desenvolvimento neurológico (WHO, 2016).

3.3 Anatomia Craniana do Recém-nascido

O crânio de um recém-nascido é composto de múltiplos ossos e suturas que, para permitir sua passagem através do canal de parto e acomodar o encéfalo, o tornam maleável e sujeito a forças externas. O crânio é composto de quatro suturas primárias (metópica, sagital, coronal e lambdoide), três suturas secundárias (frontonasal, escamosa temporal e frontoesfenoidal) e quatro ossos principais (temporal, frontal, parietal e occipital). Além dos ossos e das suturas, um espaço mole e membranoso, denominado fontanela, que separa os ossos do crânio, é de grande importância. Existe a fontanela anterior ou bregmática (delimitada pelos ossos frontal e parietal) e a fontanela posterior ou lambdoide (delimitada pelos ossos occipital e parietal) (FURUYA Y,1984).

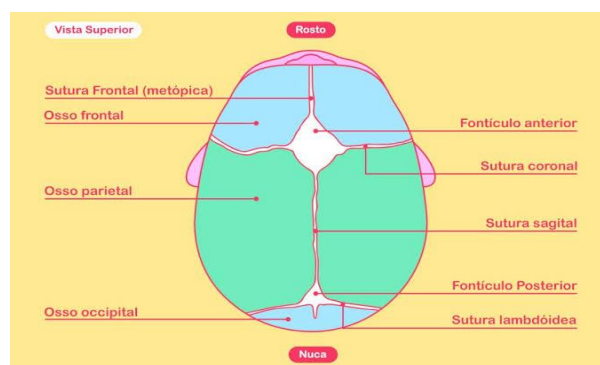


Figura 1 –Anatomia Craniana do Recém-nascidoFonte: Netter Atlas de Anatomia Humana,2011

3.4 Assimetrias Cranianas

As assimetrias cranianas devem ser o foco de atenção para o diagnóstico diferencial entre microcefalia e normocefalia. Frequentemente ocorrem assimetrias transitórias, que variam de acordo com a apresentação fetal. São comuns as sobreposições das bordas dos ossos do crânio (cavalgamentos), especialmente no parto normal, as quais desaparecem em poucos dias, bem como as disjunções de suturas, sem qualquer expressão patológica.

A forma da cabeça pode ser influenciada intraútero por forças de constrição, como útero bicornu ou vários fetos e pela moldagem durante o parto vaginal (ARAUJO, 2013).

3.4.1 Cavalgamento de Suturas Cranianas

São definidas como uma superposição de um dos ossos do crânio, que se apalpa como um relevo ao nível de uma sutura, provavelmente ocorrem pela moldagem da cabeça sobre si mesma para passar pelo canal do parto. O prognóstico é muito bom com resolução espontânea ao longo das primeiras semanas de vida (GHIZONI,2016).



Figura 2 – Cavalgamento de suturas cranianas Fonte: vounascer.com

3.4.2 Craniossinostose

A craniossinostose é uma assimetria craniana onde há a fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas. Podem ser classificadas em simples, onde uma das suturas se encontra acometida; as combinadas que se apresentam com duas ou mais suturas acometidas. Pode ou não ter relação com algumas síndromes genéticas como a de Apert e de Crouzon e também ser secundárias a distúrbios metabólicos como hipotireoidismo e mucopolissacaridose (PINTO,2014).

As formas anormais que o crânio pode apresentar são: acrocefalia ou turricefalia (fechamento da sutura coronal), braquicefalia (fechamento da suturas lambóide e/ou coronal), oxicefalia (acomentimento de várias suturas) plagiocéfalia (fechamento da suturas lambóide e/ou coronal unilateralmente), escafocefalia (fechamento da sutura sagital), trigonocefalia (fechamento sutura metópica) (GHIZONI, 2016).

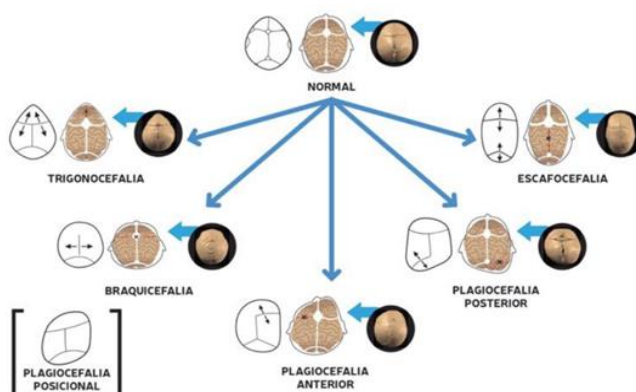


Figura 3 - Deformidades cranianas Fonte: Dr. Fernando Gomes Pinto

3.4.3 Hematomas

Os hematomas na região craniana do recém-nascido são comuns e podem ser identificados ao exame clínico. Podem ser classificados em:

- Bossa serossanguínea – representa edema das partes moles na área da apresentação, não respeita o limite dos ossos do crânio, é depressível e regride nos primeiros dias pós-parto.
- Cefalohematoma- há rompimento de vaso subperiosteal secundário ao traumatismo do parto. Sua consistência é de conteúdo líquido e restringe-se ao limite do osso, geralmente o parietal, apresenta regressão espontânea em algumas semanas.

A grande diferença entre a bossa serossanguínea e o cefalohematoma é a delimitação da lesão (BRASIL,2014).



Figura 4– Cefalohematoma – evolução com 1 semana e com 2 meses de idade.
Fonte: Dra. Ana Escobar



Figura 5- Caput succedaneumou bossa serosanguinea
Fonte: Beischer, Mackey and Coblitz, 1997

3.5 Curvas de Crescimento

Entre 1997 e 2003 a OMS realizou o Estudo Multicêntrico de Referência do Crescimento e em 2006 publicou o padrão internacional de referência para o crescimento de crianças menores de 5 anos, que é atualmente aceito mundialmente. O Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal pró século 21, ou INTERGROWTH -21st, é uma rede global e multidisciplinar de mais de 300 pesquisadores e clínicos de 27 instituições em 18 países em todo o mundo, coordenado pela Universidade de Oxford.

Em 2008 o Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal para o século 21 - INTERGROWTH-21st, lançou um projeto multicêntrico para desenvolver padrões similares para fetos, recém-nascidos a termo e prematuros. Um dos objetivos primários do projeto foi estudar o crescimento, a saúde, a nutrição e o neurodesenvolvimento desde 14 semanas de gestação até 2 anos de idade, usando a mesma estrutura que a OMS utilizou no estudo multicêntrico de referência do crescimento.

3.6 Classificação da microcefalia

A microcefalia pode ser evidente ao nascimento (microcefalia primária) ou se desenvolver após o nascimento (microcefalia secundária). Estes termos não implicam em diferentes etiologias. Tanto a microcefalia primária como a secundária podem ter causas genéticas ou adquiridas.

A microcefalia pode ser ainda classificada como proporcional, quando o perímetro cefálico, o comprimento e o peso estão abaixo do percentil 3 para sexo e idade, ou desproporcional quando o comprimento e/ou o peso estão acima do percentil 3 (OPTZ; HOLT, 1990; WOODS, 2004). A distinção entre primária ou secundária, proporcional ou desproporcional, possibilita ao clínico avaliar as probabilidades diagnósticas de acordo com a prevalência das doenças (VON DER HAGEN, 2014).

A microcefalia pode ser classificada ainda como não grave, quando o perímetro cefálico é inferior 2 desvios padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo e grave, quando o perímetro cefálico é inferior a 3 desvios padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo (Ministério da Saúde do Brasil).

3.7 Causas de microcefalia

As principais causas de microcefalia primária envolvem fatores maternos e neonatais e podem ser divididas em: genéticas, metabólicas, craniossinostose, doenças maternas e exposição a fatores exógenos, entre esses os agentes infecciosos (VON DER HAGEN, 2014).

As doenças maternas que levam ao comprometimento da oferta de nutrientes e oxigênio para o feto estão associadas a um déficit de crescimento fetal. São exemplos dessas patologias a desnutrição materna, a hipertensão arterial crônica, o diabetes mellitus (POLLACK, 1992).

A exposição a fatores exógenos teratogênicos como o álcool, a cocaína, a drogas anticonvulsivantes, radiação, chumbo e mercúrio podem levar a um desenvolvimento cerebral fetal comprometido (WEINTRAUB, 2002).

Os agentes infecciosos como a toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, herpes simples, sífilis, vírus da imunodeficiência humana e Zika vírus são causas bem descritas na literatura médica (DEVAKUMAR, 2017).

Dentre as causas neonatais temos as síndromes genéticas, metabólicas e a craniossinostose. No exame clínico a presença de características dismórficas associadas a microcefalia sugere como diagnóstico etiológico uma anomalia genética. O grupo de paciente que apresenta outros sintomas neurológicos associados, como hipertonia, espasticidade, crises convulsivas de difícil controle, dificuldade de deglutição e alterações motoras unilaterais tem provavelmente uma desordem do desenvolvimento cerebral.

4. Conceito da estratégia: educação continuada

A estratégia utilizada na sensibilização da equipe multidisciplinar para o diagnóstico de microcefalia será de educação continuada. A educação continuada, utilizada no setor de saúde, representa uma continuidade do modelo dos cursos de graduação, focado na atualização de conhecimentos, em ambiente didático e baseado em técnicas de transmissão, com objetivo de atualização (DAVINI, 2009). A cartilha uma vez pactuada com as rotinas e chefias, será divulgada para as equipes multidisciplinares. Será utilizado o aplicativo power point para exposição em data show, no ambiente assistencial durante o horário habitual de trabalho. Outra forma de divulgação será através do site da Maternidade Escola.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua a Educação Continuada como um processo que inclui as experiências posteriores ao adestramento inicial, que ajudam o pessoal a aprender competências importantes para o seu trabalho. A educação continuada também é definida como algo que englobaria as atividades de ensino após o curso de graduação com finalidades mais restritas de atualização, aquisição de novas informações, com atividades de duração definida e através de metodologias tradicionais (MARTINEZ PEREZ, 2010).

4.1 Referencial Prático: Rotina assistencial ao recém-nascido

No Centro Obstétrico da Maternidade-Escola da UFRJ, a equipe de enfermagem é composta por 2 enfermeiros e por 5 a 6 técnicos, que se dividem na assistência a gestante e ao recém-nascido. A equipe de pediatria, que atende os recém-nascidos em sala de parto, é composta pelos neonatologistas da unidade de terapia intensiva e pelos residentes do 3º e 4º ano de neonatologia.

Após o nascimento o recém-nascido é levado a sala de reanimação neonatal. Nessa sala há duas unidades de calor radiante, onde são realizados os procedimentos para reanimação neonatal, quando necessários. O pediatra realiza o exame clínico completo, estima a idade gestacional e avalia se o paciente tem condições de ir para o alojamento conjunto ou se deverá ser admitido na unidade de terapia intensiva neonatal. A aferição dos dados antropométricos do recém-nascido é realizada pela equipe de enfermagem, logo após a avaliação pediátrica. O peso é aferido através da balança pediátrica digital, o comprimento através de régua antropométrica pediátrica e para a aferição do perímetro cefálico é utilizada fita métrica inelástica. Esses dados são informados ao neonatologista responsável pela assistência do recém-nascido, que deve classificar o recém-nascido utilizando as curvas de crescimento. Atualmente utilizamos as curvas do estudo INTERGROWTH-21.

Os dados antropométricos são registrados em vários locais: na folha de admissão do recém-nascido, na folha de parto (parto cesáreo ou parto normal) pertencente ao prontuário materno, nos livros de registro de parto normal e cesárea e assim como na planilha do programa Excel para controle da administração da vacina anti-hepatite B. Desde os primeiros meses de 2019, foi incluído na folha de admissão do recém-nascido, por

sugestão da autora, um espaço destinado a classificação em percentil e z-score, segundo as curvas para sexo e idade gestacional.

4.2 O problema

Na coleta de dados sobre a prevalência anual de microcefalia no período de abril de 2012 a março de 2018, foram utilizados dados extraídos dos livros de registro do centro cirúrgico, da unidade de terapia intensiva neonatal, assim como do livro de vacinação que a partir de novembro de 2016 deu lugar a planilha digital do sistema Excel.

Dois problemas foram identificados durante a coleta de dados:

- Falha de diagnóstico: houve um número expressivo de casos onde observou-se falha no diagnóstico de microcefalia. São casos onde os dados antropométricos não foram plotados em gráficos e a análise destes não foi realizada. Nesses pacientes não houve investigação durante a internação na Maternidade Escola da UFRJ, seja no alojamento conjunto ou na unidade de terapia intensiva. O número de casos encontrados no período de estudo foi de 81, contudo apenas 12 (14,8%) foram diagnosticados. Houve, portanto, 69 (85,2%) casos de perda do diagnóstico.
- Erro de aferição: uma confirmação do perímetro cefálico com realização de uma segunda mensuração deve ser realizada até 48 horas após o nascimento. Essa prática não foi observada durante a análise dos prontuários nos primeiros anos do estudo. Apenas a partir de 2016, uma segunda aferição passa a ser realizada nos casos suspeitos, como rotina.

5. Análise do problema

O objetivo da análise de problemas é o de estabelecer uma visão geral da situação problemática. É importante lembrar que “problemas não existem independentemente das pessoas que os têm – eles existem quando elas os sentem.” (HELMING E GÖBEL, 1998). Isso significa que, ao se proceder à análise de problemas, deve ficar claro que atores sociais estão enfocando a realidade. Uma situação pode ser considerada problema para um grupo e solução para outro. Existem diversos instrumentos para se efetuar essa análise. Sua escolha dependerá do método de planejamento que se adote. Trabalharemos a árvore de problemas.

5.1 Conceito: árvore de problemas

A árvore de problemas é uma ferramenta que permite a identificação do problema (descriptor), de suas prováveis causas, assim como das consequências provenientes desse problema. Portanto, a definição precisa do descriptor ou o problema central é muito importante. A construção da árvore de problemas permitirá a análise da relação entre as causas, o problema central e suas consequências, através de uma visão simplificada. Após essa análise, planejar ações para solucionar o problema ou minimizar suas consequências, se tornará mais simples. Para iniciar a construção da árvore é necessário que se determine claramente qual o corte a ser dado na realidade a ser trabalhada. A determinação do foco de análise (ou problema central, ou problema inicial), delimita o subconjunto da realidade a ser analisada, possibilitando clareza sobre a situação problemática e sua abrangência. Estabelecido o foco, passa-se ao levantamento e à ordenação dos problemas, considerando a relação de causalidade entre eles, dentro do princípio de que problemas geram problemas. A importância de um problema não é dimensionada por sua posição na árvore. O raciocínio, ao se trabalhar com esse instrumento, é analítico-causal e não hierárquico (FERRAMENTAS. 2007).

5.2 Árvore de Problemas - Sensibilização da Equipe Multidisciplinar para Diagnóstico de Microcefalia no Recém-nascido

A árvore de problemas apresentada abaixo foi construída com a finalidade de auxiliar a condução do projeto a ser desenvolvido.

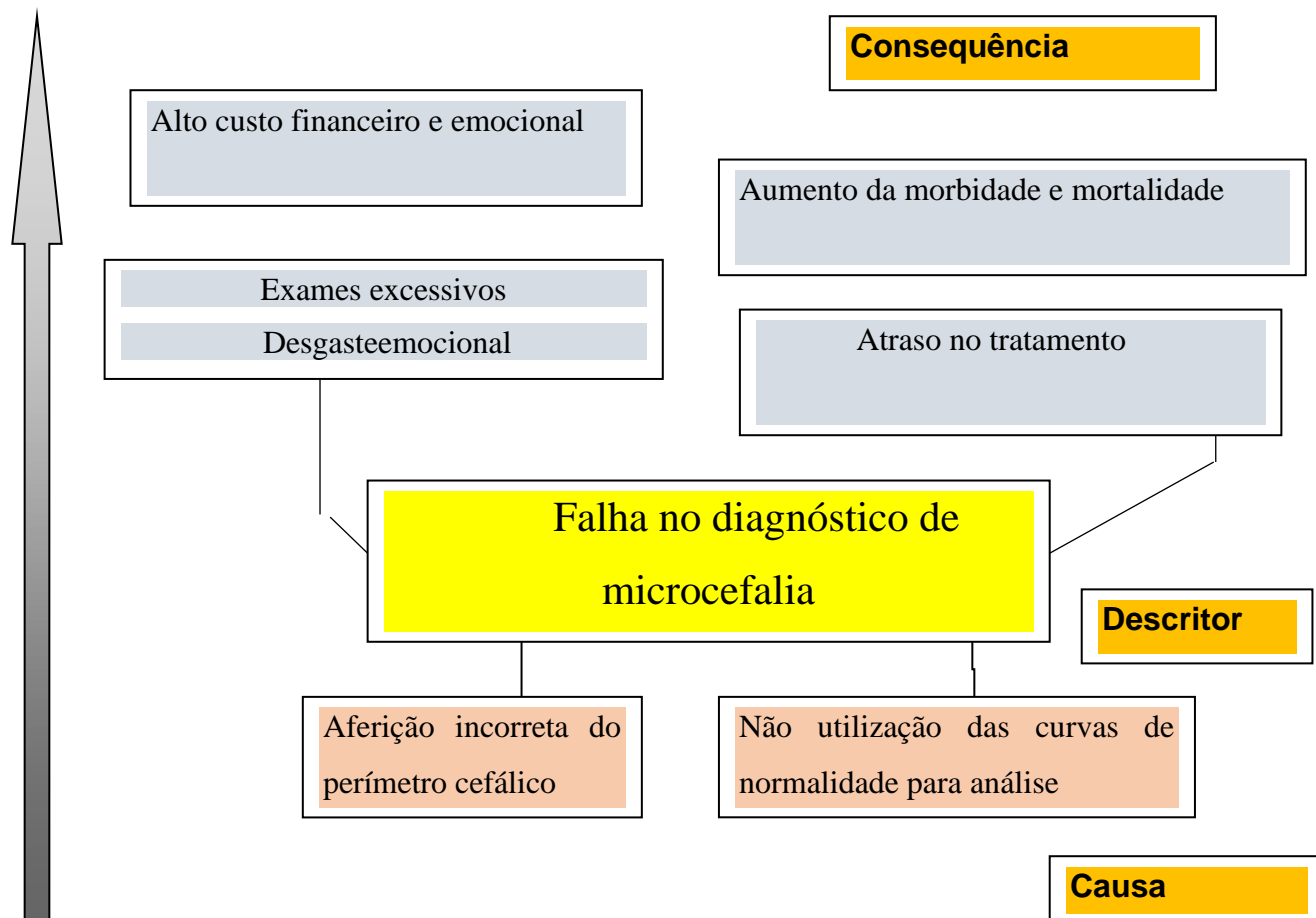


Figura 5 – Árvore de Problemas Fonte: elaborado pela autora,2020

6 ATORES SOCIAIS

Ator social é definido como um grupo organizado de pessoas, ou até mesmo uma única personalidade, que agindo em determinada realidade, é capaz de transformá-la (MATUS, 1993), para tanto é necessário que esse ator tenha: o controle sobre os recursos relevantes; uma organização minimamente estável; um projeto para intervir nessa realidade.

6.1 Matriz de identificação e relevância dos atores sociais

Tabela 1 - Identificação e relevância dos atores social

SOCIAL	VALOR	INTERESSE
A mestranda	Alto	++
Orientadores	Alto	++
Equipe de enfermagem do centro cirúrgico	Alto	+
Residentes de neonatologia	Alto	++
Equipe de neonatologia do alojamento conjunto e da UTI neonatal	Alto	++
Direção da Maternidade Escola da UFRJ.	Alto	++

Fonte: elaborado pela autora,2020

6.2 Análise de Atores Sociais:

O pesquisador atua como membro (médico staff) da equipe do setor de terapia intensiva neonatal e como pesquisador do tema. Na dissertação foi aferida a prevalência anual de microcefalia nos anos de estudo, assim como foram identificados fatores maternos e neonatais associados a microcefalia através de um estudo caso controle. Possui alto interesse no tema e alto valor, pois através dos resultados iniciais foram observadas falhas diagnóstica e assistencial que devem ser corrigidas.

Os setores aonde os pediatras atuam são: a unidade de terapia intensiva, o alojamento conjunto, ambulatório de seguimento e a sala de parto. A equipe de neonatologia da unidade de terapia intensiva e do alojamento conjunto é composta por médicos da rotina e médicos plantonistas. No alojamento conjunto há também professores de pediatria geral, responsáveis pelos internos rotatórios de pediatria da Faculdade de Medicina. Toda equipe de pediatras apresenta alto valor, pois são os responsáveis por diagnosticar, investigar e encaminhar esses pacientes para acompanhamento ambulatorial especializado.

Nesses setores além dos médicos staffs, atuam também os residentes de neonatologia e de pediatria geral. A equipe de residentes de neonatologia é composta por 2 residentes do terceiro ano (R3) e 2 residentes do quarto ano (R4), além de 2 residentes do segundo ano de pediatria geral (R2). Os residentes têm papel importante, pois são eles que assistem o recém-nascido em sala de parto e que são responsáveis pela interpretação dos dados antropométricos. Caso o recém-nascido seja encaminhado ao alojamento conjunto o médico staff ou o residente é o responsável por realizar uma segunda aferição do perímetro cefálico em até 48 horas de vida. O valor desses atores é, portanto, muito alto. Os staffs realizam a supervisão dos residentes durante toda assistência.

A equipe de enfermagem do centro cirúrgico é composta por 2 enfermeiros e 5 a 6 técnicos de enfermagem. Os técnicos de enfermagem são responsáveis pela aferição dos dados antropométricos do recém-nascido. Caso ocorra erro nessa aferição, haverá erro de interpretação. O valor desses atores é, portanto, alto.

A direção da ME-UFRJ é composta pelo diretor geral, vice-diretor e diretores adjuntos. Ela tem alto valor pois possui poder de estimular a titulação da equipe, viabilizar pesquisas, em analisar os projetos para alteração da rotina assistencial de todos os setores.

7. Plano de ação e proposta de intervenção:

O plano de ação é uma ferramenta para acompanhamento de atividades amplamente utilizada no mundo inteiro. Auxilia na coordenação das equipes, pois explicita quem é responsável por cada atividade, as datas de entrega e anotações /comentários sobre o progresso. Com um Plano de Ação em mãos é possível apresentar fácil e rapidamente o andamento de atividades, as táticas utilizadas, quem executou, quando, enfim, todo o histórico das ações executadas ou previstas no âmbito aplicado (RODRIGUES, 2014).

Este projeto aplicativo apresenta as seguintes ações estratégicas:

- Elaborar instrumento escrito (cartilha) com informações sobre a técnica correta de aferição e análise do perímetro cefálico e as causas da microcefalia a fim de capacitar a equipe multidisciplinar.
- Divulgar a cartilha para os profissionais da equipe multidisciplinar
- Avaliar a adesão dos profissionais da equipe multidisciplinar.
- Acréscimo da classificação em percentil e z-score para peso, comprimento e perímetro cefálico pelo gráfico do INTERGROWTH- 21 na folha de admissão do recém-nascido (já incluído desde 2019, por sugestão da autora).

Os quadros abaixo são compostos de operações para cada ação estratégica exposta acima.

7.1 Ações estratégicas:

Tabela 2 – Ação estratégica 1

Ação Estratégica 1: Elaborar instrumento escrito (cartilha) com informações sobre a técnica correta de aferição e análise do perímetro cefálico e as causas da microcefalia a fim de capacitar a equipe multidisciplinar.										
Operações	Dificuldade	Facilidade	Recurso				Data	Responsável	Avaliação	Monitoramento
			Financeiros	Organizativo	Poder	Material				
1ª etapa: Elaboração e Pactuação: Elaborar instrumento (cartilha). Realizar reunião com as chefias e rotinas das equipes multidisciplinares.	Escassez de tempo das chefias das equipes multidisciplinares.	Revisão da literatura realizada pela proponente. Boa receptividade das chefias e rotinas das equipes multidisciplinares	Próprios do proponente.	Agendar reuniões para apresentar e discutir o documento.	Estrutura assistencial da ME	Referencial teórico.	Jan/20	Mestranda, chefias e rotinas médica e de enfermagem.	Instrumento será avaliado nas etapas seguintes	Instrumento será monitorado nas etapas subsequentes

Fonte: elaborado pela autora, 2020

Tabela 3 – Ação estratégica 2

Ação Estratégica 2: Divulgar o material para os profissionais da equipe multidisciplinar.										
Operações	Dificuldade	Facilidade	Recursos				Data	Responsável	Avaliação	Monitoramento
2º etapa: Divulgação da cartilha Realizar reuniões em serviço para apresentação da cartilha. Inserir o instrumento no site da Maternidade Escola (ME).	Equipes com grande número de componentes.	Divulgação será no local / horário de trabalho e também no site da ME.	Financeiros	Organizativo	Poder	Material	abril/20	Mestranda, rotinas médicas e de enfermagem da UTI neonatal e do alojamento conjunto.	Retorno da equipe.	Assinatura de lista de presença nas reuniões de divulgação, com objetivo de 80% de presença.
			Sem custo.	Realizar reuniões em serviço abrangendo todos os plantões para apresentação do documento.	Direção e chefias das equipes	Computador para apresentação e inserção no site.				

Fonte: elaborado pela autora, 2020

Tabela 4 – Ação estratégica 3

Ação Estratégica 3: Avaliar a adesão dos profissionais da equipe multidisciplinar.										
Operações	Dificuldade	Facilidade	Recurso				Data	Responsável	Avaliação	Monitoramento
3º etapa: Avaliação da cartilha Avaliar a adesão ao instrumento utilizado e realizar os ajustes necessários.	Baixa prevalência de microcefalia.	Fácil identificação dos casos através do uso da planilha de vacinação que contém os dados antropométricos necessários.	Financeiro	Organizativo	Poder	Material	Jan/21	Chefias e rotinas das equipe multidisciplinar- res e a mestranda.	Diminuição do número de casos diagnosticados de forma incorreta.	Revisão de prontuários de todos os casos diagnosticados como microcefalia ao longo dos 12 meses subsequentes.
			Impressão da ficha de avaliação.	Consulta da planilha para identificação dos casos. A seguir consulta dos prontuários para avaliação.	Direção da unidade.	Ficha de coleta de dados.				

Fonte: elaborado pela autora, 2020

Tabela 5 – Ação estratégica

Ação Estratégica 4: Acrescentar a classificação em percentil para peso, comprimento e perímetro cefálico pelo gráfico do INTERGROWTH- 21 na folha de admissão do recém-nascido.										
Operações	Dificuldade	Facilidade	Recursos				Data	Responsável	Avaliação	Monitoramento
4º etapa: Acrescentar a classificação em percentil para peso, comprimento e perímetro cefálico na folha de admissão do recém-nascido	Obter adesão de todos os profissionais das equipes multidisciplinares.	A divulgação da alteração será no local / horário do plantão. Existência do aplicativo gratuito (<i>INTERGROWTH calculator</i>) para instalação no computador do centro cirúrgico.	Financeiros	Organizativo	Poder	Material	Março/2019	Mestranda, rotinas médicas e de enfermagem da UTI neonatal e do alojamento conjunto.	Retorno da equipe	Avaliação aleatória dos prontuários dos recém-nascidos durante período de 6 meses.
			Sem custo.	Alterar a folha de admissão e solicitar impressão do modelo novo.	Direção e chefias das equipes.	Folha de admissão do recém-nascido.				

8. Resultados esperados das ações estratégicas propostas

Com a divulgação da cartilha e com o acréscimo da classificação em percentil e z-score para peso, comprimento e perímetro cefálico na folha de admissão do recém-nascido do espera-se diagnosticar todos os casos de microcefalia primária.

Os casos de microcefalia serão encaminhados para o ambulatório de seguimento e dessa forma será possível oferecer investigação etiológica adequada, assim como iniciar intervenção terapêutica de forma precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO APQC, Fortes CPDD, Trindade ROC. Alterações de tamanho e formato do crânio. In: Bases da Pediatria. 1 ed. São Paulo: Editora Rubio; 2013

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. **Informe Epidemiológico**. n. 02/2015 – Semana Epidemiológica 47 (22 A 28/11/2015), 2015a. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/30/coes-microcefalias---informe-epidemiol--gico--se-47.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde Volume II – 2014.

BUTLER, D. Microcephaly surge in doubt. *Nature*, v.530, n. Feb., p.13-15, 2016. https://www.nature.com/polopoly_fs/1.19259!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/nature.2016.19259.pdf?origin=ppub

DAVINI, M.C. Enfoques, Problemas e Perspectivas na Educação Permanente dos Recursos Humanos de Saúde. Política Nacional de Educação Permanente em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Série pacto pela saúde. v. 9. p.39- 59, 2009.

DEVAKUMAR, D. et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect. Dis.*, n. Aug 22, p.S1473-3099(17)30398-5, 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30398-5.

Ferramentas e Métodos de Planejamento. In: Curso PPA: Elaboração e Gestão – Ciclo Básico: Modulo II. Brasília: 2007. p. 1-14.

FURUYA Y, EDWARDS MS, ALPERS CE, Tress BM, Ousterhout DK, Norman D. Computerized tomography of cranial sutures. Part 1: comparison of suture anatomy in children and adults. *J Neurosurg*. 1984;61:53---8.

GHIZONI, E., DENADAI, R., RAPOSO-AMARAL, C. A., JOAQUIM, A. F., TEDESCHI, H., & RAPOSO-AMARAL, C. E. (2016). Diagnóstico das deformidades cranianas sinostóticas e não sinostóticas em bebês: uma revisão para pediatras. *Revista Paulista de Pediatria*, 34(4), 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2016.01.004>

HELMING, S.; GÖBEL, M. (1998). Zopp-Planejamento de Projetos Orientado por Objetivos. *Um Guia de Orientação para o Planejamento de Projetos Novos e em Andamento*. Eschborn: GTZ.

MARTÍNEZ PÉREZ, Leonardo Fabio. A abordagem de questões sociocientíficas na formação continuada de professores de ciências: contribuições e dificuldades. 2010. 351 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências, 2010. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/102011>>.

RODRIGUES, Eli. Como fazer um plano de ação. 2014. Disponível em: <<http://www.elirodrigues.com/2013/06/03/como-fazer-um-plano-de-acao/>>. Acesso em: 06 set. 2014.

MATUS, Carlos. El plan como apuesta. *Revista PES (Planeación Estratégica Situacional)*. Caracas, Venezuela: Fundación Altadir, n. 2, p. 9-59, abril, 1993.

MCCLOSKEY, B.; ENDERICKS, T. The rise of Zika infection and microcephaly: what can we learn from a public health emergency? *Public Health*, v.150, p.87-92, 2017. DOI: 10.1016/j.puhe.2017.05.008.

Rua das Laranjeiras, 180 – Laranjeiras – Rio de Janeiro – RJ – CEP:22.240-003 Tel: (21)2285-7935 – ramal: 207 Tel/Fax: (21) 2205-9064 – Email: matesc@me.ufrj.br

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. MedlinePlus. Medical Encyclopedia. Head circumference. Bethesda, MD: NLM, 2013. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/002379.htm>.

OPITZ, J. M.; HOLT, M. C. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, v.10, n.2, p.175–204, 1990.

PINTO FCG, MATARAZZO CG. Assimetria craniana: cranioestenose ou plagiocefalia posicional? *Blucher Medical Proceedings*. 2014; 1(4).

POLLACK, R. N. Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. **Clin Obstet Gynecol.**; v. 35, n. 1, p. 99-107, 1992.

VILLAR, J. et al. International standarts for newborn weight, lenght and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional study of the Intergrowth – 21 st Project. *Lancet*, v.384, n.9946, p.857-868, 2014.

VON DER HAGEN, M. et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev. Med. Child. Neurol.*, v.56, n.8, p.732-741,2014. DOI: 10.1111/dmcn.12425.

WATEMBERG, N. et al. Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J. Child. Neurol.*, v.17, n.2, p.117-122, 2002.

WOODS, C. G. Human microcephaly. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v.14, n.1, p.112–117, 2004.

WEINTRAUB, Z. et al. Neonatal withdrawal syndrome and behavioral effects produced by maternal drug use. *Addict. Biol.*, v.3, n.2, p.159-170, 1998. Doi: 10.1080/13556219872227.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Avaliação de bebês com microcefalia no Contexto do vírus Zika: orientações provisórias, 2016. Versão em português.2016.Disponível:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/8/WHO_ZIKV_MOC_16.3_por.pdf

APÊNDICE C- Cartilha

Cartilha - Página 1

Programa de Mestrado Profissional da Maternidade

Escola da UFRJ



Perímetro Cefálico - Aferição e Análise



Produto elaborado pela mestranda Andréa Ferreira Portella como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal

Cartilha - Página 2

Técnica de Aferição:

O perímetro cefálico corresponde ao maior diâmetro da cabeça da criança, medido com a fita métrica circundando a cabeça, colocada acima das sobrancelhas na frente, das orelhas nas laterais e na maior proeminência da região occipital.



NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2013

Hematomas, edema e cavalgamento de suturas alteram a medida do perímetro cefálico. Uma segunda aferição é recomendada entre 24 horas e o 6º dia de vida (OMS, 2016).

Cartilha – Página 3**Análise dos Dados Antropométricos:**

O perímetro cefálico, peso e comprimento devem ser plotados nos gráficos e/ou tabelas do estudo INTERGROWTH-21.

(disponível em intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/em/ManualEntry).

Definições:**Gravidade:**

- **Microcefalia não grave** - perímetro cefálico inferior 2 desvios padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo.
- **Microcefalia grave** - perímetro cefálico inferior a 3 desvios padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo.

(Ministério da Saúde do Brasil, 2017)

Proporcionalidade:

- **Microcefalia proporcional** – perímetro cefálico, comprimento e peso ao nascer são inferiores a 2 DP para o sexo e idade gestacional
- **Microcefalia desproporcional** – perímetro cefálico inferior a 2 DP, porém o peso e/ou o comprimento não são inferiores a 2 DP para o sexo e idade gestacional

(VON DER HAGEN et al., 2014)

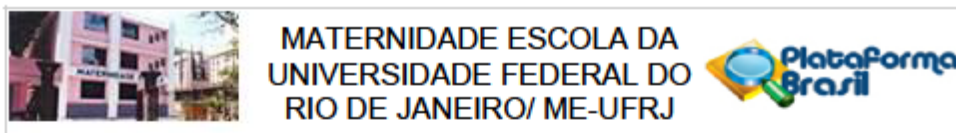
Cartilha – Página 4**Principais causas de microcefalia:**

- **Maternos** – desnutrição, alcoolismo, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, exposição a agentes teratogênicos, uso de anticonvulsivantes e uso de drogas ilícitas.

- **Neonatais** – síndromes genéticas, infecções congênitas, craniossinostose.

(VON DER HAGEN,2014)

APÊNDICE D– Parecer Consubstanciado



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência, Evolução Temporal e Fatores Associados à Microcefalia em Recém-nascidos.

Pesquisador: Arnaldo Prata Barbosa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53251816.4.2001.5275

Instituição Proponente: Maternidade-Escola da UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.584.094

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte retrospectivo de pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal dos hospitais que compõem a Rede D'Or São Luiz no período de 01 de agosto de 2011 a 31 de dezembro de 2015 e na Maternidade Escola da UFRJ de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. Serão estudados dados de todos os pacientes recém-nascidos que atenderem aos critérios de inclusão e exclusão internados no período (n=20.000).

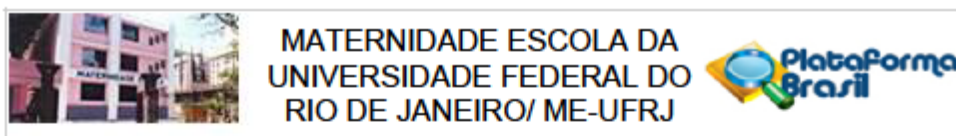
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estudar o perímetro cefálico de recém-nascidos internados nas unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN) dos hospitais que compõem a Rede D'Or São Luiz no período de 01 de agosto de 2011 a 31 de dezembro de 2015 e na Maternidade Escola de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, buscando identificar casos de microcefalia e fatores associados.

Objetivos Secundários:

- Descrever a prevalência geral de microcefalia no período do estudo e nos subgrupos de recém-nascidos a termo e prematuros.
- Descrever a prevalência anual de microcefalia e sua evolução temporal geral e nos subgrupos de recém-nascidos a termo e prematuros.
- Descrever a prevalência de microcefalia proporcional e desproporcional geral e nos subgrupos de

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 1.584.094

recém-nascidos a termo e prematuros.

- Descrever a prevalência de outras malformações congênitas associadas à microcefalia.
- Avaliar a associação entre fatores neonatais, maternos e ambientais e microcefalia na população geral e nos subgrupos de recém-nascidos a termo e prematuros.
- Avaliar a associação entre desfechos evolutivos como mortalidade, uso de oxigenoterapia, uso de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e na UTIN, na população geral e nos subgrupos de recém-nascidos a termo e prematuros.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de um estudo observacional, retrospectivo e de análise de dados secundários, não haverá riscos para os pacientes e não serão realizadas intervenções.

Benefícios:

Espera-se desta forma compreender melhor aspectos epidemiológicos da microcefalia e possíveis associações causais, em especial nesta época em que a infecção pelo Zika vírus tem sido associada a este desfecho.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa de grande oportunidade, tendo em vista os recentes relatos da associação da infecção pré-natal pelo Zika Vírus e a ocorrência de microcefalia e outras malformações fetais. O estudo será feito em colaboração com a Rede D'Or São Luiz, que também terá os prontuários dos seus recém-nascidos coligidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Por se tratar de projeto de análise de dados secundários, contido em um banco eletrônico já existente, os pesquisadores solicitam ao CEP dispensa da necessidade de obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com os pacientes ou seus responsáveis legais.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

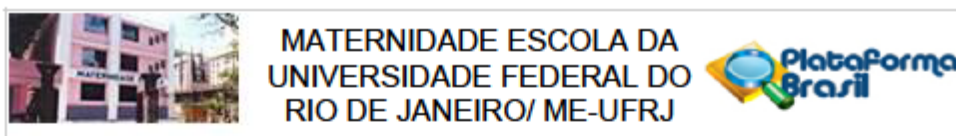
Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com a Resolução 466/12 do CNS, item XI, cabe ao pesquisador:

- desenvolver o projeto conforme delineado;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2556-9747 Fax: (21)2205-9064 E-mail: cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 1.584.094

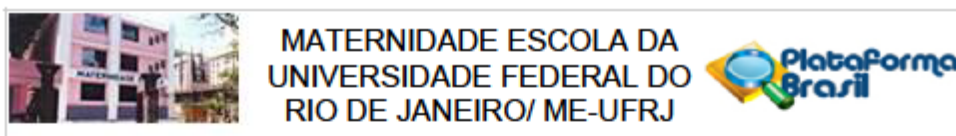
- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_708239.pdf	22/05/2016 23:04:27		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_ME_UFRJ.pdf	22/05/2016 23:03:11	Amaldo Prata Barbosa	Aceito
Cronograma	7_CronogramaMicrocefalia_ME_UFRJ.pdf	20/05/2016 22:43:41	Amaldo Prata Barbosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	6_Declaracao_PI_Termo_de_Confidencialidade_ME_UFRJ.pdf	20/05/2016 22:43:25	Amaldo Prata Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	4_Solicitacao_de_dispensa_do_TCLE_ME_UFRJ.pdf	20/05/2016 22:42:50	Amaldo Prata Barbosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	5_Declaracao_PI_Termo_de_compromisso_do_pesquisador_ME_UFRJ.pdf	20/05/2016 22:42:08	Amaldo Prata Barbosa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	3_Carta_de_anuencia_da_ME_UFRJ.pdf	20/05/2016 22:41:45	Amaldo Prata Barbosa	Aceito
Outros	1_Sumario_ME_UFRJ.pdf	20/05/2016 22:39:58	Amaldo Prata Barbosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2_Projeto_Microcefalia_ME_UFRJ.pdf	20/05/2016 22:33:23	Amaldo Prata Barbosa	Aceito
Outros	EmendaMicrocefalia07Abr16.pdf	07/04/2016 18:05:32	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMicrocefaliaMulticentrico04Abr16.pdf	07/04/2016 18:02:32	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	TermoCompromissoDivulgacao.pdf	08/03/2016 11:39:52	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	TermoCompromissoBaseDeDadosSec	08/03/2016	Jaqueline Rodrigues	Aceito

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2556-9747 Fax: (21)2205-9064 E-mail: cep@me.ufrj.br

Página 03 de 04



Continuação do Parecer: 1.584.094

Outros	undario.pdf	11:37:27	Robaina	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	08/03/2016 11:35:24	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMicrocefalia.pdf	08/03/2016 11:34:58	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 10 de Junho de 2016

Assinado por:
Ivo Basílio da Costa Júnior
(Coordenador)

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2556-9747 Fax: (21)2205-9064 E-mail: cep@me.ufrj.br

Página 04 de 04