

**DESFECHOS MATERNOS E PERINATAIS SEGUNDO A GRAVIDADE DA
MICROCEFALIA FETAL**

**MATERNAL AND PERINATAL OUTPUTS ACCORDING TO THE GRAVITY
OF FETAL MICROCEPHALY**

Gabriela Fonseca de Albuquerque Souza¹

Mateus de Souza Oliveira Carvalho²

Emanuelle Menezes Honorato Almeida³

Alex Sandro Rolland Souza⁴

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife-PE. ORCID: 0000-0002-3631-6782.

e-mail: gabrielafonsecasouza123@gmail.com

² Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife-PE. ORCID: 0000-0002-6970-6349.

e-mail: mateus_SOC@outlook.com

³ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE. ORCID:

0000-0002-3531-2405. e-mail: emanuelle_honorato@hotmail.com

⁴ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE. ORCID:

0000-0001-7039-2052. e-mail: alexrolland@uol.com.br

Conflito de interesse: Não há

Agradecimento: Programa de Iniciação Científica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
(CNPq) – Edital Universal Processo n. 409188/2016-6.

Autor correspondente: Alex Sandro Rolland Souza

Rua Le Parc, 100/Ap 403

51.160-035 Imbiribeira, Recife, Pernambuco

(81) 2122-4122 E-mail: alexrolland@uol.com.br

RESUMO

Objetivo: determinar os desfechos maternos e perinatais segundo a gravidade da microcefalia diagnosticada intra-útero. **Métodos:** foi realizado um estudo coorte retrospectivo, no setor de Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), no período de outubro de 2015 a outubro de 2017. Foram incluídas 47 gestantes com fetos diagnosticados com microcefalia, que apresentaram critérios clínicos para infecção por ZIKV. Fetos com microcefalia por outras causas foram excluídas. Para análise as gestantes foram divididas em dois grupos segundo a gravidade da microcefalia, definida como sendo o valor do percentil da circunferência cefálica do pior exame, sendo considerado leve quando o percentil era menor igual a três e grave, quando quatro e cinco. **Resultados:** foram associados a microcefalia grave as seguintes variáveis idade materna, sintomatologia durante gestação, *rash* cutâneo, circunferência cefálica, diâmetro biparietal, diâmetro occipitofrontal, ventrículo lateral posterior, feto pequeno para idade gestacional, ventriculomegalia, calcificações intracranianas, perímetro cefálico e contorno craniano irregular. **Conclusões:** a microcefalia grave esteve associada a fatores maternos, clínicos e ultrassonográficos, sendo necessário que novos estudos sejam realizados, para que se possa mensurar o risco de uma maior gravidade da microcefalia, seja no período fetal ou neonatal.

Palavras-chaves: microcefalia; infecção por Zika virus; gravidade do paciente.

ABSTRACT:

Objective: to determine maternal and perinatal outcomes according to the severity of microcephaly diagnosed in utero. **Methods:** a retrospective cohort study was carried out in the Fetal Medicine sector of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), from October 2015 to October 2017. 47 pregnant women with fetuses diagnosed with microcephaly, who presented clinical criteria for ZIKV infection, were included. Fetuses with microcephaly due to other causes were excluded. For analysis, pregnant women were divided into two groups according to the severity of microcephaly, defined as the percentile value of the cephalic circumference of the worst exam, being considered light when the percentile was less than three and severe when four and five. **Results:** the following variables were associated with severe microcephaly: maternal age, symptoms during pregnancy, skin rash, head circumference, biparietal diameter, occipitofrontal diameter, posterior lateral ventricle, small fetus for gestational age, ventriculomegaly, intracranial calcifications, head circumference and irregular cranial contour. **Conclusions:** severe microcephaly was associated with maternal, clinical and ultrasound factors, requiring further studies to be carried out, in order to measure the risk of greater severity of microcephaly, whether in the fetal or neonatal period.

Keywords: microcephaly; Zika virus infection; severity of the patient.

INTRODUÇÃO

A microcefalia é caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o perímetro cefálico (PC) menor que dois desvios padrões abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional e a microcefalia grave menor que três desvios padrões (1,2,5). Essa condição confere graus de retardo mental em aproximadamente 90% dos indivíduos acometidos, além de outros sinais e sintomas para o recém-nascido (3).

A microcefalia pode ser dividida em dois tipos: primário, que se desenvolve antes da 32ª semana de gestação, e secundário, que se desenvolve após essa idade gestacional. A microcefalia primária é geralmente devido a neurogênese perturbada (mitose ou função celular progenitora) ou morte de neurônios progenitores (4). Enquanto, a secundária associa-se ao desenvolvimento pós-natal e maturação dos neurônios (processos dendríticos e conexões sinápticas) (4). Entre as etiologias, cabe destaque para as condições genética, traumas disruptivos, álcool, radiação, diabetes materno descontrolado e infecções congênitas (5).

Estudos confirmaram a associação da microcefalia com a infecção materna por Zika vírus (ZIKV), após evidências do diagnóstico de antígenos e RNA viral no líquido amniótico, tecidos placentários e tecidos cerebrais em fetos e recém-nascidos diagnosticados com microcefalia fetal (6). Posteriormente, não apenas a microcefalia foi associada a infecção materna pelo ZIKV, sendo essas anormalidades congênitas definidas como a síndrome congênita do ZIKV. No período da epidemia do ZIKV, em janeiro de 2016, foram relatados 10.441 casos suspeitos e 2.366 confirmados de microcefalia associada ao ZIKV no Brasil (7), tornando-se o país com a maior taxa de infecção do mundo.

A microcefalia gera um atraso no desenvolvimento na maioria dos acometidos (3). Dentre as limitações, está o atraso para o início da marcha e da fala, além de apresentarem comprometimento da habilidade de sucção e deglutição (8). A perturbação desses marcos no desenvolvimento de um indivíduo leva a consequências permanentes e sistêmicas, sendo assim necessário um acompanhamento multiprofissional a fim de garantir medidas terapêuticas cabíveis.

Além das consequências supracitadas, um estudo que revisou 102 casos de crianças que foram diagnosticadas com microcefalia ao nascimento e que tiveram exposição gestacional ao ZIKV, apontou que 17,3% desses apresentaram perdas visuais, 14,1% perdas auditivas e atividades epiléticas em 56,3% (9). Essas anormalidades podem variar de acordo com o grau da microcefalia e da extensão do acometimento cerebral (3), sendo um menor perímetro cefálico associado a maiores complicações neonatais (10).

Apesar de haver um conhecimento abrangente acerca das complicações associadas a microcefalia, a sua gravidade ainda não foi associada aos desfechos maternos e perinatais. Assim, o nosso estudo teve como objetivo evidenciar a relação entre a gravidade da microcefalia e seus desfechos maternos, fetais e neonatais.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo envolvendo gestantes diagnosticadas com fetos com microcefalia atendidas no setor de Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), no período de outubro de 2015 a outubro de 2017. Foram incluídas gestantes com fetos diagnosticados com microcefalia e critérios clínicos de infecção por ZIKV. Excluíram-se as gestantes com fetos com microcefalia sugestiva de outras causas.

A infecção materna pelo Zika vírus foi definida de acordo com o diagnóstico epidemiológico e clínico. Foram consideradas pacientes que apresentaram sinais e sintomas de infecção até 12 dias após picada de mosquito ou exposição em área endêmica (11,12). Os sinais e sintomas considerados para o diagnóstico foram: *rash* com prurido no 1º ou 2º dia de doença, febre baixa ($< 39^{\circ}\text{C}$), conjuntivite e dor de leve intensidade (articulações, muscular e dor de cabeça). Os menos comuns poderiam encontrar-se associados como dor abdominal, constipação, diarreia, fotofobia, náuseas, vômitos, anorexia e dor retro-orbitária (11).

As gestantes incluídas foram acompanhadas até o parto, por ultrassonografia seriada a cada 15 dias, realizada por especialistas do setor de medicina fetal. Todas as ultrassonografias foram realizadas por um mesmo observador. Para inclusão no estudo a microcefalia fetal foi definida como sendo um feto com o tamanho do crânio abaixo da normalidade para a média da idade gestacional. Esses parâmetros de normalidade foram determinados usando tabelas de referência. O diagnóstico intraútero foi definido quando a circunferência cefálica (CC) se encontrou menor que três desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional (13). Todas foram confirmadas após o nascimento segundo a curva de Fenton para os recém-nascidos prematuros (abaixo da 37ª semana), que considera microcefalia quando menor que o 3º percentil (14,15). Enquanto, para os recém-nascidos de termo, a curva da Organização Mundial de Saúde foi a utilizada (16).

As variáveis estudadas foram divididas em características biológicas e sociodemográficas, dados clínicos maternos, dados ultrassonográficos e resultados perinatais. As características biológicas e sociodemográficas foram: procedência; idade (anos); raça; e escolaridade (anos). Os dados clínicos maternos foram: idade gestacional de entrada no estudo (semanas); número de gestações e abortos anteriores; paridade; número de consultas pré-natais; presença de sinais de infecção durante a gestação;

duração da sintomatologia; rash cutâneo; febre; coriza; tosse; dor no corpo ou articular; dor nos olhos; idade gestacional da sintomatologia da infecção (semanas). Os dados ultrassonográficos foram: idade gestacional da primeira ultrassonografia; percentil (PCT) do perímetro cefálico; diâmetro biparietal (mm); circunferência cefálica (mm); circunferência abdominal (mm); comprimento do fêmur (mm); índice do líquido amniótico (cm) no primeiro exame; feto pequeno para idade gestacional; polidrâmnio; oligodrâmnio; ventriculomegalia; contorno craniano irregular; calcificações intracranianas. Por fim, os resultados perinatais foram: idade gestacional do parto; tipo do parto; peso ao nascer (g); comprimento do recém-nascido (cm); escore de Apgar no 1º e 5º minutos; recém-nascido pequeno para idade gestacional; sexo do recém-nascido; perímetro cefálico (cm); perímetro torácico; nascido vivo; e necessidade de unidade de terapia intensiva neonatal.

Para análise as gestantes foram divididas em dois grupos segundo a gravidade da microcefalia, definida como sendo o valor do percentil da circunferência cefálica do pior exame, sendo considerado leve quando o percentil era menor igual a três e grave, quando quatro e cinco (13).

A análise estatística foi realizada no programa Epi-info versão 7.1 (Estados Unidos da América, Atlanta, GA) de domínio público. Para a análise descritiva, foram calculadas medidas de tendência central e de dispersão para variáveis numéricas e construídas tabelas de distribuição de frequência para as variáveis categóricas. Para comparação das medianas entre os grupos foi utilizado o teste de Mann Whitney e para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de associação, ou o teste exato de Fisher, quando pertinente.

O estudo foi iniciado apenas após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP, sob CAAE 52319115.1.0000.5201, e parecer número 1.412.724, de 17 de fevereiro de 2016.

RESULTADO

No período da epidemia do ZIKV no Brasil, foram acompanhadas no setor de medicina fetal do IMIP, 112 pacientes que apresentaram critérios clínicos para infecção materna. Dessas, 48 apresentaram microcefalia associada a infecção por Zika vírus, sendo uma excluídas por suspeita de outra causa, a mielomeningocele.

Ao analisar as características biológicas e sociodemográficas foi observado que a mediana da idade materna foi menor no grupo de fetos diagnosticados com microcefalia grave quando comparado ao grupo leve ($p = 0,02$) (Tabela 1).

Nos dados clínicos maternos, observou-se a sintomatologia da mãe durante a gestação, especificamente o *rash* cutâneo ($p = 0,02$) apresentou-se significativamente maior na microcefalia grave (Tabela 2).

Quanto aos dados ultrassonográficos observou-se que as medianas da circunferência cefálica (CC), diâmetro bi-parietal (DBP) e diâmetro occipitofrontal (DOF) foram menores no grupo de maior gravidade ($p < 0,0001$). Já a mediana do ventrículo lateral posterior (VL POST) ($p = 0,01$) e as frequências de feto PIG ($p < 0,0001$), ventriculomegalia ($p = 0,0002$) e calcificações intracranianas ($p = 0,004$) foram maiores nesse grupo (Tabela 3).

Em relação aos resultados perinatais, a mediana do perímetro cefálico apresentou menor no grupo grave ($p = 0,0002$). E, todos os casos de contorno craniano irregular se encaixavam dentro da microcefalia grave ($p = 0,008$) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O nosso estudo observou que a variável biológica idade materna; as variáveis clínicas maternas sintomatologia da mãe, frequência de dor nos olhos e *rash* cutâneo; os dados ultrassonográficos circunferência cefálica (CC), diâmetro bi-parietal (DBP), diâmetro occipitofrontal (DOF), ventrículo lateral posterior (VL POST), feto PIG, ventriculomegalia e calcificações intracranianas; e os resultados perinatais perímetro cefálico e contorno craniano irregular foram associadas a fetos diagnosticados com a microcefalia grave.

Estudos sugerem que a idade materna menor de 20 anos ou maior igual a 40 anos é fator de risco para o desenvolvimento da microcefalia (17), o que foi evidenciado em nosso estudo uma menor idade para os casos de microcefalia grave. Esse fato pode ser devido as mulheres mais novas estarem mais expostas a infecções por arbovirose. Esses mesmos estudos também observaram que a baixa escolaridade materna é fator de risco para microcefalia (17), sugerindo que o baixo nível socio econômico seja um fator para as infecções por arboviroses, incluindo o ZIKV, porém no presente estudo não se encontrou uma significância estatística.

Quanto à sintomatologia materna durante a gestação, foi visto que quando o *rash* cutâneo estava presente, houve risco para gravidade, apesar da infecção pelo vírus Zika ser assintomática em três de cada quatro pacientes infectados (18). Um estudo descritivo longitudinal obteve como resultados que 61,9% apresentaram sintomas de ZIKV durante a gravidez e destes, 81% tinham microcefalia grave (19). Dado semelhante ao relatado em um estudo publicado na revista The Lancet, o qual vinculou essas alterações a casos confirmados e prováveis de microcefalia. Esse estudo citado, mostrou, ainda, a relação do aparecimento do *rash* cutâneo com a idade gestacional do início da sintomatologia, 77% relataram que ocorreu no primeiro trimestre, 18% no

segundo trimestre e 5% no terceiro trimestre, chegando à conclusão que quanto mais cedo a erupção ocorreu durante a gravidez, menor foi a circunferência da cabeça média ao nascimento (20). A frequência de dor nos olhos foi relevante em nosso estudo no grupo da microcefalia grave, porém sem significância estatística.

Estudos sugerem que a infecção por ZIKAV provoca uma doença benigna e autolimitada, com os sinais e sintomas durando de 2 a 7 dias (21), o que foi de acordo com nosso estudo. Isso pode não ter havido diferença significativa entre os grupos que apresentaram microcefalia leve e grave porque a duração é semelhante nos dois grupos, podendo não haver influência dos dias de duração dos sintomas para a gravidade, pois o que mais importa é o neurotropismo (14).

A avaliação pré-natal da microcefalia tem se baseado convencionalmente em mensurações dos parâmetros biométricos fetais pela ultrassonografia, como circunferência cefálica, diâmetro biparietal e diâmetro occipitofrontal (22). A gravidade da microcefalia está diretamente relacionada com a probabilidade do diagnóstico da microcefalia pelos exames de imagem, sendo de 80% nos casos de microcefalia grave e 43% se moderada (23). No presente estudo, constatou-se que o grupo da microcefalia grave apresentou menores valores desses parâmetros, o que seria esperado, pois a circunferência cefálica é o principal critério diagnóstico. Alguns estudos mostram diferenças significativas entre as medidas pré e pós-natais, o que torna a avaliação pré-natal imprecisa, com uma percentagem de falsos positivos de aproximadamente 43% (24). Porém, utilizamos critérios diagnósticos rígidos e realizamos um acompanhamento quinzenal dessas mensurações, sendo definido como microcefalia o pior resultado da mensuração dos parâmetros ultrassonográficos. O que pode ter sido um diferencial de nosso estudo, pois 100% dos fetos classificados como microcefalia, foram confirmados no exame clínico pós-natal.

Outro fator relacionado com a gravidade foi a ventriculomegalia, que ocorre devido a hipoplasia da substância branca do cérebro. Em um estudo retrospectivo de séries de casos, a ventriculomegalia estava presente em todas as crianças, com aumento predominante das porções posteriores dos ventrículos laterais (trígono e corno posterior dos ventrículos laterais) (25), o que também vai de acordo com a presente pesquisa, a qual relatou a mediana do ventrículo lateral posterior (VL POST) maior nos casos graves.

Nesse mesmo estudo (25), além da ventriculomegalia, a neuroimagem identificou características distintivas de outras infecções congênitas, incluindo malformações corticais graves, calcificações intracranianas, hipoplasia cerebelar, hipodensidade anormal da substância branca e mielinização tardia. As calcificações intracranianas, foram predominantes na junção entre o córtex e substância branca subcortical, principalmente pontuais; no entanto, em alguns casos, foram lineares ou grosseiras. Dentro desses parâmetros, nosso estudo analisou apenas calcificações intracranianas, obtendo concordância do achado, apesar de outras anormalidades do sistema nervoso central terem sido diagnósticas.

Outra alteração encontrada com frequência em nosso estudo, foi o contorno craniano irregular. Estudo demonstrou que 78% dos recém-nascidos apresentaram desproporção craniofacial, 30% apresentavam protuberância occipital externa exuberante e 52% pele do couro cabeludo redundante (25), o que pode justificar a presença de irregularidade do contorno craniano diagnosticado em nosso estudo por meio da ultrassonografia fetal. Em nosso presente estudo, houve casos de contorno craniano irregular, e 100% deles eram do grupo da microcefalia grave.

Quanto a classificação do peso fetal para a idade gestacional em fetos acometidos pela microcefalia, estudos sugerem associação com o nascimento de fetos

pequenos para idade gestacional (PIG). Nosso estudo demonstrou que a frequência de fetos PIG foi de 70%, e desses, 85,7% eram do grupo de maior gravidade. Em contrapartida, um estudo descritivo longitudinal, dentre os quais 81% dos pacientes apresentaram microcefalia grave, relatou que 85,7% apresentavam escore z de peso adequado para a idade ao nascer (19). Visto isso, é evidente uma grande discrepância entre os resultados, sendo necessário novos estudos para elucidar essa associação.

Em relação ao período pós-natal, os recém-nascidos com microcefalia grave apresentaram menor perímetro cefálico (PC). Quanto a isso, o que já se sabe é que a microcefalia se encontra associada a atraso mental em cerca 65% dos casos (26), existindo uma correlação entre a diminuição do PC e o déficit mental. Crianças com um perímetro cefálico entre -2DP e -2.99DP apresentam um risco de 10,5% de déficit intelectual, que aumenta para 51,2% se menor do que -3DP e é quase de 100% para os que se apresentam menores do que -4 DP (27). O nosso estudo não avaliou o atraso mental dos pacientes, pois seria necessária uma análise prospectiva para acompanhá-los por algum período.

Pode-se sugerir que esse atraso mental não seja devido a complicações do parto, e sim uma condição do neurotropismo durante o período de maior replicação viral que coincide com o período de maior desenvolvimento do SNC do feto (14), pois os escore de Apgar, assim como a via de parto ou a frequência de nascidos vivos foram semelhantes entre os grupos. Dessa forma, podemos sugerir que a via de parto nesses pacientes seja determinada por situações obstétrica, sendo a via vaginal preferível (28).

Neste estudo, os exames laboratoriais não foram possíveis, tendo em vista terem sido as primeiras gestantes com infecção sugestiva por ZIKV e alteração fetal diagnosticada intraútero e o protocolo para realização dos exames ainda não tinha sido desenvolvido. Destaca-se que a não realização dos exames laboratoriais não deva

influenciar os resultados de nossa pesquisa, pois no grupo de gestantes com fetos com microcefalia, é pouco provável que a causa não tenha sido pelo Zika Vírus, já que essa associação foi confirmada e endossada por todas as sociedades médicas nacionais e internacionais e no período do estudo foi a mesma época da epidemia de infecção pelo vírus Zika que assolou o estado de Pernambuco e outros no Brasil. Para minimizar erros diagnósticos foram utilizados critérios diagnósticos rígidos. À época do surto da doença, entre janeiro e abril de 2015, os epidemiologistas sugeriram a possibilidade do diagnóstico ser clínico, principalmente em regiões com epidemia.

CONCLUSÃO

Nossos resultados sugeriram que diversas variáveis podem estar relacionadas com a gravidade da microcefalia, entretanto, ainda não há um consenso da literatura. Dessa forma, é necessário que novos estudos sejam feitos, para que se possa medir o risco de uma maior gravidade da microcefalia, seja no período fetal ou neonatal. Contudo, o acompanhamento pré-natal com ultrassonografia quinzenal pode ajudar na confirmação do diagnóstico de microcefalia o quanto antes. Conclui-se, também, que a infecção por Zika Vírus e a microcefalia não são indicação de parto cesariana, e é importante destacar, ainda, que a cesariana desnecessária aumenta os riscos de complicações tanto para a mãe quanto para o RN.

REFERÊNCIAS

1. WHO (World Health Organization). Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. Rapid Advice Guideline. 2016; Geneva.

2. Leviton A, Holmes LB, Allred EN, Vargas J. Methodologic issues in epidemiologic studies of congenital microcephaly. *Early Hum Dev.* 2002; 69: 91–105.
3. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Egenburg S, Arad A, Tepper R, Kidron D, Lerman-Sagie T. Microcephaly at birth - the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 10. doi: 10.1002/uog.15801.
4. Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. *Handb Clin Neurol.* 2013; 111: 129–41.
5. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2009; 73 (11): 887-897. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b783f7.
6. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, Goldsmith C, Hale G, Ritter J, Rollin D, Shieh WJ, Luz KG, Ramos AM, Davi HP, Kleber de Oliveria W, Lanciotti R, Lambert A, Zaki S. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65 (6): 159-60. doi: 10.15585/mmwr.mm6506e1.
7. Wen Z, Song H, Ming GL. How does Zika virus cause microcephaly?. *Genes Dev.* 2017; 31 (9): 849-861. doi:10.1101/gad.298216.117.

8. Faria NR, Azevedo RS, Kraemer MU, et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016; 352 (6283): 345–349.
9. Lage M, Carvalho A, Ventura P, Taguchi T, Fernandes A, Pinho S, et al. Clinical, Neuroimaging, and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (3): 309.
10. National Birth Defects Prevention Network. Major birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006-2010. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology*. 2013;97:S1-S172.
11. PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco. Versão N° 02. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde, 2015. 42p.
12. Iosifidis S, Mallet HP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*. 2014 Jun; 44(7): 302-7. PubMed PMID: 25001879.
13. Chervenak FA, Rosenberg J, Brightman RC, Chitkara U, Jeanty P. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. *Obstet Gynecol*. 1987; 69 (6): 908-10.
14. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013; 13:59.
15. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003; 3:13.

16. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization. 2007; 217 p.
17. Cragan JD, Isenburg JL, Parker SE, et al; National Birth Defects Prevention Network. Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: an analysis of potential sources of variation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016; 106 (11): 972–982.
18. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidência de transmissão perinatal do vírus Zika, Polinésia Francesa, dezembro de 2013 e fevereiro de 2014. *Euro Surveill* 2014; 19: 1-4. doi: 10.2807 / 1560-7917.ES2014.19.13.20751.
19. Santos S, Soares F, Abranches AD, Costa ACC, Gomes-Júnior SC, Fonseca VM, Moreira MEL. Nutritional profile of newborns with microcephaly and factors associated with worse outcomes. *Clinics (São Paulo, Brazil)*. 2019; 74 (2): e798.
20. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros FC, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*. 2016; 388 (10047): 891-897.
21. Herling JD, Vieira RG, Becker TOF, Souza VAI, Cortela DCB. Infecção por zika vírus e nascimento de crianças com microcefalia: revisão de literatura. *Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina*. 2016; 5: 59-75.

22. Melamed N, Yogev Y, Danon D, Mashiach R, Meizner I, Ben-Haroush A. Sonographic estimation of fetal head circumference: how accurate are we? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37 (1): 65-71. doi: 10.1002/uog.7760.
23. Custer DA, Vezina LG, Vaught DR, Brasseux C, Samango-Sprouse CA, Cohen MS, et al. Neurodevelopmental and neuroimaging correlates in nonsyndromal microcephalic children. *J Dev Behav Pediatr.* 2000; 21 (1): 12-8.
24. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, et al. Prediction of microcephaly at birth using three reference ranges for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47 (5): 586-92.
25. Aragão MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ.* 2016; 353: i1901.
26. Von der Hagen M, Pivarsci M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56 (8): 732-41.
27. Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36 (2): 154-8.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota informativa nº1, de 17 de novembro de 2015. Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil [Internet]. Brasília, DF; 2015.

Tabela 1: Características biológicas e sociodemográficas.

VARIÁVEIS	Microcefalia				<i>p</i>
		Leve		Grave	
Idade materna (anos) [N; med (IIQ)]	13	30 (26 – 31)	31	22 (17 – 31)	0,02*
Escolaridade (anos de estudo) [N; med (IIQ)]	12	12 (11 – 12)	22	11 (8 – 12)	0,43*
Procedência:					
Recife/RMR (N; %)	8	44,4	10	55,6	0,13**
Outras (N; %)	6	23,1	20	76,9	
Raça:					
Parda/Preta (N; %)	11	35,5	20	64,5	0,40***
Branca (N; %)	1	14,3	6	85,7	

RMR: região metropolitana do Recife

N - número da amostra; med - mediana; IIQ - intervalo Interquartil

* Teste de Mann Whitney ** Teste Chi-quadrado *** Teste exato de Fisher

Tabela 2: Dados clínicos maternos.

VARIÁVEIS	Microcefalia				<i>p</i>
		Leve		Grave	
IG entrada no estudo (semanas) [N; med (IIQ)]	14	34 (30 – 35)	30	35 (32 – 37)	0,23*
Nº consultas pré-natal [N; med (IIQ)]	12	6 (4 – 8,5)	26	7 (5 – 9)	0,47*
Abortos anteriores [N; med (IIQ)]	13	0 (0 – 0)	28	0 (0 – 0)	0,30*
Gestações anteriores [N; med (IIQ)]	13	2 (2 – 4)	28	1,5 (1 – 2)	0,08*
Partos anteriores [N; med (IIQ)]	13	1 (1 – 2)	28	0,5 (0 – 1)	0,06*
Duração dos sintomas (dias) [N; med (IIQ)]	7	3 (3 – 5)	15	5 (2 – 8)	0,41*
IG da sintomatologia (semanas) [N; med (IIQ)]	6	14,5 (7 – 28)	14	12 (10 – 17)	0,84*
Sinais de infecção na gestação:					
Sim (N; %)	6	28,6	15	71,4	0,30***
Não (N; %)	3	60,0	2	40,0	
Coriza:					
Sim (N; %)	1	20,0	4	80,0	0,63***
Não (N; %)	9	39,1	14	60,9	
Dor articular:					
Sim (N; %)	5	35,7	9	64,3	1,00**

Não (N; %)	5	35,7	9	64,3	
Dor nos olhos:					
Sim (N; %)	1	10,0	9	90,0	0,05***
Não (N; %)	9	50,0	9	50,0	
Febre:					
Sim (N; %)	3	20,0	12	80,0	0,11***
Não (N; %)	7	53,8	6	46,1	
Prurido:					
Sim (N; %)	3	20,0	12	80,0	0,11***
Não (N; %)	7	53,9	6	46,1	
Rash cutâneo:					
Sim (N; %)	3	17,6	14	82,3	0,02***
Não (N; %)	7	63,6	4	36,4	
Tosse:					
Sim (N; %)	1	20,0	4	80,0	0,63***
Não (N; %)	9	39,1	14	60,9	

N - número da amostra; med - mediana; IIQ - intervalo Interquartil

* Teste de Mann Whitney ** Teste Chi-quadrado *** Teste exato de Fisher

Tabela 3: Dados ultrassonográficos.

VARIÁVEIS	Microcefalia				p
		Leve		Grave	
Circunferência abdominal (mm) [N; med (IIQ)]	16	302,5 (289 – 336)	31	310 (279 – 322)	0,81*
Circunferência cefálica (mm) [N; med (IIQ)]	16	283 (274 – 288,5)	31	240 (227 – 257)	<0,0001*
Comprimento do fêmur [N; med (IIQ)]	16	67,5 (62,5 – 71)	31	67 (64 – 70)	0,95*
Cisterna magna [N; med (IIQ)]	8	5,5 (12,5 – 6)	14	4,9 (29 – 6)	0,76*
Diâmetro biparietal [N; med (IIQ)]	16	77,5 (75 – 81)	31	67 (63 – 71)	<0,0001*
Diâmetro occipitofrontal [N; med (IIQ)]	13	98 (96 – 100)	26	83,5 (80 – 89)	<0,0001*
Índice de líquido amniótico [N; med (IIQ)]	15	10 (8 – 14)	26	10,5 (9 – 14)	0,51*
Ventrículo lateral posterior [N; med (IIQ)]	11	7 (6 – 12)	25	12 (11 – 14)	0,01*
Feto PIG:					
Sim (N; %)	4	14,3	24	85,7	<0,0001**

*

Não (N; %)	11	91,7	1	8,3	
Oligodrâmnio:					
Sim (N; %)	3	50,0	3	50,0	0,65***
Não (N; %)	12	33,3	24	66,7	
Polidrâmnio:					
Sim (N; %)	3	60,0	2	40,0	0,32***
Não (N; %)	12	31,6	26	68,4	
Ventriculomegalia:					
Sim (N; %)	4	13,8	25	86,2	0,0002**
Não (N; %)	12	66,7	6	33,3	
Calcificações intracranianas:					
Sim (N; %)	4	16	21	84	0,004**
Não (N; %)	12	57,1	9	42,9	

N - número da amostra; med - mediana; IIQ - intervalo Interquartil

* Teste de Mann Whitney ** Teste Chi-quadrado *** Teste exato de Fisher

Tabela 4: Resultados perinatais.

VARIÁVEIS	Microcefalia				p
		Leve		Grave	
Escore de APGAR 5º min [N; med (IIQ)]	9	8 (6 – 9)	22	9 (8 – 9)	0,19*
Escore de APGAR 10º min [N; med (IIQ)]	9	9 (8 – 9)	23	9 (9 – 10)	0,16*
Comprimento RN [N; med (IIQ)]	7	46 (44 – 47)	23	46 (44 – 47)	0,75*
Perímetro cefálico (cm) [N; med (IIQ)]	9	31 (30 – 32)	23	28 (28 – 29)	0,0002*
Perímetro torácico [N; med (IIQ)]	8	32 (31 – 32,5)	23	32 (31 – 33)	0,91*
Peso ao nascer (gramas) [N; med (IIQ)]	9	2.805 (2.550 – 3.110)	23	2.800 (2.610 – 3.050)	1,00*
Parto normal:					
Sim (N; %)	7	25	21	75	0,64***
Não (N; %)	2	33,3	4	66,7	

Nascidos vivos:					
Sim (N; %)	9	28,1	23	71,9	1,00***
Não (N; %)	0	0,0	1	100,0	
Sexo:					
Feminino (N; %)	6	30,0	14	70,0	1,00***
Masculino (N; %)	3	27,3	8	72,7	
Contorno craniano					
irregular:					
Sim (N; %)	0	0	11	100	0,008** *
Não (N; %)	16	44,4	20	55,6	
Necessidade UTI:					
Sim (N; %)	0	0,0	0	0,0	0**
Não (N; %)	7	31,8	15	68,2	
RN PIG:					
Sim (N; %)	2	22,2	7	77,8	1,00***
Não (N; %)	7	30,4	16	69,6	

N - número da amostra; med - mediana; IIQ - intervalo Interquartil

* Teste de Mann Whitney ** Teste Chi-quadrado *** Teste exato de Fisher