

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM SAÚDE INTEGRAL

ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS E CRESCIMENTO DOS FETOS
DE GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS ZIKA COM E SEM
MICROCEFALIA FETAL

EMANUELLE MENEZES HONORATO

Recife – PE
Outubro/2019

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM SAÚDE INTEGRAL

ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS E CRESCIMENTO DOS FETOS
DE GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS ZIKA COM E SEM
MICROCEFALIA FETAL

Projeto apresentado para banca no mestrado
em Saúde Integral do Instituto de Medicina
Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

LINHA DE PESQUISA: ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E
TRANSLACIONAIS NO PRÉ-NATAL, PARTO E PUERPÉRIO

MESTRANDA: EMANUELLE MENEZES HONORATO

ORIENTADOR: ALEX SANDRO ROLLAND DE SOUZA

RECIFE

Outubro/2019

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Ficha Catalográfica BAB-006/2020
Elaborada por Túlio Revoredo CRB-4/2078

H774a Honorato, Emanuelle Menezes

Achados ultrassonográficos e crescimento dos fetos de gestantes infectadas pelo vírus zika com e sem microcefalia fetal em uma maternidade de referência de Pernambuco / Emanuelle Menezes Honorato. Orientador: Alex Sandro Rolland de Souza – Recife: Do Autor, 2019.

71 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde Integral) – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2019.

1. Microcefalia. 2. Zika vírus. 3. Infecções por Arbovirus. I. Souza, Alex Sandro Rolland de: orientador. II. Título.

CDD 378.8162

**ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS E CRESCIMENTO DOS
FETOS DE GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS ZIKA COM
E SEM MICROCEFALIA FETAL EM UMA MATERNIDADE DE
REFERÊNCIA DE PERNAMBUCO**

Dissertação de Mestrado em Saúde Integral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), submetida à defesa pública e aprovada pela banca examinadora em 17 de outubro de 2019.

Prof. Dr. José Roberto da Silva Júnior
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Prof. Dr. Ariani Impieri Souza
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Prof. Dr. Maria Júlia Gonçalves de Melo
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Prof. Dr. Alex Sandro Rolland Souza (orientador)
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

RECIFE
Outubro/2019

*Ao meu pai e ao meu orientador, os maiores
colaboradores e incentivadores para a
realização deste projeto.*

AGRADECIMENTO

Inicialmente, agradecer a Deus, pelo dom da vida e pela saúde para concluir essa difícil jornada. Ele é o maior mestre que conheço, segurou minha mão e me deu forças para concluir este trabalho.

Ao meu orientador Alex Sandro Rolland Sousa, pelas contribuições científicas, pelo apoio moral, por aceitar o meu trabalho e por me ajudar principalmente nos momentos difíceis. Você é um ser de luz e merece muitas bênçãos por todo o trabalho realizado ao longo da vida.

Aos meus pais, que nos momentos de minha ausência deram todo suporte necessário à minha filha com todo amor. Sem eles, nada disso teria sido possível.

À minha amada e única filha, pela paciência e compreensão nos dias de estudo e incontáveis viagens ao Recife para a conclusão do trabalho. Espero ser sempre o seu melhor exemplo.

Ao Professor Natal, um exemplo de profissional. Obrigada por toda o carinho, paciência, orientação e paz transmitida nos momentos que precisei.

A todos os funcionários e residentes do setor de Medicina Fetal do IMIP, pela ajuda na coleta de dados e contato com os pacientes.

Ao meu namorado, pela cumplicidade, ajuda nas pesquisas, formatações e por oferecer momentos de lazer.

Agradecimento especial *in memoriam* de Julieta Lima, por toda ajuda e amizade durante os dois anos em que estive no IMIP, fazendo com que eu me sentisse acolhida e proporcionando leveza aos nossos dias de trabalho.

RESUMO

Introdução: a microcefalia congênita é caracterizada quando um recém-nascido ou feto apresenta o tamanho do crânio abaixo da normalidade. Desde 2015, durante o surto de infecção pelo vírus Zika, foram realizados vários estudos para comprovar a associação da microcefalia à infecção materna pelo vírus Zika. **Objetivo:** comparar os achados ultrassonográficos e crescimento dos fetos de gestantes com e sem microcefalia fetal com suspeita clínica de infecção pelo vírus Zika em uma maternidade de referência de Pernambuco. **Métodos:** foi realizado um estudo observacional longitudinal retrospectivo em uma coorte de gestantes, com suspeita clínica de infecção pelo vírus Zika com e sem microcefalia fetal, no período de outubro de 2015 a agosto de 2016. Foram excluídas aquelas com microcefalia fetal de causa diferente de infecção pelo vírus Zika. As variáveis estudadas foram as características morfológicas e a biometria fetal obtidas por meio da ultrassonografia. A relação entre cada medida biométrica fetal e a idade gestacional foi analisada utilizando-se modelos de regressão de efeitos mistos, via polinômios fracionais. Curvas das médias dos valores biométricos ultrassonográficos pela idade gestacional para avaliar o crescimento fetal foram construídas. **Resultado:** foram avaliados 47 fetos com microcefalia e 63 sem microcefalia, no qual as médias do diâmetro biparietal (DBP) e circunferência cefálica (CC), observaram-se aumento em ambos os grupos com o avançar da idade gestacional. Para os grupos de microcefalia fetal, as médias do DBP e da CC foram estatisticamente maiores nas 13^a e 14^a semanas de idade gestacional ($p < 0,05$) e menores a partir da 20^a semana de idade gestacional ($p < 0,05$), com aumento da diferença em função do aumento da idade gestacional em relação ao grupo sem microcefalia fetal. A taxa de variação da curva de crescimento do diâmetro occipitofrontal foi maior no grupo com microcefalia fetal até a 27^a semana de idade gestacional ($p < 0,001$), a partir de onde houve uma mudança e o grupo sem microcefalia

passou a apresentar uma taxa de variação de crescimento maior estatisticamente significativa até a 34ª semana de idade gestacional ($p < 0,05$). Em relação ao corno posterior do ventrículo lateral houve um aumento significativo da média de sua medida a partir da 21ª semana de idade gestacional nos fetos com microcefalia ($p < 0,001$). A cisterna magna (CM) apresentou-se com uma diferença significativa na média de sua medida a partir da 23ª até a 38ª semana de gravidez ($p < 0,05$), sendo maior nos fetos com microcefalia. Em relação a média do comprimento do fêmur (CF) não se observou diferença estatística da 13ª a 20ª semana de idade gestacional ($p > 0,05$). Enquanto, a média do diâmetro transverso do cerebelo foi menor no grupo com microcefalia da 26ª a 37ª semana de gestação ($p < 0,05$). Em relação à média da circunferência abdominal (CA) foi observado uma variação estatística a partir da 25ª semana de gestação ($p < 0,05$), na qual passou a ser menor nos fetos com microcefalia. Não houve uma diferença estatisticamente significativa da relação CF/CA entre os grupos até a 31ª semana de gestação, havendo uma média da relação CF/CA maior no grupo com microcefalia estatisticamente significativa a partir da 32ª semana de gestação ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa no índice de líquido amniótico (ILA) entre os grupos. Houve alterações neurológicas nos fetos acometidos, como dilatação da cisterna magna, aumento do corno posterior do ventrículo lateral e diminuição no tamanho do cerebelo. Os fetos com microcefalia apresentaram também maior chance de restrição de crescimento intrauterino e aumento no volume do líquido amniótico. **Conclusões:** a velocidade de crescimento da circunferência cefálica dos fetos continua a aumentar até o nascimento, mesmo após o diagnóstico de microcefalia, apresentando apenas uma diminuição na velocidade do crescimento. Tal velocidade é menor quanto mais a gestação se aproxima ao termo.

Palavras-chaves: Microcefalia, Vírus Zika, Gravidez, Arboviroses

ABSTRACT

Introduction: the definition of microcephaly is that a newborn or fetus have the skull size below the normal size. This is considered when the cephalic perimeter is below de usual patterns of the curves for the age and the sex. Since 2015, during the zika infection outbreak many studies were accomplished to prove the association of fetal microcephaly with the maternal infection by the Zika virus. **Objective:** Compare the ultrasound findings and growth of pregnant womens' fetus with and without fetal microcephaly infected by the Zika virus in a reference maternity here in Pernambuco. **Methods:** A study of retrospective cohort of pregnant women diagnosed with Zika virus with and without fetal microcephaly was made and admitted at the Sector of Fetal Medicine of the institute of integral medicine Prof. Fernando Figueira – IMIP, from October 2015 to August 2016. The women with fetal microcephaly caused by something other than the infection by the Zika virus were excluded. The variables studied were the characteristics of the ultrasounds and the fetal biometrics. The relation between each biometrical fetal measurement and the gestational age was analyzed utilizing a regression model of mixed effects by fractional polynomials. Curves of the average of biometric values of ultrasounds by the gestational age to evaluate the fetal growth that was built. **Result:** 47 fetuses with microcephaly and 63 without microcephaly were evaluated. Those which the measurement of the Biparietal diameter and cephalic circumference observed a growth in both groups as the gestational age went forward. However, for the fetal microcephaly groups, the measurements of biparietal diameter and cephalic circumference were higher in weeks 13 and 14 and lower by week 20, with a growth difference because of the gestational age. The cranial measurements were lowered on fetus with microcephaly when compared to fetus without microcephaly. The variation of the growth curve of the occipitofrontal diameter was bigger in the group with fetal microcephaly up to week 27,

from where there was a change and the group without microcephaly started to show a bigger growth variation statically significant up to week 34. In relation to the lateral ventricle there was a significant growth by week 21 on fetuses with microcephaly. The magna cistern showed a significant difference in the average from week 23 to week 38 of the pregnancy, being higher on fetuses with microcephaly. There was no difference in the length of the femur from week 13 to 20. Meanwhile, the average of the cerebellar transverse diameter was lower in the group with microcephaly from week 26 to 37 ($p < 0.05$). Regarding the average waist circumference (WC), a statistical variation was observed from the 25th week ($p < 0.05$), which became smaller in fetuses with microcephaly. There was no statistically significant difference in CF / AC ratio between groups until the 31st week of gestation, with a higher average of the CF / CA ratio in the group with statistically significant microcephaly ($p < 0.05$). There was no significant difference in amniotic fluid index (AFI). There were also neurological changes in the affected fetuses, such as dilation of the great cistern, enlargement of the posterior horn of the lateral ventricle and decrease in the size of the cerebellum. Microcephaly fetuses also had a higher chance of intrauterine growth restriction and increased amniotic fluid.

Conclusion: The fetal cranial biometry continues rising even after de microcephaly is diagnosed. However, the growth is slower than expected from the normal pattern.

Key words: Microcephaly, Zika Virus, Pregnancy, Arboviruses.

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia.....	1
1.2 O Zika Vírus no Brasil.....	3
1.3 Infecção pelo Vírus da ZIKA	4
1.4 Transmissão Vertical do Vírus da Zika	7
1.5 O Zika Vírus e a Microcefalia	8
II HIPÓTESES	15
III OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo geral	16
3.2 Objetivos específicos	16
IV MÉTODOS.....	17
4.1 Desenho do estudo	17
4.2 Local do estudo.....	17
4.3 Período da coleta do estudo	17
4.4 População do estudo	17
4.5 Amostra	18
4.5.1 Amostragem.....	18
4.5.2 Tamanho amostral	18
4.6 Procedimentos para captação dos participantes.....	19
4.7 Fluxograma de captação dos participantes	20
4.8 Acompanhamento dos sujeitos	20
4.9 Critérios e procedimentos para seleção dos participantes	21
4.10 Definição de termos e operacionalização das variáveis	21
4.11 Procedimentos, testes e exames	24

4.12 Coleta de dados.....	26
4.12.1 Instrumento da coleta de dados	26
4.13 Processamento e análise dos dados	26
4.13.1 Processamento de dados	26
4.13.2 Análise dos dados	27
4.14 Aspectos éticos	28
4.14.1 Conflito de interesses.....	28
V RESULTADOS.....	29
VI CONCLUSÃO.....	64
VII CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
VIII REFERÊNCIAS.....	66
APÊNDICE 1 - Lista de Checagem	
APÊNDICE 2 - Formulário da Pesquisa	
APÊNDICE 3 - Dispensa do Termo de Consentimento Livre e	
Esclarecido	
APÊNDICE 4 - Carta de Anuência da Instituição	
ANEXO I - Normas aos autores - Revista: <i>Obstetrics and Gynecology</i>	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa da distribuição do vírus Zika no mundo.....	3
Figura 2. Principais diferenças entre a clínica da infecção pelo vírus da Dengue, Zika e Chikungunya (MS, 2015) ⁸	5
Figura 3. Número de casos de microcefalia no estado de Pernambuco, 2015 – 2017 (SESAPE, 2017) ³⁹	10
Figura 4. Número de casos de microcefalia no estado de Pernambuco, 2018 – 2019 (SESAPE, 2019) ⁴⁰	10
Figura 5. Fluxograma de captação dos participantes.....	20
Figura 6. Crescimento biométrico em fetos com e sem microcefalia em gestantes com infecção pelo Zika vírus. A) Diâmetro biparietal (DPB). B) Circunferência cefálica (CC). C) Diâmetro occipitofrontal (DOF). D) Ventrículo lateral posterior (VLPOST). E) Cisterna magna (CM). F) Cerebelo. G) Comprimento do fêmur (CF). H) Circunferência abdominal (CA). I) Relação CF/CA. J) Índice de líquido amniótico (ILA).....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características maternas com e sem microcefalia fetal	51
Tabela 2. Médias estimadas e taxa de variação do diâmetro biparietal (DBP), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.	52
Tabela 3. Médias estimadas e taxa de variação da circunferência cefálica (CC), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia	53
Tabela 4. Médias estimadas e taxa de variação do diâmetro occipitofrontal (DOF), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.	54
Tabela 5. Médias estimadas e taxa de variação do ventrículo lateral posterior (VLPOST), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia	55
Tabela 6. Médias estimadas e taxa de variação da cisterna magna (CM), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.	56
Tabela 7. Médias estimadas e taxa de variação do cerebelo, em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.	57
Tabela 8. Médias estimadas e taxa de variação do comprimento do fêmur (CF), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.	58
Tabela 9. Médias estimadas e taxa de variação da circunferência abdominal (CA), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.	59
Tabela 10. Médias estimadas e taxa de variação da relação comprimento do fêmur/circunferência abdominal (RELCFCA), segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.....	60
Tabela 11. Médias estimadas e taxa de variação de índice de líquido amniótico, em centímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia....	61
Tabela 12. Estatísticas descritivas das variáveis ultrassonográficas.	62

Tabela 13. Continuação da tabela 12: Estatísticas descritivas das variáveis ultrassonográficas.....	63
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABHH	Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência cefálica
CDC	<i>Centers for Disease Control and prevention</i>
Cer	Cerebelo
CF	Comprimento do fêmur
CM	Cisterna magna
DBP	Diâmetro biparietal
DOF	Diâmetro occipito-frontal
DP	Desvio padrão
DTC	Diâmetro transverso do cerebelo
GBS	Síndrome de Guillain-Barré
HASC	Hipertensão arterial sistêmica crônica
IG	Idade gestacional
ILA	Índice de líquido amniótico
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Perímetro cefálico
PA	Pressão arterial

PCR	Proteína C Reativa
pct	Percentil
PE	Pernambuco
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PN	Parto normal
RT-PCR	Transcriptase reversa da reação em cadeia da polimerase
SES - PE	Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
USG	Ultrassonografia
VLPst	Corno posterior do ventrículo lateral
ZIKV	Vírus Zika

I INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do Zika vírus

O vírus Zika (ZIKV), pertencente à família *Flaviviridae* e do gênero *Flavivirus*, foi isolado pela primeira vez em 1947 a partir de um macaco Rhesus na Floresta de Zika, localizada em Uganda, continente africano, sendo também conhecido como um arbovírus, por ser transmitido por um artrópode da espécie *Aedes aegypti*.¹ Por causar uma sintomatologia leve, chegou a ser negligenciado por pesquisadores e autoridades de saúde, porém as evidências atuais determinaram sua associação com complicações graves, como a microcefalia e outras malformações fetais, além de eventos adversos na gravidez ³¹. Esse efeito teratogênico do ZIKV ficou conhecido como a Síndrome Congênita do Zika vírus ⁶³.

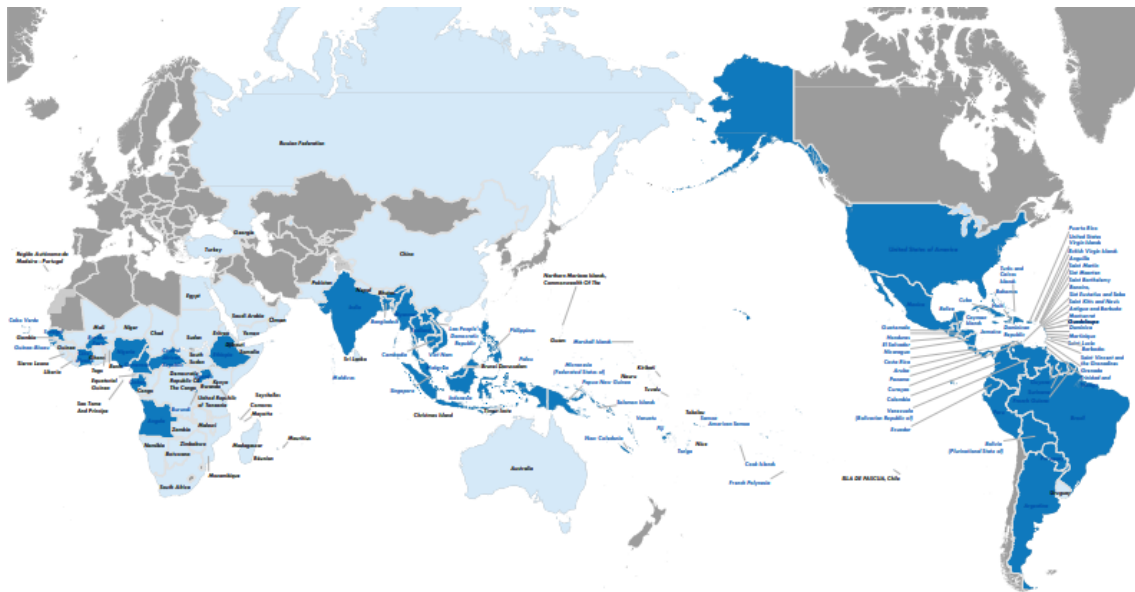
Desde 1960, casos em humanos de infecção por ZIKV foram esporadicamente relatados na Ásia e África², mas o primeiro grande surto documentado ocorreu em 2007, em Yap Island, Micronésia, no Pacífico Norte, onde foi relatado um surto caracterizado por erupção cutânea, conjuntivite e artralgia ³. Porém, o maior número de casos documentados ocorreu em 2013, na Polinésia Francesa, com aproximadamente 8.200 pessoas infectadas ⁴.

A distribuição geográfica do ZIKV expandiu globalmente, particularmente em 2015, nas Américas⁵. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), até julho de 2019, 87 países e territórios reportaram a transmissão do ZIKV pelo mosquito *Aedes aegypti* (Figura 1), com características particulares de cada região. Nas Américas, a incidência de infecção pelo ZIKV foi variável atingindo seu pico em 2016 e diminuindo substancialmente em 2017 e 2018, onde sua transmissão foi encontrada em todos os países do continente americano, exceto Chile, Uruguai e Canadá ⁶⁴.

As análises da sequência genética do ZIKV têm sido importantes para elucidar os padrões de disseminação global. Duas linhagens principais de ZIKV foram identificadas, a asiática e africana. A linhagem asiática foi identificada pela primeira vez na Ásia e posteriormente disseminada para as Ilhas do Pacífico e Américas, onde foi nomeada cepa americana. A linhagem asiática, que continua em circulação na Ásia, continuou classificada como cepa asiática ⁶⁵⁻⁶⁸. Estudo sugere que o surto de ZIKV de 2018 na Índia ocorreu devido à cepa asiática, com casos da Síndrome Congênita do Zika vírus, demonstrando o potencial epidêmico dessa cepa e fornecendo evidências que resultados adversos na gravidez não são exclusivos da cepa americana ⁶⁹.

O ZIKV circula na África há décadas, mas nenhum relato de caso ou estudo em humanos ainda investigou efeitos da linhagem africana nos resultados da gravidez. Estudos da linhagem africana *in vitro* e em modelos animais sugerem risco potencial de complicações na gravidez, causando perda fetal ao invés de defeitos congênitos ^{70,71}.

No período de 2014 a 2016 quando ocorreu a expansão mundial do ZIKV, houve um aumento da microcefalia congênita, a qual foi associada a essa infecção. A OMS relatou, até maio de 2016, que a microcefalia e outras malformações congênitas associadas à infecção pelo Zika vírus foram detectadas em sete países ou territórios, tais como Brasil, Eslovênia, Estados Unidos, México, Guatemala, Belize e Porto Rico, aumentando rapidamente em um ano para mais de 31 países e territórios ⁷².



- Países e territórios com transmissão atual ou anterior do Zika vírus.
- Países e territórios com vetor competente estabelecido, mas nenhum caso conhecido de infecção pelo Zika vírus.
- Países e territórios sem casos conhecidos de infecção pelo vírus da Zika e sem vetor competente estabelecido.
- Não aplicável

Figura 2. Mapa da distribuição do vírus Zika no mundo (Adaptado: CDC, 2019) ⁶⁴

1.2 O vírus Zika no Brasil

No Brasil, o aumento de casos de uma doença exantemática aguda foi observado em várias regiões desde o final do ano de 2014. Um estudo brasileiro foi realizado durante fevereiro a junho de 2015, com um total de 14.835 casos dessa doença exantemática aguda indeterminada em 12 distritos sanitários de Salvador, Bahia. A taxa de infecção global foi 5,5 casos/1.000 pessoas. O pico desses casos foi registrado uma semana após a identificação molecular por PCR do vírus Zika ⁵.

Nesse mesmo período, entre novembro de 2015 e maio de 2017, foram notificados ao Ministério da Saúde do Brasil 13.835 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento dos polos cefálicos fetais, sendo a microcefalia confirmada em 5.892 recém-nascidos ³⁷.

1.3 Infecção pelo Vírus Zika

A infecção pelo ZIKV normalmente causa uma doença semelhante a dengue e outras arboviroses, porém com sintomatologia mais leve. Aproximadamente 80% das pessoas infectadas não irão apresentar sintomatologia. O quadro clínico é autolimitado, caracterizado por cefaleia, febre baixa, dores leves nas articulações, exantema e vermelhidão ocular. Os sintomas desaparecem de maneira espontânea em três a cinco dias, exceto a dor articular, que pode persistir por um mês. Podem-se citar ainda, como sintomas menos frequentes, tosse, dor na garganta, edema e vômitos ⁷.

A principal diferença na sintomatologia do paciente infectado pelo ZIKV daquele acometido pela febre Chikungunya são as dores intensas nas articulações de pés, mãos e joelhos, além da febre alta de início rápido, com duração máxima de três dias que ocorrem na Chikungunya ⁷. Enquanto na dengue, os sintomas predominantes são a febre alta, que pode durar sete dias e a dor muscular, frequente na maioria dos casos (Figura 2) ⁸.

Sinais/Sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre (duração)	Acima de 38°C (4 a 7 dias)	Sem febre ou subfebril 38°C (1-2 dias subfebril)	Febre alta > 38°C (2-3 dias)
Manchas na pele (Frequência)	A partir do 4º dia (30-50% dos casos)	Surge no 1º ou 2º dia (90-100% dos casos)	Surge 2-5 dia (50% dos casos)
Dor nos músculos (Frequência)	+++ /+++	++ /+++	+ /+++
Dor na articulação (frequência)	+ /+++	++ /+++	+++ /+++
Intensidade da dor articular	Leve	Leve/Moderada	Moderada/Intensa
Edema da articulação	Raro	Frequente e leve intensidade	Frequente e de moderada a intenso
Conjuntivite	Raro	50-90% dos casos	30%
Dor de cabeça (Frequência e intensidade)	+++	++	++
Coceira	Leve	Moderada/Intensa	Leve
Hipertrofia ganglionar (frequência)	Leve	Intensa	Moderada
Discrasia hemorrágica (frequência)	Moderada	Ausente	Leve
Acometimento Neurológico	Raro	Mais frequente que Dengue e Chikungunya	Raro (predominante em Neonatos)

Figura 3. Principais diferenças entre a clínica da infecção pelo vírus da Dengue, Zika e Chikungunya (MS, 2015) ⁸.

A suspeita diagnóstica pode ser aventada pela sintomatologia causada pelo vírus, sendo o diagnóstico provável em situações de epidemias. A Organização Mundial da Saúde definiu caso suspeito quando uma pessoa que se apresente com rash cutâneo e/ou febre tem menos um dos seguintes sinais ou sintomas: artralgia; artrite; ou conjuntivite (não purulenta). O caso provável foi definido quando o caso suspeito tem sorologia IgM positiva para o ZIKV em uma situação epidemiológica. O caso confirmado apresenta uma confirmação laboratorial de infecção recente pelo ZIKV ⁷³.

O diagnóstico laboratorial específico para ZIKV é obtido através da detecção de RNA viral, através da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), realizada em laboratórios de referência do Sistema Único de Saúde (SUS) ou por

pesquisa de anticorpos IgG e IgM, os quais podem ser encontrados em torno de sete dias após o início dos sintomas ⁹.

O período de viremia ainda não está completamente estabelecido. Porém, acredita-se que seja curto, possibilitando a detecção direta do vírus em 4 a 7 dias após o aparecimento dos sintomas, sendo recomendado como ideal para isolamento viral, o período entre o 4º e o 5º dia de doença ⁷.

Apesar do desfecho benigno, algumas complicações graves, em sua maioria no sistema nervoso central, são descritas na literatura, como meningoencefalite ¹⁰, meningite ⁵ e Síndrome de Guillain-Barré (GBS) ¹². Na Colômbia, dos 2.603 casos de infecção por Zika vírus confirmados laboratorialmente, 401 pacientes desenvolveram alguma síndrome neurológica. Desse total, 270 eram Guillain-Barré ¹³. Outro estudo evidenciou o aumento da incidência da GBS em sete países, durante as semanas em que ocorreram a epidemia da infecção pelo vírus Zika quando comparada com a incidência anterior. Os países foram Honduras, Brasil, Colômbia, República Dominicana, El Salvador, Suriname e Venezuela ¹⁴.

Em gestantes, a infecção pelo ZIKV pode causar efeitos adversos para o feto, incluindo aumento do risco de nascimento prematuro, natimorto e malformações congênitas.

1.4 Transmissão do vírus Zika

O vírus é transmitido por mosquitos, especialmente as espécies *Aedes*, para toda a população². A transmissão inter-humana direta, por relação sexual⁷⁴, vertical, perinatal³¹ e pelo sangue foram descritas⁷⁵. Outras formas de transmissão foram aventadas pelo fato de ter sido encontrado o vírus presente em várias secreções humana, como leite materno⁷⁶ e saliva⁷⁷. Entretanto, a transmissão por esses meios é pouco provável, não existindo evidência científica sobre essa transmissibilidade⁷⁸.

A transmissão pelo leite materno tem sido relatada em outras arboviroses, como o vírus da dengue e o vírus do Nilo Ocidental e existe a suspeita do vírus da febre amarela^{22,23}. Para o ZIKV, estudo encontrou a presença do vírus no leite materno de gestante infectada²⁴ assim como na saliva²⁵, mas não constatou a transmissão direta por essas vias. Apesar da presença do ZIKV em amostras do leite materno, não houve replicação viral na cultura celular. Dessa maneira, o aleitamento está liberado pois, de acordo com as evidências científicas disponíveis, os benefícios da amamentação superam os riscos de transmissão viral através do aleitamento materno²⁶.

Foram relatados casos de transmissão do ZIKV por transfusão de plaquetas documentados no Brasil. Dessa forma, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sugere que seja realizado teste para o Zika vírus em doações de sangue para que as amostras positivas possam ser removidas do suprimento²⁷. A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) recomenda que candidatos à doação com infecção recente e confirmada pelo Zika vírus devem ser recusados por um período de 30 dias após a resolução dos sintomas, assim como os parceiros sexuais de homem com infecção suspeita ou confirmada pelo vírus Zika nos últimos 3 meses devem ser recusados por um período mínimo de 30 dias após o último contato sexual²⁸.

Um importante meio de transmissão é a materno-fetal, por ocasionar graves consequências ao feto, a qual têm sido relatadas, nomeadamente para algumas

arboviroses, como Chikungunya, causando febre hemorrágica e encefalopatia, e dengue levando ao parto prematuro, morte fetal, baixo peso ao nascer, anomalias fetais, prematuridade e sofrimento fetal agudo ^{29,30}.

A transmissão materno-fetal do ZIKV foi confirmada causando a síndrome congênita do vírus Zika ³¹. Os fetos e recém-nascidos infectados pelo ZIKV durante a gravidez costumam apresentar um padrão de defeitos congênitos, que são: microcefalia grave, onde o crânio está parcialmente afundado; tecido cerebral reduzido, com padrão específico de danos ao cérebro; danos à parte posterior do olho; articulação com limitação de amplitude de movimento, como pé torto; e excesso de tônus muscular, limitando os movimentos corporais após o nascimento, como artrogripose ³².

1.5 O Zika Vírus e a Microcefalia

A microcefalia é uma malformação congênita na qual o cérebro não se desenvolve de maneira adequada, ficando com o tamanho do crânio abaixo da média da normalidade para a média da idade gestacional ⁴⁶. Essa malformação pode ser efeito de uma série de fatores de diferentes origens, como substâncias químicas e infecciosas, além de bactérias, vírus e radiação, tendo uma etiologia complexa e multifatorial ⁵⁰. Portanto, ela não é considerada uma doença, mas sim um déficit no desenvolvimento e crescimento do cérebro ⁶⁰.

1.5.1 Histórico da Microcefalia no Brasil

No Brasil, particularmente na região Nordeste, uma nova etiologia para a microcefalia foi atribuída a infecção do ZIKV durante a gestação. Pesquisadores observaram um aumento da taxa de microcefalia congênita acima do número de casos notificados nos últimos anos em Pernambuco e no Brasil, mesma época do surto de

infecção por ZIKV na população brasileira³³. No período entre os anos de 2012 e 2014, foram registrados 781 casos de microcefalia no Brasil, enquanto no ano de 2015 esse número aumentou para 2.401, concomitantemente com os primeiros casos da infecção pelo ZIKV registrados no país ³⁴. Nesse período, o ZIKV foi identificado no Brasil como o agente etiológico de uma doença exantemática aguda indeterminada ³⁵, surgindo a hipótese associativa, e em abril de 2016, o Ministério da Saúde reconheceu a circulação deste vírus no Brasil ³⁶.

Pernambuco foi um dos estados brasileiros que apresentou maior número de casos no Brasil. Foi observada uma mudança brusca no padrão de casos de microcefalia a partir de agosto de 2015, com pico em novembro, que chegou a aproximadamente 20 vezes o número usual de casos e apresentando curva decrescente após esse período e não voltou a crescer até os dias atuais (Figura 3 e 4) ^{39,40}. Essa mudança no padrão do número de casos foi observada no perfil das pacientes ambulatoriais dos pesquisadores deste estudo, visto que foi esse aumento abrupto no número de casos de microcefalia que despertou o maior interesse em realizar esta pesquisa.

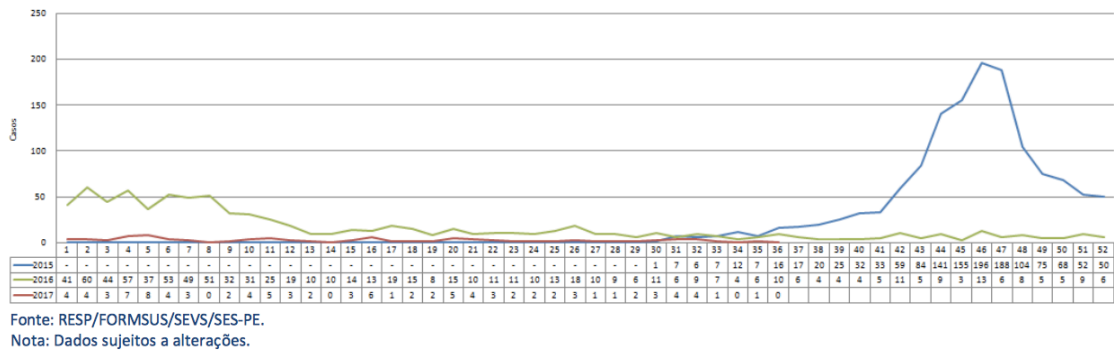


Figura 4. Número de casos de microcefalia no estado de Pernambuco, 2015 – 2017 (SES-PE, 2017) ³⁹.

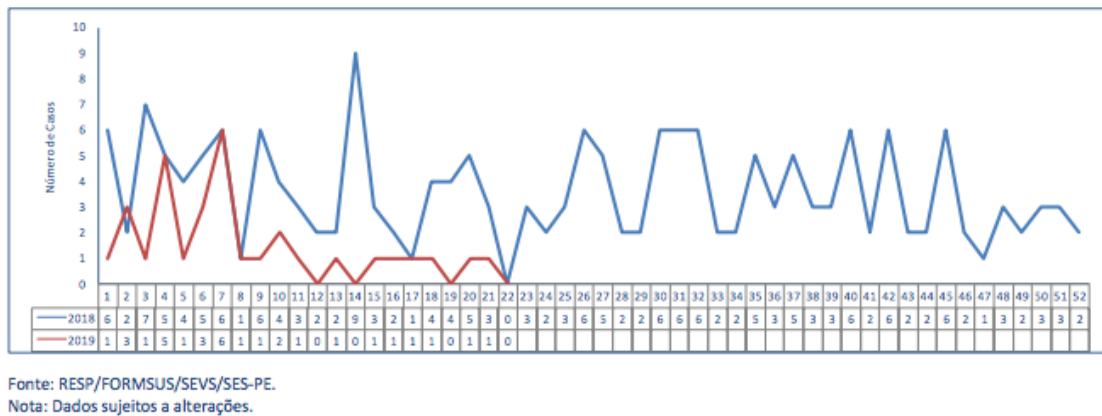


Figura 5. Número de casos de microcefalia no estado de Pernambuco, 2018 – 2019 (SES-PE, 2019) ⁴⁰.

Partindo dessa hipótese associativa do ZIKV ser o agente etiológico da microcefalia fetal, pesquisadores brasileiros da região nordeste, em Campina Grande, Paraíba, coletaram líquido amniótico de duas gestantes com fetos apresentando microcefalia. Embora ambas apresentassem resultados de sangue negativos para o ZIKV, a amniocentese e subsequente PCR no líquido amniótico foram positivas para ZIKV em ambas pacientes. Esses casos representaram os primeiros diagnósticos de transmissão intrauterina. No caso um, o feto apresentou microcefalia e alterações intracranianas. No caso dois, o feto apresentou, além da microcefalia e alterações intracranianas, circunferência abdominal menor do que o percentil 3 para a idade gestacional, catarata em ambos olhos, calcificações intra-oculares e assimetria entre os olhos ³¹.

Estudo realizado em quatro babuínos Anubis infectados com ZIKV isolado durante o meio da gestação evidenciou transmissão vertical em todos, com óbito fetal em um caso e danos significativos no sistema nervoso central dos outros três ⁴².

Um estudo de caso-controle realizado na cidade do Recife sugere forte associação entre microcefalia e infecção laboratorialmente confirmada pelo ZIKV: resultados positivos para RT-PCR ou IgM específico em todos os recém-nascidos com microcefalia e negativo em todos os controles ⁴³. Outro estudo também confirmou a relação causal entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia fetal através do isolamento do ZIKV do tecido cerebral e da detecção do vírus no líquido cefalorraquidiano, tecido cerebral e fragmentos viscerais de um recém-nascido que morreu logo após o nascimento⁴⁴.

Em abril de 2016, após uma rigorosa revisão das evidências existentes, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças Transmissíveis confirmou a relação entre o Zika e a ocorrência de microcefalia em bebês cujas mães foram infectadas pelo vírus durante a gravidez ⁴⁵.

1.5.2 Diagnóstico da Microcefalia

A microcefalia é identificada quando um recém-nascido ou feto apresenta o tamanho do crânio abaixo da média da normalidade para a idade gestacional. Assim, é considerada quando o perímetro cefálico (PC) se encontra abaixo do padrão das curvas apropriadas para idade e sexo ⁴⁶.

Esses parâmetros de normalidade são determinados usando tabelas de referência. Para os recém-nascidos prematuros (abaixo da 37ª semana), recomenda-se a curva de Fenton ^{47,48}, que considera microcefalia quando menor que o 3º percentil. Enquanto para os recém-nascidos de termo, a curva da OMS é a mais utilizada ⁴⁹.

O diagnóstico pré-natal geralmente leva a um sobrediagnóstico, ou seja, superestimado. Ressalta-se que até o momento não existe uma curva ideal. Estudo que incluiu três diferentes curvas da CC, a *Intergrowth*, *Israeli reference* e Chervenak, observou que o valor preditivo positivo foi estatisticamente baixo, porém semelhante: 61,5%, 66,7% e 57,1%, respectivamente⁴⁶. Atualmente, o diagnóstico intraútero é definido quando a circunferência cefálica (CC) se encontra menor que três desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional, utilizando a curva de Chervenak ⁵³. Essas definições, pré e pós-natal, são recomendadas pela Organização Mundial da Saúde e as sugeridas pelo Ministério da Saúde do Brasil e pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco ^{49,50}.

Observa-se que os gráficos de crescimento comumente utilizados para o diagnóstico pré-natal de microcefalia são considerados de baixa precisão, sendo o diagnóstico confirmado no período pós-natal. A imprecisão está essencialmente relacionada com a metodologia inconsistente de medição e ausência de estudos bem elaborados visando a otimização de estratégias para predizer o diagnóstico pré-natal da anomalia ⁴⁶.

1.6 Importância da Microcefalia

A microcefalia é frequentemente associada à deficiência intelectual e alterações neurológicas. Aproximadamente 90% das microcefalias estão associadas com retardo mental, exceto nas constitucionais de origem familiar, que podem ter o desenvolvimento cognitivo normal ⁴⁶. A causa dessa deficiência intelectual é provável que esteja relacionada ao tamanho do crânio e encéfalo ⁵¹, porém não se encontrou na literatura estudo sobre o crescimento do crânio e do feto com microcefalia.

Um estudo piloto com 30 mulheres que apresentaram ultrassonografia prévia com alterações cerebrais fetal e suspeita de infecção por ZIKV, realizado pelo nosso grupo de pesquisadores, observou que a principal alteração nesses fetos era a microcefalia (29 fetos), seguida de ventriculomegalia, calcificações intracranianas, irregularidade na calota craniana, aumento de cisterna magna, agenesia total ou parcial de vermis cerebelar e um caso de macrocrania. Um dos fetos apresentou alteração nos membros e quatro apresentaram alterações no líquido amniótico. O ponto mais importante deste estudo é que a circunferência cefálica continua aumentando mesmo após o diagnóstico de microcefalia, porém o crescimento é mais lento do que o esperado e fora do padrão de normalidade ⁵².

Destaca-se que o único estudo encontrado na literatura pesquisada, sobre o crescimento de fetos com microcefalia foi o realizado pelo nosso grupo de pesquisadores⁵². Então, optou-se por comparar o crescimento biométrico do feto, não apenas o pólo cefálico, e comparar a um grupo de gestantes com suspeita de infecção por ZIKV, para tentar determinar o momento do desenvolvimento fetal que há parada ou diminuição da velocidade de crescimento da circunferência cefálica e do corpo fetal e o motivo que leva alguns fetos de gestantes infectadas pelo ZIKV a desenvolverem microcefalia, enquanto outros mantêm o padrão normal de crescimento cefálico. Dessa forma, objetivou-se realizar esse estudo para comparar em gestantes infectadas pelo ZIKV os achados ultrassonográficos e crescimento dos fetos de gestantes com e sem microcefalia com suspeita de infecção pelo ZIKV.

II HIPÓTESES

Fetos com microcefalia associada ou não a outras alterações morfológicas cranianas ou intracranianas atribuídas ao ZIKV apresentam lentificação no crescimento ao longo da gestação.

III OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Comparar os achados ultrassonográficos, morfológicos e crescimento dos fetos com e sem microcefalia de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV.

3.2 Objetivos específicos

Em fetos de gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika com e sem diagnóstico intraútero de microcefalia, ao longo da gravidez:

1. Comparar as características maternas: idade, idade gestacional da sintomatologia, número de gestações anteriores e atual, paridade, escolaridade, procedência, cor da pele, frequência de sinais de infecção durante a gestação e feto pequeno para idade gestacional.
2. Comparar o crescimento dos fetos: diâmetro biparietal (DBP), diâmetro occipitofrontal (DOF), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA), e comprimento do fêmur (CF), diâmetro transverso do cerebelo (Cer), corno posterior do ventrículo lateral (VLPost), cisterna Magna (CM), relação CF/CA, volume de líquido amniótico pelo índice de líquido amniótico (ILA).

IV MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo clínico longitudinal retrospectivo, conduzido em uma coorte de gestantes com suspeita de diagnóstico de infecção pelo ZIKV, com e sem microcefalia fetal.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no setor de Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), localizado na região Nordeste, estado de Pernambuco, na cidade do Recife. Esse setor foi fundado no ano de 2002 e é responsável pelos exames ultrassonográficos das gestantes internadas nas enfermarias de gestação de alto risco do IMIP e pelas ultrassonografias das pacientes acompanhadas no ambulatório de pré-natal de Medicina Fetal desta instituição. São realizados, em média, 1.200 exames mensais, sendo todas as gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV, na época da epidemia, acompanhadas nesse setor, com seus exames realizados pelo mesmo profissional em todos os momentos.

4.3 Período da coleta do estudo

O estudo foi realizado durante o período de março de 2017 a julho de 2019 com dados das gestantes e fetos acompanhados de outubro de 2015 a agosto de 2016, que foram acompanhadas até o nascimento.

4.4 População do estudo

Fetos de gestantes atendidas na época da epidemia pelo ZIKV e referenciadas ao setor de Medicina Fetal do IMIP com quadro clínico suspeito de infecção pelo ZIKV com

ou sem diagnóstico intraútero de microcefalia, residentes em Pernambuco, região metropolitana e interior do estado.

4.5 Amostra

4.5.1 Amostragem

Amostragem de conveniência, consecutiva, das gestantes com quadro clínico suspeito de infecção pelo ZIKV com ou sem diagnóstico de microcefalia fetal submetidas a ultrassonografia pré-natal no setor de Medicina Fetal do IMIP.

4.5.2 Tamanho amostral

Foram incluídas todas as gestantes avaliadas no setor com quadro clínico de infecção pelo vírus Zika com ou sem diagnóstico de microcefalia fetal. No período de outubro de 2015 a agosto de 2016 foram acompanhadas aproximadamente 112 gestantes, divididas em gestantes com (n=49) e sem (n=63) microcefalia fetal.

Este estudo não teve cálculo prévio de tamanho amostral tendo em vista que o interesse era recrutar todos os casos de microcefalia atendidos no IMIP, no período de outubro de 2015 a agosto de 2016. Calculou-se o poder do estudo para os testes de comparação de médias entre os grupos (com e sem microcefalia) de acordo com idade gestacional, considerando a circunferência cefálica, por ser esta a característica que determina o diagnóstico de microcefalia. O poder observado (“*post hoc power*”) foi considerado alto (> 80%) para cada idade gestacional igual ou maior a 24^a semana, indicando a adequação dos tamanhos amostrais em cada comparação.

Para as idades gestacionais entre a 13^a e 23^a semanas, o poder observado foi baixo ou não pode ser calculado devido a insuficiência do tamanho amostral. Portanto, para essa faixa de idade gestacional, considerou-se que um *effect size* de 0,5 (efeito médio) resumiria as diferenças entre os dois grupos, tendo em vista que, nessa faixa da idade

gestacional, não seriam esperadas diferenças entre as médias de CC dos dois grupos. Nessas circunstâncias, para essas idades gestacionais, foi verificado mediante cálculo amostral, usando o G*Power 3.1.9.4, que uma amostra de 100 pacientes sem microcefalia e 35 com microcefalia proporcionaria um poder 80% para detectar um *effect size* de 0,5, assumindo um nível de significância de 0,05. Admitiu-se três participantes sem microcefalia para cada participante com microcefalia, em cada idade gestacional.

4.6 Procedimentos para captação dos participantes

Devido a epidemia pelo vírus Zika na época de outubro de 2015 a agosto de 2016 foi desenvolvido um protocolo de acompanhamento específico do setor de Medicina Fetal do IMIP, a ser descrito posteriormente. Com a finalidade de captar as pacientes e fornecer facilidade de marcação aos exames para as gestantes, foi realizada divulgação desse protocolo aos médicos do IMIP, de que estaria sendo realizada ultrassonografia morfológica das gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika e/ou com microcefalia fetal, além do acompanhamento pré-natal, por meio de cartazes e aviso por escrito, nos setores da maternidade. Também foram acompanhadas gestantes procedentes de outras unidades de saúde encaminhadas para o IMIP para realização de exames ultrassonográficos.

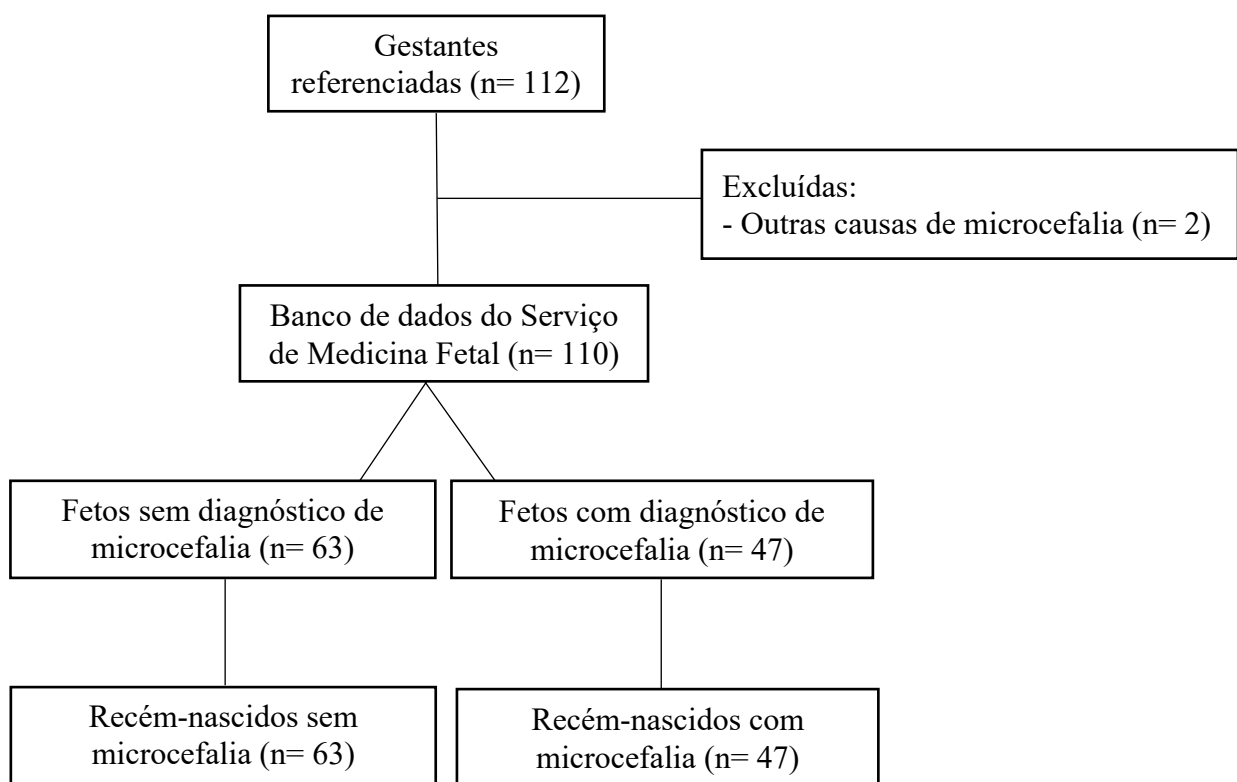
Todas as pacientes encaminhadas realizaram os exames ultrassonográficos e foram acompanhadas até o nascimento. Aquelas com suspeita de infecção por vírus Zika e/ou com microcefalia fetal foram acompanhadas no serviço, onde foram listadas em um banco de dados.

Para realização desse estudo retrospectivo foi aplicada a lista de checagem as gestantes listadas no banco de dados (Apêndice 1) e seus dados foram coletados em formulário específico (Apêndice 2).

Foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido ao comitê de ética de pesquisa do IMIP, pois os dados foram retirados dos prontuários médicos e registros do setor de Medicina Fetal.

4.7 Fluxograma de captação dos participantes

Assim, foi construído um fluxograma de captação das participantes, para demonstrar o número de gestantes encaminhadas e incluídas nesse estudo.



4.8 Acompanhamento dos sujeitos

As gestantes eram encaminhadas ao setor de medicina fetal segundo o protocolo instituído pelo Setor de Medicina Fetal, ao apresentar o diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia fetal ou apenas com o diagnóstico clínico suspeito materno de infecção pelo ZIKV.

Ambos os grupos de gestantes apresentaram suspeita de diagnóstico clínico de infecção por ZIKV durante a gestação. Neste momento, foram realizadas uma ultrassonografia morfológica e entrevista para o preenchimento do prontuário médico do setor. A cada quinze dias, foi realizada uma ultrassonografia morfológica por um único médico especialistas em medicina fetal até o final da gestação.

Para realização desse estudo retrospectivo todo esse acompanhamento foi retirado dos prontuários médicos e registros do setor de Medicina Fetal e seus dados foram coletados em formulário específico.

4.9 Critérios e procedimentos para seleção dos participantes

4.9.1 Critério de Inclusão

- Fetos de gestantes com quadro clínico suspeito de infecção pelo vírus Zika durante a gestação.
- Fetos de gestantes com diagnóstico de microcefalia congênita.

4.9.2 Critérios de Exclusão

- Causas de microcefalia diferente de infecção pelo ZIKV.

4.10 Definição de termos e operacionalização das variáveis

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO
	TERMO	
Suspeita de infecção pelo Zika vírus	Presença de <i>rash</i> cutâneo e/ou febre associado a, pelo menos, um dos seguintes sinais ou sintomas: artralgia; artrite; ou conjuntivite (não purulenta) durante a gestação ⁷³ .	

VARIÁVEIS DE INTERESSE

Características ultrassonográficas

Diâmetro Biparietal (DBP)	Mensurado em milímetros pela ultrassonografia, segundo a técnica usual Numérica e contínua ^{54,55} .
Diâmetro Occipitofrontal (DOF)	Mensurado em milímetros pela ultrassonografia, segundo a técnica usual Numérica e contínua descrita posteriormente ^{54,55} .
Circunferência cefálica (CC)	Mensurado em milímetros pela ultrassonografia, segundo a técnica usual Numérica e contínua descrita posteriormente ^{54,55} .
Circunferência abdominal (CA)	Mensurado em milímetros pela ultrassonografia, segundo a técnica usual Numérica e contínua descrita posteriormente ^{54,55} .
Comprimento do fêmur (CF)	Mensurado em milímetros pela ultrassonografia, segundo a técnica usual Numérica e contínua descrita posteriormente ^{54,55} .
Diâmetro Transverso do Cerebelo (Cer)	Mensurado em milímetros pela ultrassonografia, segundo a técnica usual Numérica e contínua descrita posteriormente ^{54,55} .
Corno posterior do ventrículo lateral (VLPost)	Mensurado em milímetros pela ultrassonografia, segundo a técnica usual Numérica e contínua descrita posteriormente ^{54,55} .
Cisterna Magna (CM)	Mensurado em milímetros pela ultrassonografia, segundo a técnica usual Numérica e contínua descrita posteriormente ^{54,55} .
Relação CF/CA	Calculada pela divisão entre o CF e o CA. Numérica e contínua
Volume de líquido amniótico pelo índice	Mensurado em cm, definido como o somatório dos maiores bolsões de líquido amniótico dos quatro quadrantes do abdome materno, podendo ser

de líquido amniótico (ILA)	posteriormente categorizada em normal (ILA entre 8,0 e 17,9 cm) diminuído (ILA entre 7,9 e 5,0 cm), oligoâmnio moderado (ILA entre 4,9 e 3,0 cm), oligoâmnio grave (ILA menor que 3,0 cm), aumentado (ILA entre 18 e 24 cm) e polidrâmnio (ILA maior que 24 cm) ^{56,57} .	
----------------------------	--	--

Microcefalia fetal	Feto com circunferência cefálica (CC) menor que três desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional. ⁵³	Dicotômica do tipo sim/não
--------------------	---	----------------------------

Ventriculomegalia	Corno posterior do ventrículo lateral maior que 10 cm de espessura ⁵⁹ .	Dicotômica do tipo sim/não
-------------------	--	----------------------------

Feto pequeno para idade gestacional	Peso fetal estimado menor que o 10º percentil para a idade gestacional, independente de alterações dopplervelocimétricas, segundo a curva de Hadlock ⁵⁸ .	Dicotômica do tipo sim/não
-------------------------------------	--	----------------------------

CO-VARIÁVEIS

Clínicas

Idade gestacional de entrada no estudo (semanas)	Definida como sendo a melhor idade gestacional pela a data da última menstruação ou ultrassonografia precoce de entrada no estudo.	Numérica e discreta
--	--	---------------------

Número de gestações	Número de gestações, incluindo a atual, independente do desfecho gestacional (aborto, parto, número de fetos, prenhez ectópica ou óbito fetal).	Numérica e discreta
---------------------	---	---------------------

Número de partos anteriores	Número de partos anteriores com fetos acima de 500 gramas.	Numérica e discreta
-----------------------------	--	---------------------

Sinais de infecção durante a gestação	<i>Rash</i> cutâneo e/ou febre associado a, pelo menos, um dos seguintes sinais ou sintomas: artralgia; artrite; ou conjuntivite (não purulenta) ⁷² .	Dicotômica do tipo sim/não
---------------------------------------	--	----------------------------

Idade gestacional da infecção	Em semanas, definida como sendo a idade gestacional na qual a paciente apresentou sintomas de infecção, sendo eles <i>rash</i> cutâneo e/ou febre associado a, pelo menos, um dos seguintes sinais ou sintomas: artralgia; artrite; ou conjuntivite (não purulenta) ⁷² .	Dicotômica do tipo sim/não
-------------------------------	---	----------------------------

Sócio-demográficas

Idade materna	Calculada com base na data de nascimento anotada no prontuário, em anos completos.	Numérica e discreta
Escolaridade	Conforme informado pela paciente, anotado em prontuário e categorizada em analfabeta, ensino médio, ensino fundamental, ensino superior.	Categórica e policotômica
Procedência	Conforme informado pela paciente e anotado em prontuário, relativo à cidade onde reside, definido como Recife, Região metropolitana (Jaboatão dos Guararapes, Olinda, Paulista, Moreno, Igarassu, Abreu e Lima, Camaragibe, Cabo de Santo Agostinho, São Lourenço da Mata, Araçoiaba, Ilha de Itamaracá, Ipojuca e Itapissuma), interior e outros estados.	Categórica e policotômica
Cor da pele	Segundo declarada pela paciente e anotado em prontuário em negra, branca, parda, amarela e indígena.	Categórica e policotômica

4.11 Procedimentos, testes e exames

- **Ultrassonografia pré-natal:** conforme a rotina e o protocolo do setor instituído para essas pacientes, o exame tinha duração aproximada de 20 a 30 minutos,

estando a gestante em decúbito dorsal, posição confortável e bexiga esvaziada. Foi utilizado um transdutor convexo de 3 a 6 MHz acoplado ao aparelho ultrassonográfico, da marca Samsung/Medison e modelo Accuvix V20 (Seul, Korea), sobre o abdome materno. O exame foi realizado seguindo as etapas ^{54,55}:

- Avaliação geral da estática fetal (determinar a situação e apresentação);
- Avaliação dos anexos [cordão umbilical (anomalias e presença de três vasos), líquido amniótico e placenta (localização, grau placentário e comprimento da placenta, em cm, ao nível da inserção do cordão)]. A avaliação do líquido amniótico foi realizada pelo ILA (Valor normal: 5 a 24 cm) ou o maior bolsão vertical (Valor normal: 2 a 8 cm).
 - Índice de líquido amniótico: foi dividido o abdome materno em quatro quadrantes, por meio de duas linhas imaginárias perpendiculares que se cruzam ao nível da cicatriz umbilical, sendo uma delas posicionada na *linha nigra*. Efetuou-se a mensuração do diâmetro vertical do maior bolsão de líquido amniótico em cada quadrante em centímetros medido e a soma dos valores dos quatro bolsões determinou o índice ¹⁹.
 - Maior bolsão: mensurou-se o maior bolsão vertical de líquido amniótico em toda a cavidade amniótica, em centímetros;
- Mensuração da biometria fetal (diâmetro biparietal, circunferência cefálica, diâmetro occipito-frontal, circunferência abdominal e comprimento do fêmur);
- Avaliação sistematizada da morfologia fetal que incluiu as seguintes regiões do sistema nervoso central.

- Hemisférios cerebrais: tálamos, linha média, *cavum* do septo pelúcido, corno posterior do ventrículo lateral (valor normal < 10 mm), 3º ventrículo, 4º ventrículo, diâmetro transverso do cerebelo, vérmix cerebelar e cisterna magna (valor normal < 10 mm);
- Crânio: contorno craniano;
- Face: diâmetro orbital interno e externo, nariz, integridade do lábio e mento;
- Coluna: realizou no mínimo dois cortes dentre o transverso, sagital e coronal;
- Membros: avaliou a presença das partes dos membros (braço, antebraço e mãos – coxa, perna e pés);
- Tórax: avaliou pulmão e coração (cortes de quatro câmaras e vasos da base);
- Abdome: fígado, estômago, alças intestinais, rins, bexiga e ureter.

4.12 Coleta de dados

4.12.1 Instrumento da coleta de dados

Os dados foram coletados dos prontuários médicos e registros do setor de Medicina Fetal utilizando um formulário padrão pré-codificado para a entrada de dados em computador (Apêndice 2).

4.13 Processamento e análise dos dados

4.13.1 Processamento de dados

Os dados foram digitados em banco de dados específico criado no programa Epi Info versão 7.0. Foi realizada dupla digitação em épocas e por pessoas diferentes, visando minimizar erros de digitação. Depois de completada a digitação dos bancos de dados, estes foram comparados e corrigidas eventuais inconsistências. O banco de dados corrigido foi submetido a testes de consistência e limpeza, gerando listagens e realizando correção a partir da consulta aos formulários e, quando necessário, aos prontuários. Somente depois desta etapa, o banco de dados definitivo foi analisado.

4.13.2 Análise dos dados

A análise de dados foi realizada utilizando o programa de domínio público Epi Info versão 7.0 (Atlanta, GA) e os *softwares* R (R Core Team, 2016, Vienna, Austria) e Stata 12.1 SE (StataCorp, 4905 Lakeway Drive, Texas, USA).

Para as estimativas descritivas, 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 entre os grupos, com e sem microcefalia fetal, foi utilizado o teste qui-quadrado de associação, para as variáveis categóricas, e o teste de t de Student, para as variáveis numéricas.

A relação entre a taxa de variação da biometria fetal de interesse e a idade gestacional, foi analisada utilizando-se modelos de regressão de efeitos mistos, via polinômios fracionais (polinômios com potências inteiras ou fracionárias). Esses modelos de regressão de efeitos mistos são adequados para a análise de dados longitudinais, com diferentes estruturas de dependência temporal entre as observações.

Posteriormente, foram ajustados os modelos polinomiais fracionários de efeitos mistos por meio do método da máxima verossimilhança ⁷⁹. A seleção do modelo mais adequado foi realizada através do critério de informação de Akaike.

Ainda foi utilizado o teste de Wald para testar a hipótese nula de que a taxa de variação instantânea das medidas biométricas fetais de cada idade gestacional era igual a zero.

Por fim, foram construídas curvas das médias dos valores biométricos ultrassonográficos, em função da idade gestacional, para avaliar o crescimento fetal.

Em todas as etapas da análise foi adotado o nível de significância de 5% para os testes de hipóteses.

4.14 Aspectos éticos

Nesta pesquisa, foram seguidos os termos preconizados pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos, sendo iniciada apenas depois da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP registrado no CAAE 83463318.9.0000.5201, sob parecer 2.543.612 de 14/03/2018.

Foi solicitada dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por dificuldade de encontrar os pacientes, em se tratando de um estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários. Nesse estudo houve risco mínimo de identificação dos dados, porém os pesquisadores se comprometeram a total sigilo com os dados utilizados. Todos os pesquisadores envolvidos no estudo declararam não haver conflitos de interesses. Os autores se comprometeram a publicar os dados independentemente dos resultados encontrados.

V RESULTADOS

Os resultados do estudo foram apresentados no tipo artigo científico, o qual foi submetido à revista *Obstetrics and Gynecology*, cujo fator de impacto 4,982, Qualis A1 com normas editoriais em anexo (Anexo 1).

ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS E CRESCIMENTO DOS FETOS DE GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS ZIKA COM E SEM MICROCEFALIA FETAL

Emanuelle Menezes Honorato, MD¹

Simone Cristina Holanda, MD Student²

Alice Góes Liberato Mattos, MD Student²

Gustavo Fonseca de Albuquerque Souza, MD Student³

Alex Sandro Rolland Souza, MD, PhD⁴

¹ Especialista em Medicina Fetal. Mestrado em Saúde Integral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Médica Ginecologista e Obstetra e Medicina Fetal do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

² Graduanda em Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

³ Graduando em Medicina da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP).

⁴ Especialista em Medicina Fetal. Professor da Pós-graduação Stricto Sensu do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Professor do Departamento Materno Infantil da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professor do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP).

Autor correspondente: Alex Sandro Rolland Souza

Rua Le Parc, 100 Torre Lune/ Ap 403 Imbiribeira. CEP: 51.160-035 Recife-PE

F. +55 (81) 98788-7924 / 3221-7924

[E-mail: alexrolland@uol.com.br](mailto:alexrolland@uol.com.br)

Conflito de interesses: Todos autores declaram não haver nenhum conflito de interesse.

Título abreviado: Crescimento fetal em gestantes com vírus Zika.

Instituição: Setor de Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

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.

RESUMO

Objetivo: comparar os parâmetros ultrassonográficos do crescimento dos fetos com e sem microcefalia em gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika. **Métodos:** foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika, com e sem microcefalia fetal admitidas no Setor de Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, de outubro de 2015 a agosto de 2016. Foram excluídas aquelas com microcefalia fetal por outras causas. As variáveis estudadas foram as características ultrassonográficas da biometria fetal. A relação entre cada medida biométrica fetal e a idade gestacional foi analisada utilizando-se modelos de regressão de efeitos mistos, via polinômios fracionais. **Para avaliar o crescimento fetal, foram construídas curvas das médias dos valores biométricos ultrassonográficos de acordo com a idade gestacional. Resultado:** foram avaliados 47 fetos com microcefalia e 63 sem microcefalia. As médias do diâmetro biparietal e circunferência cefálica aumentaram em ambos os grupos com o avançar da idade gestacional, porém, para o grupo de microcefalia fetal, as médias da circunferência cefálica foram estatisticamente maiores nas 13^a e 14^a semanas de idade gestacional e menores a partir da 20^a semana de idade gestacional, com aumento da diferença em função do aumento da idade gestacional. **Conclusões:** a velocidade de crescimento da circunferência cefálica dos fetos continua a aumentar até o nascimento, mesmo após o diagnóstico de microcefalia, apresentando apenas uma diminuição na velocidade do crescimento. Tal velocidade é menor quanto mais a gestação se aproxima ao termo.

Palavras-chaves: Microcefalia, Vírus Zika, gravidez.

ABSTRACT

Objective: Compare the ultrasound findings and growth of pregnant women's fetus with and without fetal microcephaly infected by the Zika virus in a reference maternity here in Pernambuco. **Methods:** A study of retrospective cohort of pregnant women diagnosed with Zika virus with and without fetal microcephaly was made and admitted at the Sector of Fetal Medicine of the Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira – IMIP, from October 2015 to August 2016. The women with fetal microcephaly caused by something other than the infection by the Zika virus were excluded. The variables studied were the characteristics of the ultrasounds and the fetal biometrics. The relation between each biometrical fetal measurement and the gestational age was analyzed utilizing a regression model of mixed effects by fractional polynomials. Curves of the average of biometric values of ultrasounds by the gestational age to evaluate the fetal growth that was built. **Results:** 47 fetuses with microcephaly and 63 without microcephaly were evaluated. Those which the measurement of the biparietal diameter and cephalic circumference observed a growth in both groups as the gestational age went forward. However, for the fetal microcephaly groups, the measurements were statically higher in weeks 13 and 14 and lower by week 20, with a growth difference because of the gestational age.

Key words: Microcephaly, Zika Virus, Pregnancy.

INTRODUÇÃO

O vírus Zika, isolado pela primeira vez em 1947 a partir de um macaco Rhesus na Floresta de Zika, em Uganda, é transmitido por artrópodes e conhecido como arbovírus, pertencente à família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus* (1).

No Brasil, em novembro de 2015, o ZIKV foi identificado como agente etiológico de um surto de doença exantemática (2), e em abril de 2016, o Ministério da Saúde reconheceu a circulação deste vírus (3). Na mesma época, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças Transmissíveis confirmou a relação causal entre o ZIKV e a ocorrência de microcefalia em bebês cujas mães foram infectadas durante a gravidez (4).

A microcefalia fetal é diagnosticada quando o tamanho do crânio está abaixo da média da idade gestacional, ou seja, o perímetro cefálico se encontra abaixo do padrão das curvas apropriadas para idade e sexo (5).

Em estudo com gestantes com suspeita clínica de infecção por vírus Zika que apresentaram ultrassonografia com alterações cerebrais fetal e foi observado que a principal delas era a microcefalia, seguida de alterações intracranianas, irregularidade na calota craniana e um caso de macrocrania. O ponto mais importante desse estudo foi que a circunferência cefálica aumentava após o diagnóstico de microcefalia, porém o crescimento era mais lento do que o esperado e fora do padrão de normalidade (6).

Neste estudo, foi objetivo comparar os achados ultrassonográficos e crescimento dos fetos de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV com e sem microcefalia fetal.

MÉTODO

Foi realizado um estudo clínico longitudinal retrospectivo, envolvendo gestantes com e sem microcefalia fetal em suspeita de infecção pelo ZIKV, no setor de Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), no período de outubro de 2015 a agosto de 2016. Foram incluídas as gestantes referenciadas para a instituição com quadro clínico suspeito de infecção pelo vírus Zika durante a gestação ou até 3 meses antes e aquelas com diagnóstico intraútero de microcefalia. Gestantes com microcefalia por outras causas e outras anomalias foram excluídas do estudo.

A suspeita clínica do diagnóstico foi definida como a presença de rash cutâneo e/ou febre associado a um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: artralgia; artrite; ou conjuntivite (não purulenta) (7). A infecção materna pelo Zika vírus foi definida de acordo com o diagnóstico epidemiológico e clínico (7). Os sinais e sintomas considerados para o diagnóstico foram: *rash* com prurido no 1º ou 2º dia de doença, febre baixa (< 39°C), conjuntivite e dor de leve intensidade (articulações, muscular e dor de cabeça).

Todas as pacientes referenciadas à instituição realizaram uma ultrassonografia morfológica, entrevista para o preenchimento do prontuário médico do setor e agendamento de nova ultrassonografia a cada quinze dias, conforme o protocolo do setor na época da epidemia.

As ultrassonografias foram realizadas pelo mesmo profissional com a paciente em decúbito dorsal, em posição confortável e com a bexiga devidamente esvaziada. O transdutor utilizado foi o convexo de 3 a 6 MHz acoplado ao aparelho ultrassonográfico, da marca Medison e modelo Accuvix V20 (Seul, Korea). O exame foi realizado seguindo as etapas descritas pela *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG) (9).

A microcefalia fetal foi definida quando a circunferência cefálica (CC) se encontrou menor que três desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional, conforme a curva de Chevernek (10,11,12). Considerou-se ventriculomegalia quando o corno posterior do ventrículo lateral foi maior que 10 mm (13) e o feto pequeno para idade gestacional foi definido quando apresentou o percentil de peso estimado < 10º percentil para idade gestacional (14).

A caracterização da amostra foi realizada com as seguintes variáveis maternas: idade, escolaridade, procedência, cor da pele, número de gestações anteriores e atual, número de partos anteriores, sinais de infecção durante a gestação. As variáveis fetais foram ventriculomegalia e feto pequeno para idade gestacional. Todas as variáveis, maternas e fetais, foram avaliadas de acordo com a presença ou não de microcefalia fetal.

As variáveis ultrassonográficas foram: diâmetro biparietal (DBP), diâmetro occipito-frontal (DOF), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA), comprimento do fêmur (CF), diâmetro transversal do cerebelo (DTC), corno posterior do ventrículo lateral, cisterna magna, relação CF/CA e volume do líquido amniótico (ILA).

A avaliação do líquido amniótico foi realizada pelo ILA (Valor normal: 5 a 24 cm) (15). A mensuração da biometria fetal (DBP, DOF, CC, CA, CF, DTC, corno posterior do ventrículo lateral, cisterna magna e relação CF/CA) foi realizada seguindo as descrições da ISUOG (9).

Todos os recém-nascidos foram submetidos a mensuração da circunferência cefálica para confirmação da microcefalia, sendo definida como um recém-nascido com o tamanho do crânio abaixo da normalidade para a média da idade gestacional (5). Para os recém-nascidos prematuros (abaixo da 37ª semana de idade gestacional), foi utilizada a curva de Fenton (15,16), que considera microcefalia quando menor que o percentil 3.

Enquanto, para os recém-nascidos de termo, a curva da Organização Mundial de Saúde foi a utilizada (11).

Os dados foram coletados e analisados no programa de domínio público Epi Info versão 7.0 (Atlanta, GA), no software R (R Core Team, 2016, Vienna, Austria) e Stata 12.1 SE (StataCorp, 4905 Lakeway Drive, Texas, USA). 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 médias das medidas entre os grupos, com e sem microcefalia fetal, foi utilizado o teste qui-quadrado de associação ou o teste exato de Fisher, quando pertinente, para as variáveis categóricas. Enquanto, para as variáveis numéricas, o teste de t de Student foi aplicado.

A relação entre as medidas biométricas fetais e a idade gestacional, medida pela ultrassonografia, foi analisada utilizando-se modelos de regressão de efeitos aleatórios baseados em polinômios fracionais. A seleção do modelo mais adequado foi realizada através do critério de informação de Akaike. O teste Z foi utilizado para testar a hipótese nula de que a taxa de variação instantânea das medidas biométricas fetais médias de cada idade gestacional era igual a zero. **Ainda foram construídas curvas das médias dos valores biométricos ultrassonográficos pela idade gestacional, para avaliar o crescimento fetal. Em todas as etapas da análise foi adotado o nível de significância de 5%.**

Calculou-se a posteriori o tamanho amostral utilizando poder do estudo para os testes de comparação de médias entre os grupos (com e sem microcefalia) de acordo com idade gestacional, considerando a circunferência cefálica, por ser esta a característica que determina o diagnóstico de microcefalia. O poder observado (“*post hoc power*”) foi

considerado alto ($> 80\%$) para cada idade gestacional igual ou maior a 24ª semana de idade gestacional, indicando a adequação dos tamanhos amostrais em cada comparação.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP, no CAAE 83463318.9.0000.5201.

RESULTADOS

No Serviço de Medicina Fetal, foram acompanhadas 49 pacientes com microcefalia fetal e 63 sem microcefalia fetal. Dessas, foram excluídas duas pacientes do grupo de microcefalia fetal, uma por apresentar microcefalia associada a mielomeningocele e outra por apresentar outra anomalia (macrocrania), restando para análise 47 pacientes com microcefalia fetal (Figura 1).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade materna, escolaridade, cor da pele, número de gestações anteriores e atual, número de partos anteriores e sinais de infecção durante a gestação. As gestantes com microcefalia foram principalmente provenientes das cidades do interior do estado de Pernambuco ($p < 0,0001$). A frequência de ventriculomegalia associada foi de 61,7% e de feto pequeno para idade gestacional de 59,6% no grupo de microcefalia fetal (Tabela 1).

Em relação ao DBP e a CC, observou-se aumento das medidas em ambos os grupos. Entretanto, para o grupo de microcefalia fetal, as médias do DBP e da CC foram estatisticamente maiores nas 13ª e 14ª semanas de idade gestacional ($p < 0,05$) e menores a partir da 20ª semana de idade gestacional ($p < 0,05$), com aumento da diferença em função do aumento da idade gestacional em relação aos correspondentes grupos sem microcefalia fetal. A taxa de variação das curvas de crescimento do DBP e da CC, durante o decorrer da gestação, foi maior nos grupos sem microcefalia ($p < 0,001$) (Figura 2A e 2B e Tabelas 2 e 3).

Não se obteve registro da média do diâmetro occiptofrontal (DOF) em idades gestacionais mais precoces. A média do DOF foi estatisticamente menor a partir da 19^a semana de idade gestacional no grupo com microcefalia fetal, com aumento da diferença em função do aumento da idade gestacional em comparação ao grupo sem microcefalia fetal até a 40^a semana de idade gestacional ($p < 0,001$). A taxa de variação da curva de crescimento do DOF foi maior no grupo com microcefalia fetal até a 27^a semana de idade gestacional ($p < 0,001$), a partir de onde houve uma mudança e o grupo sem microcefalia passou a apresentar uma taxa de variação de crescimento maior estatisticamente significativa até a 34^a semana de idade gestacional ($p < 0,05$). Da 35^a a 37^a semana de idade gestacional, apesar de maior variação no grupo sem microcefalia, não houve diferença estatística ($p > 0,05$). Observando-se nova diferença estatística a partir da 38^a até a 40^a semana de idade gestacional ($p < 0,001$), onde continuou maior no grupo sem microcefalia (Figura 2C e Tabela 4).

Não se obteve registro da média estimada do corno posterior do ventrículo lateral (VLPOST) no grupo das gestantes com microcefalia até a 20^a semana de idade gestacional, havendo um aumento estatisticamente significativo a partir da 21^a semana de idade gestacional comparado ao grupo sem microcefalia fetal ($p < 0,001$). A taxa de variação na curva de crescimento comparando os dois grupos não se observou diferenças significativas da 21^a a 40^a semana de idade gestacional ($p > 0,05$) (Figura 2D e Tabela 5).

Não se obteve registro da média estimada da cisterna magna (CM) no grupo das gestantes com microcefalia até a 20^a semana de idade gestacional, não havendo diferença significativa na 21^a e 22^a semana de idade gestacional ($p > 0,05$). A cisterna magna apresentou diferença estatisticamente importante a partir da 23^a até a 38^a semana de gravidez ($p < 0,05$), sendo maior nos fetos com microcefalia do que naqueles sem

microcefalia. A taxa de variação da curva de crescimento não apresentou diferença entre os grupos ($p>0,05$) (Figura 2E e Tabela 6).

Não se obteve registro da média estimada do cerebelo no grupo das gestantes com microcefalia até a 16ª semana de idade gestacional. A partir da 17ª semana até a 25ª semana de idade gestacional não teve diferença significativa na média entre os grupos ($p>0,05$). Foi observado menor diâmetro transverso do cerebelo estatisticamente significativo no grupo com microcefalia da 26ª a 37ª semana de idade gestacional ($p<0,05$). A taxa de variação da curva de crescimento apresentou-se menor no grupo com microcefalia durante todo o período acompanhado ($p<0,001$) (Figura 2 e Tabela 7).

Em relação ao comprimento do fêmur (CF) não se observou diferença estatística da 13ª a 20ª semana de idade gestacional ($p>0,05$). Observou-se uma variação estatisticamente significativa no crescimento de 21 a 32 semanas de idade gestacional, maior no grupo sem microcefalia, exceto na 24ª semana de idade gestacional. A partir da 33ª semana de idade gestacional não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Figura 2G e Tabela 8).

Em relação à circunferência abdominal (CA) não houve diferença nas médias estimadas até a 24ª semana de idade gestacional. Apresentando variação estatisticamente considerável a partir da 25ª semana de idade gestacional ($p<0,05$), na qual passou a ser menor nos fetos com microcefalia em comparação com o grupo sem microcefalia. A taxa de variação foi menor no grupo com microcefalia da 13ª a 40ª semana de idade gestacional ($p<0,001$) (Figura 2H e Tabela 9).

Não houve uma diferença estatisticamente significativa da relação CF/CA entre os grupos até a 31ª semana de gestação, havendo uma média da relação CF/CA maior no grupo com microcefalia estatisticamente significativa ($p<0,05$). A diferença na taxa de variação foi estatisticamente significativa em todas as idades gestacionais, apresentando-

se maior no grupo com microcefalia, exceto na 30^a a 35^a semanas de idade gestacional (Figura 2I e Tabela 10).

Não houve registro no índice de líquido amniótico (ILA) no grupo sem microcefalia até a 20^a semana de idade gestacional, e no grupo com microcefalia até a 23^a semana de idade gestacional. O ILA não teve diferenças estatisticamente significativa da 24^a a 30^a semana de idade gestacional, sendo menor no grupo com microcefalia da 31^a até a 40^a semana de idade gestacional. A taxa de variação entre os grupos foi menor no grupo com microcefalia da 24^a a 31^a semana de idade gestacional, não havendo diferença estatística da 32^a até a 40^a semana de idade gestacional (Figura 2J e Tabela 11).

DISCUSSÃO

Nosso estudo observou alteração do crescimento da biometria de fetos com microcefalia de gestantes com suspeita de infecção por ZIKV, variando com a topografia da mensuração biométrica.

As médias do DBP e da CC foram maiores nas 13^a e 14^a semanas de idade gestacional no grupo com microcefalia, talvez pelo fato da alta replicação viral resultar em estímulo do crescimento celular pelos neurotransmissores no início da infecção. Um estudo realizado observou maior concentração de cópias/célula do ZIKV no 1^o trimestre de gestação quando comparado aos outros trimestres (17). Estas células foram encontradas, principalmente, nos tecidos cerebrais e placentários (17). Além disso, o período de maior replicação viral está em confluência com o maior desenvolvimento do SNC fetal (18).

A partir da 20^a semana de idade gestacional, as médias do DBP e CC foram menores no grupo de microcefalia, havendo aumento da diferença entre os grupos com o aumento da idade gestacional, podendo ser justificado pelo neurotropismo do vírus Zika,

que causa redução do parênquima cerebral fetal e morte celular por apoptose e autofagia neuronal (11,12).

A média do DOF foi menor a partir da 19^a semana de idade gestacional no grupo com microcefalia, havendo uma taxa de variação do crescimento do DOF maior no grupo com microcefalia fetal até a 27^a semana de idade gestacional e o DOF no grupo com microcefalia apresentou praticamente as mesmas medidas até o final da gravidez, o que se pode relacionar à redução do parênquima cerebral (12, 16).

A média do VLPOST foi maior a partir da 21^a semana de idade gestacional, além da maior frequência de ventriculomegalia no grupo com microcefalia fetal, concordando com a literatura, que sugere ser frequente essa associação (19,20).

A CM apresentou-se aumentada nos fetos do grupo com microcefalia a partir da 23^a semana de gestação, provavelmente devido à morte celular comprovada por estudos (16), que possivelmente ocorre também na fossa posterior e cerebelo, ocasionando cisterna magna alargada, conforme associação descrita, de microcefalia, ventriculomegalia e cisterna magna alargada, além da síndrome de Dandy Walker (19,20,21).

A média do DTC foi menor no grupo com microcefalia da 26^a a 37^a semana de idade gestacional. Esse diâmetro médio menor é possivelmente devido à morte de células cerebelares ou à interferência viral no processo de migração neuronal, como nas infecções pelo vírus do HIV e herpes (4,22). A taxa de variação do crescimento cerebelar apresentou-se menor no grupo com microcefalia durante todo o período, sugerindo hipoplasia cerebelar, concordando com outros estudos (4,23,24).

A média do comprimento do fêmur apresentou-se maior no grupo dos fetos sem microcefalia entre a 21^a a 32^a semanas de gestação. A taxa de variação do crescimento do comprimento do fêmur foi maior no grupo sem microcefalia até aproximadamente a

metade da gravidez, invertendo após, sugerindo que essas alterações não sejam clinicamente significativas, confirmado por estudo prévio (25).

A média da CA foi menor nos fetos com microcefalia fetal em comparação ao grupo sem microcefalia a partir da 25^a semana de idade gestacional, provavelmente devido ao acometimento do fígado fetal, causando uma menor circunferência abdominal. A taxa de variação do crescimento foi menor no grupo de microcefalia desde a 13^a semana de idade gestacional, porém a menor CA só foi possível identificar tardiamente, devido a não influência do tecido hepático sobre o abdome em idades mais precoces.

Observou-se uma média aumentada da relação CF/CA nos fetos com microcefalia a partir da 31^a semana de gestação, que foi confirmado por uma maior frequência de fetos pequenos para a idade gestacional (26). Porém, a média dessa relação encontrou-se dentro dos limites da normalidade, o que pode sugerir que, apesar do crescimento fetal abaixo da normalidade, esse foi simétrico, compatível com infecções congênicas ocorridas no primeiro trimestre de gravidez (27).

A média do ILA foi menor no grupo com microcefalia a partir da 30^a semana de idade gestacional quando comparada ao grupo sem microcefalia, porém dentro do limite da normalidade (28). Valores menores do ILA são frequente nas infecções maternas, a exemplo da infecção do trato urinário (29) e infecções congênicas, como citomegalovírus (30).

Como limitação do estudo, ressalta-se que não foram realizados exames laboratoriais, pois essas foram as primeiras gestantes com alteração fetal e infecção sugestiva por ZIKV, logo, ainda não existia o protocolo para realização dos exames (12). A ausência desses não influencia os resultados, pois no grupo de gestantes com microcefalia fetal, é pouco provável que a causa não tenha sido ZIKV, visto que essa associação foi confirmada (29) e o estudo ocorreu durante a epidemia de infecção pelo

vírus no estado de Pernambuco (11). No grupo sem microcefalia, cujo diagnóstico foi realizado pelos sintomas da gestante, existiu possibilidade de a infecção não ter ocorrido pelo ZIKV. Para minimizar erros diagnósticos, foram utilizados critérios rígidos epidemiológicos estabelecidos (11). Outro ponto importante de ressaltar, é que em época de surto, os epidemiologistas sugerem a possibilidade do diagnóstico clínico em regiões com epidemia (31). Foi descrito um grande número de pacientes que apresentavam doença aguda caracterizada por: a) exantema como principal sintoma, com padrão crânio-caudal, pruriginoso; b) febre ausente na maioria dos casos ou de pequena intensidade e curta duração; c) dor articular, edema de mãos, pés e tornozelos em alguns casos. Tínhamos uma definição clínico-epidemiológica para o surto com concordância nos diferentes estados atingidos.

No período do estudo, o vírus com maior circulação no país que causava sintomatologia semelhante era o Zika (3,8) e outras arboviroses apresentavam baixa incidência (3,8). Pode-se ressaltar que, mesmo não sendo a infecção causada pelo ZIKV, o nosso objetivo nesse grupo foi realizar comparação com o grupo de microcefalia causada por infecção pelo ZIKV para avaliar o crescimento fetal.

O achado mais relevante do estudo foi determinar que, após o diagnóstico de microcefalia pela ultrassonografia, a circunferência cefálica continua aumentando até o nascimento, porém com velocidade de crescimento menor que o esperado. O crescimento ocorreu de forma não linear: nas idades gestacionais mais tardias, a velocidade de crescimento apresentou-se menor no grupo de gestantes com microcefalia fetal, apresentando desvio para baixo na curva de crescimento, devido à menor velocidade de crescimento, quando comparado ao grupo de fetos sem microcefalia. Estudos semelhantes não estão disponíveis na literatura mundial, sendo uma pesquisa inédita. Assim, recomenda-se a realização de novos estudos para confirmação dos achados.

REFERÊNCIAS

1. Kirya BG, Mukwaya LG, Sempala SDK. A yellow fever epizootic in Zika Forest, Uganda, during 1972: Part 1: Virus isolation and sentinel monkeys. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1977; 71 (3):254–60.
2. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1885–6.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde-SUS. Microcefalia: Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico. Brasília; MS, 2015. [Acesso em 16 jul 2019]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologic>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde-SUS. Microcefalia: CDC reconhece a relação do vírus Zika e a microcefalia. Brasília; MS, 2016. [Acesso em 16 jul 2019] Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/23254-cdc-reconhece-relacao-do-virus-zika-e-microcefalia>.
5. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374(10):951–8.
6. Souza ASR, de Souza AI, de Lourdes Loreto Faquin S, dos Santos Neto OG, Honorato E, Mattos AGL, et al. Altered intrauterine ultrasound, fetal head circumference growth and neonatal outcomes among suspected cases of congenital Zika syndrome in Brazil. *Rev Bras Saude Matern Infant.* 2016;16:S7–15.
7. Organização Mundial da Saúde. Doença do vírus Zika. Definições de casos provisórias. [Atualizado em 12 Fev. 2016]. Acessível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204381/WHO_ZIKV_SUR_16.1_por.pdf?sequence=5
8. 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.

9. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):715–23.

10. 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.

11. World Health Organization (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.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília; 2015 55p.

13. Farrell TA, Hertzberg BS, Kliwer MA, Harris L, Paine SS. Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. *Radiology.* 1994;193(2):409–11.

14. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984; 150(2):535–40.

15. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):59.

16. 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(1):13.

17. Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, Reagan-Steiner S, Ermias Y, Estetter LBC,

et al. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(3):405–14.

18. Milani HJF, Barreto EQ de S, Araujo Júnior E, Peixoto AB, Nardoza LMM, Moron AF. Ultrasonographic evaluation of the fetal central nervous system: review of guidelines. *Radiol Bras.* 2019;52(3):176–81.

19. C. Lage M-L, 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.

20. Hazin AN, Poretti A, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016 ;374(22):2193–5.

21. Cabral CM, Nóbrega MEB da, Leite PL e, Souza MSF de, Teixeira DCP, Cavalcante TF, et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2017;26(2):245–54.

22. Corey L, Wald A. Maternal and Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1376–85.

23. Pool K-L, Adachi K, Karnezis S, Salamon N, Romero T, Nielsen-Saines K, et al. Association Between Neonatal Neuroimaging and Clinical Outcomes in Zika-Exposed Infants From Rio de Janeiro, Brazil. *JAMA Netw Open.* 2019;2(7):e198124.

24. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, 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;i1901.

25. Bosnjak VM, Daković I, Duranović V, Lujčić L, Krakar G, Marn B. Malformations of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection - A study

of nine children with proven congenital cytomegalovirus infection. *Coll Antropol.* 2011;35 Suppl 1:229–34.

26. Prata-Barbosa Arnaldo, Martins Marlos Melo, Guastavino Andreia Bittencourt, Cunha Antônio José Ledo Alves da. Repercussões da infecção por Zika sobre o crescimento. *J. Pediatr. (Rio J.)* [Internet]. 2019 [citado 2019 Out 04]; 95(Suppl 1): S30-S41. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572019000300005&lng=pt. Epub 18-Abr 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.10.016>.

27. Ragonesi S.M.A., Bertini A.M., Camano L.. Crescimento intra-uterino retardado: aspectos atuais. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 1997 June [cited 2019 Oct 04]; 43(2): 173-178. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-2301997000200016&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301997000200016>.

28. Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(5):1168–73.

29. Macedo MLS de, Consonni M, Borges VTM, Calderon I de MP, Rudge MVC. Resultado perinatal de fetos com malformações do trato urinário. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2003;25(10).

30. Azevedo P de F, Souza ASR de, Noronha Neto C, Lima MM de S, Cardoso AS, Porto AMF. Citomegalovirose congênita: relato de caso. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2005;27(12):750–8.

31. Laguardia J, Penna ML. Definição de caso e vigilância epidemiológica. *Inf Epidemiológico do Sus.* 1999;8(4).

TABELAS E FIGURAS

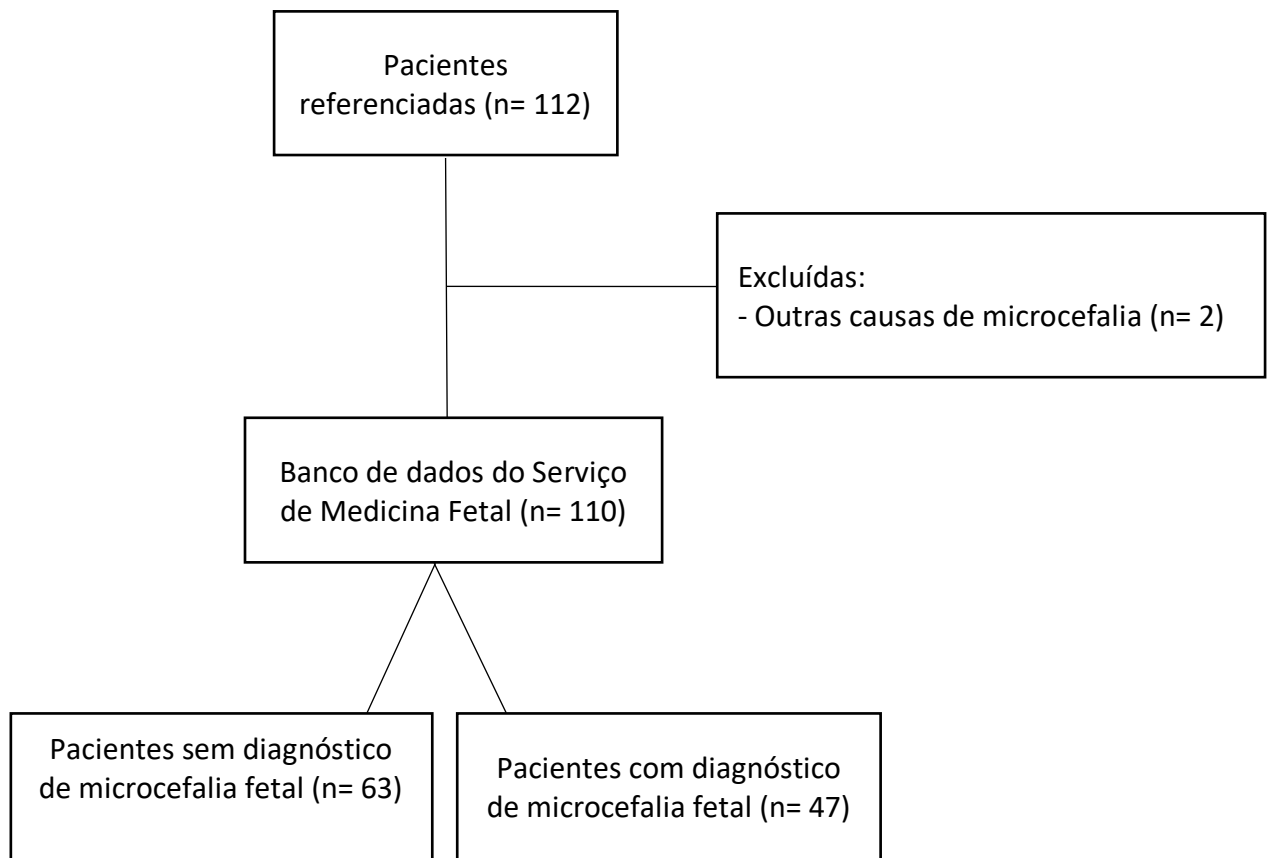


Figura 6. Fluxograma de captação de gestantes com suspeita de infecção por Zika vírus e/ou microcefalia fetal. Recife, 2016 – 2016.

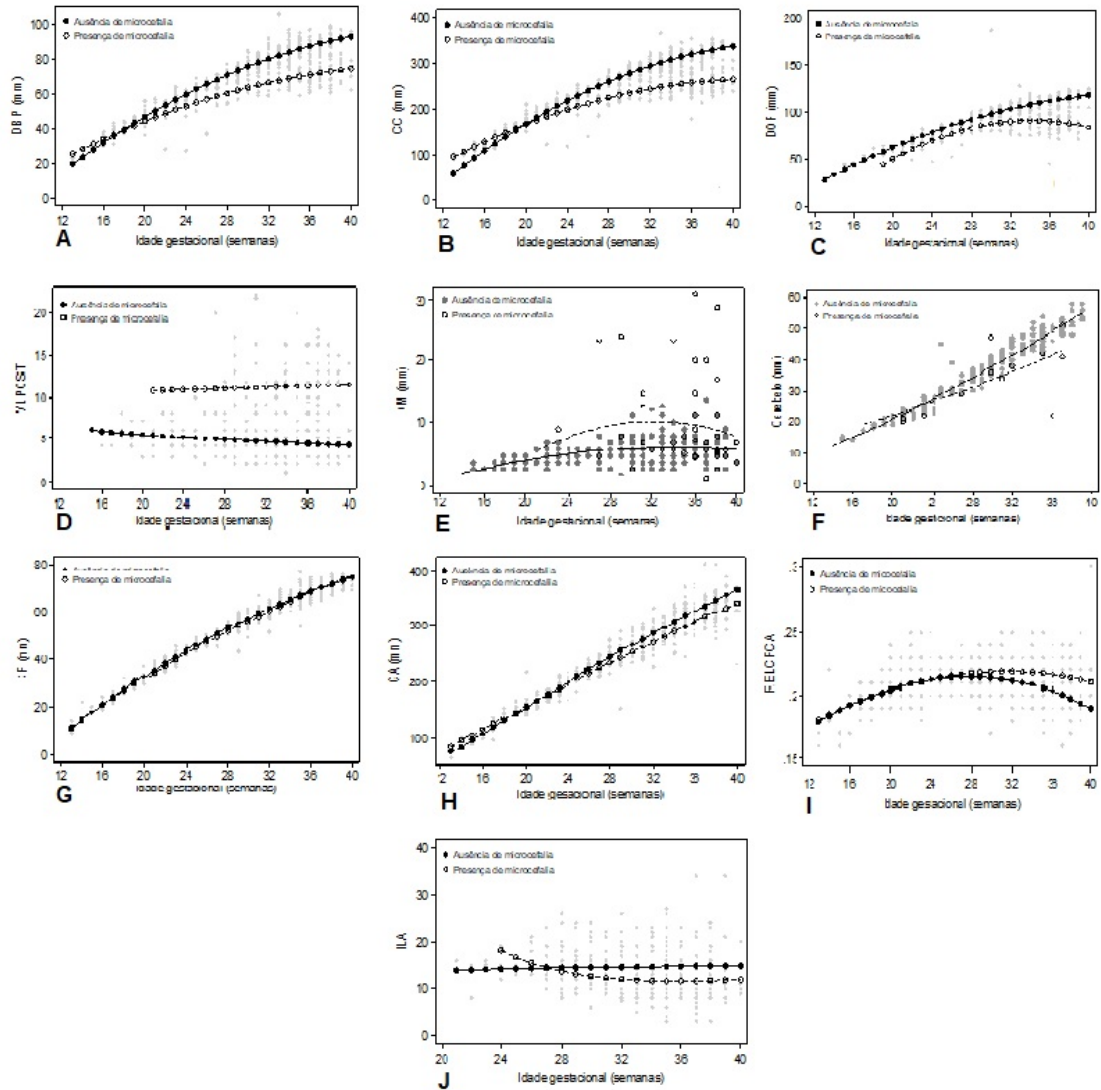


Figura 7. Crescimento biométrico em fetos com e sem microcefalia em gestantes com infecção pelo Zika vírus. A) Diâmetro biparietal (DPB). B) Circunferência cefálica (CC). C) Diâmetro occipitofrontal (DOF). D) Corno posterior do ventrículo lateral (VLPOST). E) Cisterna magna (CM). F) Diâmetro transversal do cerebelo (DTC). G) Comprimento do fêmur (CF). H) Circunferência abdominal (CA). I) Relação CF/CA. J) Índice de líquido amniótico (ILA).

Tabela 1. Características maternas e fetais.

Características	Microcefalia		Normal		<i>p</i>
	N		N		
Idade materna (X/DP)	44	25,7 7,5	62	25,6 6,6	0,94*
IG sintomatologia materna (X/DP)	20	15,2 9,0	53	18,7 9,3	0,15*
Gestações anteriores e atual (X/DP)	41	2,2 1,4	61	2,0 1,3	0,57*
Partos anteriores (X/DP)	41	0,97 1,15	61	0,70 1,11	0,24*
Escolaridade (n/%)	34		59		0,53**
Analfabeta-		11 32,3		13 22,0	
Ensino fundamental-		21 61,8		41 69,5	
Ensino médio-		2 5,9		5 8,5	
Ensino Superior-					
Procedência (n/%)	44		60		0,0005**
Recife		8 18,2		18 30,0	
Região metropolitana		10 22,7		29 48,3	
Interior		26 59,1		13 21,7	
Cor da pele (n/%)	38		54		0,14**
Negra		7 14,4		18 33,3	
Branca		21 55,3		29 53,7	
Parda		10 26,3		7 13,0	
Amarela					
Indígena					
Sinais de infecção durante a gestação (n/ %)	26	21 81	57	53 93	0,10**
Ventriculomegalia	47	29 61,7	63	0 0	-
Feto pequeno para idade gestacional	47	28 59,6	63	0 0	-

* Teste t de *Student*; ** Teste chi-quadrado; X: média; DP: desvio padrão; IG: idade gestacional (semanas)

Tabela 2. Médias estimadas e taxa de variação do diâmetro biparietal (DBP), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.

IG(semanas)	N	Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
		Média ± EP	Média ± EP		Tx. Var ± EP	Tx. Var ± EP	
13	4	19.5 ± 1.1	25.2 ± 1.7	0.004	4.3 ± 0.1	3.0 ± 0.2	<0.001
14	2	23.7 ± 1.0	28.2 ± 1.5	0.015	4.2 ± 0.1	2.9 ± 0.2	<0.001
15	4	27.8 ± 0.9	31.0 ± 1.4	0.056	4.1 ± 0.1	2.8 ± 0.2	<0.001
16	5	31.8 ± 0.8	33.8 ± 1.3	0.200	4.0 ± 0.1	2.7 ± 0.2	<0.001
17	6	35.7 ± 0.8	36.5 ± 1.2	0.587	3.8 ± 0.1	2.7 ± 0.1	<0.001
18	8	39.5 ± 0.7	39.1 ± 1.1	0.764	3.7 ± 0.1	2.6 ± 0.1	<0.001
19	10	43.2 ± 0.7	41.6 ± 1.0	0.216	3.6 ± 0.1	2.5 ± 0.1	<0.001
20	14	46.7 ± 0.7	44.1 ± 1.0	0.025	3.5 ± 0.1	2.4 ± 0.1	<0.001
21	12	50.1 ± 0.7	46.4 ± 0.9	<0.001	3.4 ± 0.1	2.3 ± 0.1	<0.001
22	15	53.5 ± 0.6	48.7 ± 0.9	<0.001	3.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	<0.001
23	17	56.6 ± 0.6	50.8 ± 0.9	<0.001	3.1 ± 0.1	2.1 ± 0.1	<0.001
24	16	59.7 ± 0.6	52.9 ± 0.9	<0.001	3.0 ± 0.1	2.0 ± 0.1	<0.001
25	18	62.7 ± 0.6	54.9 ± 0.8	<0.001	2.9 ± 0.1	2.0 ± 0.1	<0.001
26	12	65.5 ± 0.6	56.8 ± 0.8	<0.001	2.8 ± 0.0	1.9 ± 0.1	<0.001
27	18	68.3 ± 0.7	58.7 ± 0.8	<0.001	2.7 ± 0.0	1.8 ± 0.1	<0.001
28	16	70.9 ± 0.7	60.4 ± 0.8	<0.001	2.6 ± 0.0	1.7 ± 0.1	<0.001
29	21	73.4 ± 0.7	62.1 ± 0.8	<0.001	2.4 ± 0.0	1.6 ± 0.1	<0.001
30	23	75.7 ± 0.7	63.6 ± 0.9	<0.001	2.3 ± 0.0	1.5 ± 0.1	<0.001
31	24	78.0 ± 0.7	65.1 ± 0.9	<0.001	2.2 ± 0.0	1.4 ± 0.1	<0.001
32	20	80.1 ± 0.7	66.5 ± 0.9	<0.001	2.1 ± 0.1	1.3 ± 0.1	<0.001
33	32	82.2 ± 0.8	67.8 ± 0.9	<0.001	2.0 ± 0.1	1.3 ± 0.1	<0.001
34	37	84.1 ± 0.8	69.0 ± 0.9	<0.001	1.8 ± 0.1	1.2 ± 0.1	<0.001
35	33	85.9 ± 0.8	70.1 ± 0.9	<0.001	1.7 ± 0.1	1.1 ± 0.1	<0.001
36	35	87.5 ± 0.8	71.2 ± 1.0	<0.001	1.6 ± 0.1	1.0 ± 0.1	<0.001
37	31	89.1 ± 0.9	72.1 ± 1.0	<0.001	1.5 ± 0.1	0.9 ± 0.1	<0.001
38	27	90.5 ± 0.9	73.0 ± 1.1	<0.001	1.4 ± 0.1	0.8 ± 0.1	<0.001
39	13	91.8 ± 1.0	73.8 ± 1.1	<0.001	1.3 ± 0.1	0.7 ± 0.1	<0.001
40	7	93.1 ± 1.0	74.5 ± 1.2	<0.001	1.1 ± 0.1	0.6 ± 0.1	<0.001

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.

IG: idade gestacional. p: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 3. Médias estimadas e taxa de variação da circunferência cefálica (CC), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia

IG(semanas)	N	Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
		Média ± EP	Média ± EP		Tx. Var ± EP	Tx. Var ± EP	
13	2	76.7 ± 3.7	96.6 ± 6.7	0.010	15.7 ± 0.4	11.3 ± 0.8	<0.001
14	2	92.2 ± 3.3	107.7 ± 6.1	0.025	15.3 ± 0.4	10.9 ± 0.8	<0.001
15	4	107.3 ± 3.0	118.4 ± 5.4	0.074	14.8 ± 0.4	10.5 ± 0.7	<0.001
16	4	121.9 ± 2.8	128.7 ± 4.9	0.220	14.4 ± 0.4	10.1 ± 0.7	<0.001
17	6	136.0 ± 2.5	138.7 ± 4.4	0.598	13.9 ± 0.3	9.8 ± 0.6	<0.001
18	8	149.7 ± 2.3	148.3 ± 3.9	0.749	13.5 ± 0.3	9.4 ± 0.6	<0.001
19	10	163.0 ± 2.2	157.5 ± 3.6	0.187	13.0 ± 0.3	9.0 ± 0.5	<0.001
20	13	175.8 ± 2.0	166.3 ± 3.3	0.014	12.6 ± 0.3	8.6 ± 0.5	<0.001
21	12	188.2 ± 2.0	174.8 ± 3.1	<0.001	12.1 ± 0.3	8.3 ± 0.5	<0.001
22	12	200.1 ± 1.9	182.8 ± 2.9	<0.001	11.7 ± 0.2	7.9 ± 0.4	<0.001
23	15	211.5 ± 1.9	190.5 ± 2.8	<0.001	11.2 ± 0.2	7.5 ± 0.4	<0.001
24	15	222.6 ± 1.9	197.9 ± 2.7	<0.001	10.8 ± 0.2	7.1 ± 0.3	<0.001
25	18	233.1 ± 1.9	204.8 ± 2.7	<0.001	10.3 ± 0.2	6.8 ± 0.3	<0.001
26	12	243.3 ± 2.0	211.4 ± 2.7	<0.001	9.9 ± 0.2	6.4 ± 0.3	<0.001
27	17	252.9 ± 2.0	217.6 ± 2.7	<0.001	9.5 ± 0.2	6.0 ± 0.3	<0.001
28	16	262.2 ± 2.1	223.4 ± 2.7	<0.001	9.0 ± 0.2	5.6 ± 0.2	<0.001
29	21	271.0 ± 2.1	228.9 ± 2.7	<0.001	8.6 ± 0.2	5.3 ± 0.2	<0.001
30	23	279.3 ± 2.2	234.0 ± 2.8	<0.001	8.1 ± 0.2	4.9 ± 0.2	<0.001
31	24	287.2 ± 2.2	238.7 ± 2.8	<0.001	7.7 ± 0.2	4.5 ± 0.3	<0.001
32	20	294.6 ± 2.3	243.0 ± 2.8	<0.001	7.2 ± 0.2	4.1 ± 0.3	<0.001
33	32	301.6 ± 2.4	247.0 ± 2.9	<0.001	6.8 ± 0.2	3.8 ± 0.3	<0.001
34	35	308.2 ± 2.5	250.5 ± 2.9	<0.001	6.3 ± 0.2	3.4 ± 0.3	<0.001
35	33	314.3 ± 2.6	253.7 ± 3.0	<0.001	5.9 ± 0.2	3.0 ± 0.4	<0.001
36	35	319.9 ± 2.8	256.6 ± 3.1	<0.001	5.4 ± 0.3	2.6 ± 0.4	<0.001
37	32	325.1 ± 2.9	259.0 ± 3.3	<0.001	5.0 ± 0.3	2.3 ± 0.4	<0.001
38	27	329.9 ± 3.1	261.1 ± 3.5	<0.001	4.5 ± 0.3	1.9 ± 0.5	<0.001
39	13	334.2 ± 3.3	262.8 ± 3.8	<0.001	4.1 ± 0.3	1.5 ± 0.5	0.004
40	7	338.0 ± 3.5	264.1 ± 4.2	<0.001	3.6 ± 0.4	1.1 ± 0.6	0.046

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.

IG: idade gestacional. p: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 4. Médias estimadas e taxa de variação do diâmetro occiptofrontal (DOF), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.

IG(semanas)	N	Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
		Média ± EP	Média ± EP		Tx. Var ± EP	Tx. Var ± EP	
14	1	33.6 ± 1.9	-	-	5.4 ± 0.3	-	-
15	3	38.7 ± 1.6	-	-	5.2 ± 0.3	-	-
16	3	43.7 ± 1.4	-	-	5.1 ± 0.3	-	-
17	3	48.6 ± 1.2	-	-	4.9 ± 0.2	-	-
18	6	53.3 ± 1.1	-	-	4.8 ± 0.2	-	-
19	6	57.8 ± 1.0	44.0 ± 3.8	<0.001	4.6 ± 0.2	6.5 ± 0.7	<0.001
20	5	62.2 ± 0.9	49.9 ± 3.3	<0.001	4.5 ± 0.2	6.1 ± 0.7	<0.001
21	10	66.5 ± 0.9	55.4 ± 2.8	<0.001	4.3 ± 0.2	5.7 ± 0.6	<0.001
22	11	70.6 ± 0.8	60.5 ± 2.4	<0.001	4.2 ± 0.2	5.3 ± 0.6	<0.001
23	12	74.5 ± 0.8	65.2 ± 2.1	<0.001	4.0 ± 0.1	4.9 ± 0.5	<0.001
24	13	78.3 ± 0.9	69.4 ± 1.9	<0.001	3.9 ± 0.1	4.5 ± 0.5	<0.001
25	12	81.9 ± 0.9	73.3 ± 1.8	<0.001	3.7 ± 0.1	4.1 ± 0.4	<0.001
26	7	85.3 ± 0.9	76.8 ± 1.7	<0.001	3.5 ± 0.1	3.7 ± 0.4	<0.001
27	15	88.7 ± 0.9	79.9 ± 1.7	<0.001	3.4 ± 0.1	3.3 ± 0.3	<0.001
28	12	91.8 ± 0.9	82.6 ± 1.7	<0.001	3.2 ± 0.1	2.9 ± 0.3	<0.001
29	19	94.8 ± 1.0	84.9 ± 1.6	<0.001	3.1 ± 0.1	2.5 ± 0.2	<0.001
30	20	97.6 ± 1.0	86.8 ± 1.6	<0.001	2.9 ± 0.1	2.1 ± 0.2	<0.001
31	20	100.3 ± 1.0	88.3 ± 1.6	<0.001	2.8 ± 0.1	1.7 ± 0.2	<0.001
32	17	102.9 ± 1.0	89.4 ± 1.5	<0.001	2.6 ± 0.1	1.3 ± 0.2	<0.001
33	26	105.3 ± 1.0	90.0 ± 1.4	<0.001	2.5 ± 0.1	0.9 ± 0.2	<0.001
34	30	107.5 ± 1.1	90.3 ± 1.4	<0.001	2.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.037
35	30	109.5 ± 1.1	90.2 ± 1.4	<0.001	2.1 ± 0.1	0.1 ± 0.3	0.756
36	25	111.5 ± 1.2	89.7 ± 1.4	<0.001	2.0 ± 0.2	-0.3 ± 0.3	0.325
37	29	113.2 ± 1.3	88.8 ± 1.5	<0.001	1.8 ± 0.2	-0.7 ± 0.4	0.053
38	21	114.8 ± 1.4	87.5 ± 1.8	<0.001	1.7 ± 0.2	-1.1 ± 0.4	0.008
39	11	116.3 ± 1.6	85.7 ± 2.1	<0.001	1.5 ± 0.2	-1.5 ± 0.5	0.001
40	4	117.6 ± 1.7	83.6 ± 2.5	<0.001	1.4 ± 0.2	-1.9 ± 0.5	<0.001

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.
IG: idade gestacional. *p*: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 5. Médias estimadas e taxa de variação do corno posterior do ventrículo lateral (VLPOST), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.

IG(semanas)	N	Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
		Média ± EP	Média ± EP		Tx. Var ± EP	Tx. Var ± EP	
15	1	6.1 ± 0.3	-	-	-0.136	-	-
16	1	5.9 ± 0.3	-	-	-0.127	-	-
17	2	5.8 ± 0.2	-	-	-0.120	-	-
18	4	5.7 ± 0.2	-	-	-0.113	-	-
19	5	5.6 ± 0.2	-	-	-0.107	-	-
20	5	5.5 ± 0.2	-	-	-0.102	-	-
21	7	5.4 ± 0.2	10.8 ± 1.4	<0.001	-0.097	0.042	0.093
22	6	5.3 ± 0.2	10.8 ± 1.3	<0.001	-0.093	0.042	0.103
23	13	5.2 ± 0.2	10.8 ± 1.2	<0.001	-0.089	0.042	0.113
24	9	5.1 ± 0.2	10.9 ± 1.1	<0.001	-0.085	0.042	0.123
25	11	5.0 ± 0.2	10.9 ± 1.1	<0.001	-0.082	0.042	0.132
26	7	4.9 ± 0.2	11.0 ± 1.0	<0.001	-0.078	0.042	0.142
27	13	4.9 ± 0.2	11.0 ± 0.9	<0.001	-0.076	0.042	0.151
28	12	4.8 ± 0.2	11.1 ± 0.9	<0.001	-0.073	0.042	0.160
29	15	4.7 ± 0.2	11.1 ± 0.8	<0.001	-0.070	0.042	0.169
30	19	4.6 ± 0.2	11.1 ± 0.8	<0.001	-0.068	0.042	0.177
31	17	4.6 ± 0.2	11.2 ± 0.7	<0.001	-0.066	0.042	0.186
32	13	4.5 ± 0.2	11.2 ± 0.7	<0.001	-0.064	0.042	0.194
33	21	4.4 ± 0.2	11.3 ± 0.6	<0.001	-0.062	0.042	0.202
34	21	4.4 ± 0.2	11.3 ± 0.6	<0.001	-0.060	0.042	0.209
35	25	4.3 ± 0.2	11.4 ± 0.6	<0.001	-0.058	0.042	0.217
36	20	4.3 ± 0.2	11.4 ± 0.6	<0.001	-0.057	0.042	0.224
37	27	4.2 ± 0.2	11.4 ± 0.6	<0.001	-0.055	0.042	0.231
38	24	4.2 ± 0.3	11.5 ± 0.6	<0.001	-0.054	0.042	0.238
39	9	4.1 ± 0.3	11.5 ± 0.6	<0.001	-0.052	0.042	0.244
40	5	4.1 ± 0.3	11.6 ± 0.6	<0.001	-0.051	0.042	0.251

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.

IG: idade gestacional. *p*: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 6. Médias estimadas e taxa de variação da cisterna magna (CM), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.

IG(semanas)	N	Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
		Média ± EP	Média ± EP		Tx. Var ± EP	Tx. Var ± EP	
14	1	2.3 ± 0.5	-	-	0.39 ± 0.088	-	.
15	2	2.7 ± 0.5	-	-	0.37 ± 0.082	-	.
16	1	3.1 ± 0.4	-	-	0.35 ± 0.077	-	.
17	3	3.4 ± 0.3	-	-	0.33 ± 0.072	-	.
18	3	3.8 ± 0.3	-	-	0.32 ± 0.067	-	.
19	5	4.1 ± 0.2	-	-	0.30 ± 0.062	-	.
20	6	4.3 ± 0.2	-	-	0.28 ± 0.057	-	.
21	8	4.6 ± 0.2	5.8 ± 1.2	0.321	0.26 ± 0.053	0.77 ± 0.262	0.056
22	8	4.9 ± 0.2	6.6 ± 1.0	0.103	0.24 ± 0.048	0.70 ± 0.237	0.057
23	13	5.1 ± 0.2	7.2 ± 0.9	0.019	0.22 ± 0.044	0.63 ± 0.213	0.059
24	9	5.3 ± 0.2	7.8 ± 0.8	0.002	0.20 ± 0.041	0.56 ± 0.190	0.062
25	9	5.5 ± 0.3	8.4 ± 0.7	<0.001	0.18 ± 0.038	0.49 ± 0.167	0.068
26	7	5.7 ± 0.3	8.8 ± 0.7	<0.001	0.16 ± 0.036	0.42 ± 0.144	0.078
27	12	5.8 ± 0.3	9.2 ± 0.7	<0.001	0.14 ± 0.035	0.36 ± 0.123	0.098
28	12	6.0 ± 0.3	9.5 ± 0.7	<0.001	0.12 ± 0.034	0.29 ± 0.104	0.141
29	13	6.1 ± 0.4	9.8 ± 0.8	<0.001	0.11 ± 0.035	0.22 ± 0.089	0.241
30	16	6.2 ± 0.4	10.0 ± 0.8	<0.001	0.09 ± 0.037	0.15 ± 0.079	0.474
31	15	6.2 ± 0.4	10.1 ± 0.8	<0.001	0.07 ± 0.039	0.08 ± 0.076	0.886
32	9	6.3 ± 0.4	10.1 ± 0.8	<0.001	0.05 ± 0.042	0.01 ± 0.082	0.685
33	22	6.3 ± 0.5	10.1 ± 0.8	<0.001	0.03 ± 0.046	-0.06 ± 0.095	0.407
34	15	6.4 ± 0.5	10.0 ± 0.8	<0.001	0.01 ± 0.050	-0.13 ± 0.112	0.263
35	21	6.4 ± 0.5	9.8 ± 0.8	<0.001	-0.01 ± 0.054	-0.20 ± 0.132	0.190
36	20	6.3 ± 0.6	9.6 ± 0.9	0.002	-0.03 ± 0.059	-0.27 ± 0.154	0.149
37	21	6.3 ± 0.6	9.3 ± 0.9	0.006	-0.05 ± 0.064	-0.33 ± 0.176	0.126
38	19	6.2 ± 0.7	8.9 ± 1.0	0.024	-0.07 ± 0.069	-0.40 ± 0.200	0.110
39	7	6.2 ± 0.7	8.5 ± 1.1	0.077	-0.09 ± 0.074	-0.47 ± 0.223	0.100
40	3	6.1 ± 0.8	8.0 ± 1.3	0.194	-0.10 ± 0.079	-0.54 ± 0.248	0.093

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.
IG: idade gestacional. p: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 7. Médias estimadas e taxa de variação do diâmetro transverso do cerebelo, em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.

IG(sem. semanas)	N	Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
		Média ± EP	Média ± EP		Tx. Var ± EP	Tx. Var ± EP	
14	1	11.8 ± 0.9	-	-	1.4 ± 0.139	-	-
15	2	13.3 ± 0.8	-	-	1.5 ± 0.130	-	-
16	1	14.8 ± 0.6	-	-	1.5 ± 0.121	-	-
17	2	16.2 ± 0.5	19.2 ± 1.5	0.052	1.5 ± 0.112	0.9 ± 0.167	<0.001
18	4	17.8 ± 0.5	20.2 ± 1.4	0.089	1.5 ± 0.103	1.0 ± 0.162	<0.001
19	5	19.3 ± 0.4	21.2 ± 1.3	0.156	1.6 ± 0.094	1.0 ± 0.157	<0.001
20	5	20.9 ± 0.3	22.2 ± 1.2	0.281	1.6 ± 0.086	1.0 ± 0.152	<0.001
21	9	22.5 ± 0.3	23.2 ± 1.1	0.501	1.6 ± 0.077	1.0 ± 0.148	<0.001
22	7	24.1 ± 0.3	24.3 ± 1.0	0.841	1.6 ± 0.069	1.1 ± 0.145	<0.001
23	10	25.7 ± 0.3	25.4 ± 1.0	0.738	1.6 ± 0.062	1.1 ± 0.142	<0.001
24	8	27.4 ± 0.3	26.5 ± 0.9	0.358	1.7 ± 0.055	1.1 ± 0.140	<0.001
25	8	29.0 ± 0.3	27.6 ± 0.9	0.128	1.7 ± 0.050	1.1 ± 0.138	<0.001
26	6	30.7 ± 0.3	28.7 ± 0.9	0.035	1.7 ± 0.045	1.2 ± 0.137	<0.001
27	9	32.5 ± 0.4	29.9 ± 0.9	0.009	1.7 ± 0.043	1.2 ± 0.136	<0.001
28	11	34.2 ± 0.4	31.1 ± 1.0	0.002	1.8 ± 0.042	1.2 ± 0.137	<0.001
29	8	36.0 ± 0.4	32.3 ± 1.0	<0.001	1.8 ± 0.044	1.2 ± 0.138	<0.001
30	16	37.8 ± 0.4	33.6 ± 1.1	<0.001	1.8 ± 0.048	1.3 ± 0.140	<0.001
31	10	39.6 ± 0.4	34.9 ± 1.2	<0.001	1.8 ± 0.053	1.3 ± 0.142	<0.001
32	9	41.5 ± 0.5	36.1 ± 1.3	<0.001	1.9 ± 0.059	1.3 ± 0.145	<0.001
33	13	43.3 ± 0.5	37.5 ± 1.4	<0.001	1.9 ± 0.067	1.3 ± 0.148	<0.001
34	8	45.2 ± 0.5	38.8 ± 1.5	<0.001	1.9 ± 0.074	1.4 ± 0.152	<0.001
35	21	47.2 ± 0.6	40.2 ± 1.6	<0.001	1.9 ± 0.082	1.4 ± 0.157	<0.001
36	8	49.1 ± 0.6	41.6 ± 1.7	<0.001	2.0 ± 0.091	1.4 ± 0.162	<0.001
37	15	51.1 ± 0.7	43.0 ± 1.8	<0.001	2.0 ± 0.100	1.4 ± 0.167	<0.001
38	5	53.1 ± 0.7	-	-	2.0 ± 0.108	-	-
39	5	55.1 ± 0.8	-	-	2.0 ± 0.117	-	-

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.

IG: idade gestacional. p: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 8. Médias estimadas e taxa de variação do comprimento do fêmur (CF), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.

IG(semanas)	N	Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
		Média ± EP	Média ± EP		Tx. Var ± EP	Tx. Var ± EP	
13	4	10.9 ± 0.5	11.6 ± 0.8	0.471	3.4 ± 0.07	3.1 ± 0.12	<0.001
14	2	14.2 ± 0.5	14.6 ± 0.7	0.636	3.3 ± 0.07	3.0 ± 0.11	<0.001
15	4	17.5 ± 0.4	17.6 ± 0.6	0.857	3.2 ± 0.06	3.0 ± 0.10	<0.001
16	5	20.7 ± 0.4	20.6 ± 0.6	0.871	3.1 ± 0.06	2.9 ± 0.09	<0.001
17	6	23.8 ± 0.3	23.5 ± 0.5	0.580	3.1 ± 0.05	2.9 ± 0.09	<0.001
18	8	26.8 ± 0.3	26.3 ± 0.5	0.329	3.0 ± 0.05	2.8 ± 0.08	<0.001
19	10	29.8 ± 0.3	29.1 ± 0.4	0.160	2.9 ± 0.05	2.7 ± 0.07	<0.001
20	13	32.6 ± 0.3	31.8 ± 0.4	0.071	2.8 ± 0.04	2.7 ± 0.07	<0.001
21	12	35.4 ± 0.3	34.4 ± 0.4	0.032	2.7 ± 0.04	2.6 ± 0.06	<0.001
22	14	38.1 ± 0.3	37.0 ± 0.4	0.016	2.7 ± 0.03	2.6 ± 0.05	<0.001
23	16	40.8 ± 0.3	39.6 ± 0.4	0.010	2.6 ± 0.03	2.5 ± 0.05	<0.001
24	16	43.3 ± 0.3	42.0 ± 0.4	0.007	2.5 ± 0.03	2.5 ± 0.04	<0.001
25	18	45.8 ± 0.3	44.5 ± 0.4	0.006	2.4 ± 0.02	2.4 ± 0.03	<0.001
26	12	48.2 ± 0.3	46.8 ± 0.4	0.006	2.3 ± 0.02	2.3 ± 0.03	<0.001
27	18	50.5 ± 0.3	49.1 ± 0.4	0.006	2.3 ± 0.02	2.3 ± 0.03	<0.001
28	16	52.7 ± 0.3	51.4 ± 0.4	0.007	2.2 ± 0.02	2.2 ± 0.03	<0.001
29	21	54.9 ± 0.3	53.6 ± 0.4	0.009	2.1 ± 0.02	2.2 ± 0.03	<0.001
30	23	56.9 ± 0.3	55.7 ± 0.4	0.013	2.0 ± 0.02	2.1 ± 0.03	<0.001
31	24	58.9 ± 0.3	57.8 ± 0.4	0.021	1.9 ± 0.02	2.0 ± 0.04	<0.001
32	20	60.8 ± 0.3	59.8 ± 0.4	0.036	1.9 ± 0.03	2.0 ± 0.04	<0.001
33	32	62.6 ± 0.3	61.8 ± 0.4	0.069	1.8 ± 0.03	1.9 ± 0.05	<0.001
34	37	64.4 ± 0.3	63.7 ± 0.4	0.138	1.7 ± 0.04	1.9 ± 0.05	<0.001
35	33	66.0 ± 0.3	65.5 ± 0.4	0.275	1.6 ± 0.04	1.8 ± 0.06	<0.001
36	35	67.6 ± 0.3	67.3 ± 0.4	0.510	1.5 ± 0.04	1.8 ± 0.07	<0.001
37	32	69.1 ± 0.4	69.0 ± 0.4	0.831	1.5 ± 0.05	1.7 ± 0.07	<0.001
38	27	70.6 ± 0.4	70.7 ± 0.5	0.830	1.4 ± 0.05	1.6 ± 0.08	<0.001
39	13	71.9 ± 0.4	72.3 ± 0.5	0.547	1.3 ± 0.06	1.6 ± 0.09	<0.001
40	7	73.2 ± 0.5	73.9 ± 0.6	0.349	1.2 ± 0.06	1.5 ± 0.10	<0.001

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.

IG: idade gestacional. p: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 9. Médias estimadas e taxa de variação da circunferência abdominal (CA), em milímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.

IG(semanas)	N	Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
		Média ± EP	Média ± EP		Tx. Var ± EP	Tx. Var ± EP	
9,5	3	73.0 ± 3.9	86.0 ± 6.5	0.087	12.0 ± 0.6	10.2 ± 0.9	<0.001
14	2	85.0 ± 3.4	96.2 ± 5.7	0.090	11.9 ± 0.5	10.2 ± 0.9	<0.001
15	4	96.8 ± 2.9	106.3 ± 4.9	0.097	11.8 ± 0.5	10.1 ± 0.8	<0.001
16	3	108.6 ± 2.5	116.4 ± 4.3	0.114	11.7 ± 0.5	10.1 ± 0.8	<0.001
17	6	120.3 ± 2.2	126.5 ± 3.7	0.148	11.6 ± 0.4	10.0 ± 0.7	<0.001
18	7	131.9 ± 1.9	136.4 ± 3.2	0.217	11.6 ± 0.4	10.0 ± 0.6	<0.001
19	10	143.4 ± 1.6	146.4 ± 2.8	0.361	11.5 ± 0.4	9.9 ± 0.6	<0.001
20	14	154.8 ± 1.4	156.2 ± 2.5	0.633	11.4 ± 0.3	9.8 ± 0.5	<0.001
21	12	166.2 ± 1.3	166.0 ± 2.3	0.952	11.3 ± 0.3	9.8 ± 0.5	<0.001
22	13	177.5 ± 1.3	175.8 ± 2.2	0.516	11.2 ± 0.3	9.7 ± 0.4	<0.001
23	16	188.6 ± 1.3	185.5 ± 2.2	0.218	11.1 ± 0.2	9.7 ± 0.4	<0.001
24	16	199.7 ± 1.3	195.1 ± 2.3	0.078	11.0 ± 0.2	9.6 ± 0.3	<0.001
25	18	210.7 ± 1.4	204.7 ± 2.3	0.025	11.0 ± 0.2	9.5 ± 0.3	<0.001
26	12	221.6 ± 1.5	214.2 ± 2.4	0.008	10.9 ± 0.2	9.5 ± 0.3	<0.001
27	17	232.5 ± 1.6	223.6 ± 2.4	0.002	10.8 ± 0.2	9.4 ± 0.3	<0.001
28	16	243.2 ± 1.7	233.0 ± 2.5	<0.001	10.7 ± 0.2	9.4 ± 0.2	<0.001
29	21	253.9 ± 1.7	242.4 ± 2.5	<0.001	10.6 ± 0.2	9.3 ± 0.2	<0.001
30	23	264.5 ± 1.8	251.6 ± 2.5	<0.001	10.5 ± 0.2	9.2 ± 0.3	<0.001
31	24	275.0 ± 1.9	260.9 ± 2.5	<0.001	10.5 ± 0.2	9.2 ± 0.3	<0.001
32	20	285.4 ± 2.0	270.0 ± 2.6	<0.001	10.4 ± 0.2	9.1 ± 0.3	<0.001
33	32	295.7 ± 2.1	279.1 ± 2.6	<0.001	10.3 ± 0.3	9.1 ± 0.4	<0.001
34	36	305.9 ± 2.3	288.2 ± 2.7	<0.001	10.2 ± 0.3	9.0 ± 0.4	<0.001
35	33	316.1 ± 2.4	297.2 ± 2.8	<0.001	10.1 ± 0.3	9.0 ± 0.5	<0.001
36	35	326.2 ± 2.6	306.1 ± 3.0	<0.001	10.0 ± 0.4	8.9 ± 0.5	<0.001
37	32	336.1 ± 2.8	315.0 ± 3.2	<0.001	9.9 ± 0.4	8.8 ± 0.6	<0.001
38	27	346.0 ± 3.1	323.8 ± 3.6	<0.001	9.9 ± 0.4	8.8 ± 0.6	<0.001
39	13	355.9 ± 3.4	332.5 ± 4.0	<0.001	9.8 ± 0.5	8.7 ± 0.7	<0.001
40	7	365.6 ± 3.8	341.2 ± 4.6	<0.001	9.7 ± 0.5	8.7 ± 0.7	<0.001

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.

IG: idade gestacional. *p*: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 10. Médias estimadas e taxa de variação da relação comprimento do fêmur/circunferência abdominal (RELCFCA), segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.

IG(sem. semanas)	N	Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
		Média ± EP	Média ± EP		Tx. Var ± EP	Tx. Var ± EP	
13	3	0.179 ± 0.004	0.181 ± 0.006	0.525	0.0053 ±0.0005	0.0042 ±0.0008	<0.001
14	2	0.184 ± 0.004	0.185 ± 0.005	0.580	0.0049 ±0.0005	0.0039 ±0.0008	<0.001
15	3	0.188 ± 0.003	0.188 ± 0.005	0.644	0.0046 ±0.0005	0.0037 ±0.0007	<0.001
16	3	0.192 ± 0.003	0.192 ± 0.004	0.715	0.0042 ±0.0004	0.0035 ±0.0007	<0.001
17	6	0.196 ± 0.003	0.195 ± 0.004	0.793	0.0039 ±0.0004	0.0033 ±0.0006	<0.001
18	6	0.199 ± 0.002	0.198 ± 0.003	0.873	0.0035 ±0.0004	0.0031 ±0.0006	<0.001
19	10	0.202 ± 0.002	0.201 ± 0.003	0.948	0.0032 ±0.0003	0.0028 ±0.0005	<0.001
20	14	0.205 ± 0.002	0.204 ± 0.003	0.992	0.0028 ±0.0003	0.0026 ±0.0005	<0.001
21	12	0.207 ± 0.002	0.206 ± 0.002	0.957	0.0025 ±0.0003	0.0024 ±0.0004	<0.001
22	12	0.209 ± 0.002	0.209 ± 0.002	0.954	0.0021 ±0.0002	0.0022 ±0.0004	<0.001
23	16	0.211 ± 0.001	0.211 ± 0.002	0.988	0.0017 ±0.0002	0.0019 ±0.0003	<0.001
24	15	0.212 ± 0.001	0.212 ± 0.002	0.940	0.0014 ±0.0002	0.0017 ±0.0003	<0.001
25	18	0.213 ± 0.001	0.214 ± 0.002	0.832	0.0010 ±0.0002	0.0015 ±0.0002	<0.001
26	11	0.214 ± 0.001	0.215 ± 0.002	0.692	0.0007 ±0.0002	0.0013 ±0.0002	<0.001
27	17	0.214 ± 0.001	0.216 ± 0.002	0.530	0.0003 ±0.0001	0.0010 ±0.0002	<0.001
28	15	0.214 ± 0.001	0.217 ± 0.002	0.361	-0.0000 ±0.0001	0.0008 ±0.0002	<0.001
29	21	0.214 ± 0.001	0.218 ± 0.002	0.208	-0.0004 ±0.0001	0.0006 ±0.0002	0.002
30	22	0.214 ± 0.001	0.218 ± 0.002	0.094	-0.0007 ±0.0001	0.0004 ±0.0002	0.071
31	24	0.213 ± 0.001	0.219 ± 0.002	0.030	-0.0011 ±0.0002	0.0002 ±0.0002	0.520
32	19	0.211 ± 0.002	0.219 ± 0.002	0.006	-0.0014 ±0.0002	-0.0001 ±0.0003	0.790
33	31	0.210 ± 0.002	0.218 ± 0.002	<0.001	-0.0018 ±0.0002	-0.0003 ±0.0003	0.340
34	36	0.208 ± 0.002	0.218 ± 0.002	<0.001	-0.0021 ±0.0002	-0.0005 ±0.0004	0.141
35	33	0.206 ± 0.002	0.217 ± 0.002	<0.001	-0.0025 ±0.0003	-0.0007 ±0.0004	0.062
36	34	0.203 ± 0.002	0.216 ± 0.002	<0.001	-0.0029 ±0.0003	-0.0010 ±0.0004	0.030
37	32	0.200 ± 0.002	0.215 ± 0.002	<0.001	-0.0032 ±0.0003	-0.0012 ±0.0005	0.015
38	27	0.197 ± 0.002	0.214 ± 0.002	<0.001	-0.0036 ±0.0004	-0.0014 ±0.0005	0.009
39	13	0.194 ± 0.002	0.212 ± 0.003	<0.001	-0.0039 ±0.0004	-0.0016 ±0.0006	0.005
40	7	0.190 ± 0.003	0.211 ± 0.003	<0.001	-0.0043 ±0.0004	-0.0019 ±0.0006	0.004

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.

IG: idade gestacional. p: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 11. Médias estimadas e taxa de variação de índice de líquido amniótico, em centímetros, segundo a idade gestacional e a presença ou ausência de microcefalia.

IG (semanas)	N	Microcefalia			Microcefalia		
		Microcefalia		P*	Microcefalia		P†
		Não	Sim		Não	Sim	
Média ± EP	Média ± EP	Tx. Var	Tx. Var				
21	1	13.8 ± 1.0	-	-	0.130 ± 0.194	-	-
22	2	14.0 ± 0.8	-	-	0.113 ± 0.169	-	-
23	2	14.1 ± 0.7	-	-	0.099 ± 0.148	-	-
24	5	14.2 ± 0.6	18.2 ± 2.5	0.116	0.087 ± 0.130	-1.662 ± 0.868	0.046
25	5	14.2 ± 0.6	16.7 ± 1.8	0.198	0.077 ± 0.115	-1.346 ± 0.675	0.038
26	5	14.3 ± 0.5	15.5 ± 1.3	0.423	0.069 ± 0.102	-1.085 ± 0.519	0.029
27	12	14.4 ± 0.5	14.5 ± 1.1	0.921	0.061 ± 0.091	-0.870 ± 0.394	0.021
28	15	14.4 ± 0.5	13.7 ± 0.9	0.493	0.055 ± 0.082	-0.691 ± 0.294	0.015
29	16	14.5 ± 0.5	13.1 ± 0.9	0.170	0.049 ± 0.074	-0.542 ± 0.217	0.010
30	19	14.5 ± 0.5	12.6 ± 0.9	0.058	0.045 ± 0.067	-0.417 ± 0.162	0.009
31	19	14.6 ± 0.6	12.3 ± 0.8	0.023	0.040 ± 0.060	-0.312 ± 0.131	0.014
32	16	14.6 ± 0.6	12.0 ± 0.8	0.010	0.037 ± 0.055	-0.224 ± 0.121	0.050
33	29	14.6 ± 0.6	11.8 ± 0.8	0.005	0.034 ± 0.050	-0.150 ± 0.128	0.182
34	27	14.7 ± 0.6	11.7 ± 0.8	0.004	0.031 ± 0.046	-0.088 ± 0.143	0.430
35	29	14.7 ± 0.7	11.6 ± 0.8	0.003	0.028 ± 0.042	-0.035 ± 0.159	0.702
36	29	14.7 ± 0.7	11.6 ± 0.8	0.004	0.026 ± 0.039	0.010 ± 0.175	0.928
37	29	14.8 ± 0.7	11.6 ± 0.9	0.006	0.024 ± 0.036	0.048 ± 0.188	0.901
38	23	14.8 ± 0.8	11.7 ± 0.9	0.011	0.022 ± 0.033	0.080 ± 0.200	0.776
39	10	14.8 ± 0.8	11.8 ± 1.1	0.023	0.020 ± 0.030	0.106 ± 0.209	0.684
40	7	14.8 ± 0.8	11.9 ± 1.2	0.045	0.019 ± 0.028	0.129 ± 0.217	0.614

*Teste de Wald para comparação de médias. †Teste de Wald para comparação de taxas de variação.

IG: idade gestacional. p: nível de significância. EP: erro padrão

Tabela 12. Estatísticas descritivas das variáveis ultrassonográficas.

IG	CA		CC		Cerebelo		CF		CM	
	N	Média ± DP	N	Média ± DP		Média ± DP		Média ± DP		Média ± DP
13	3	71.3 ± 7.6	2	95.5 ± 7.8	0	(*)	4	11.3 ± 2.5	0	(*)
14	2	89.0 ± 15.6	2	103.0 ± 4.2	1	14.0 ± (*)	2	18.0 ± 5.7	1	1.0 ± (*)
15	4	98.3 ± 6.8	4	116.5 ± 7.9	2	14.5 ± 0.7	4	17.8 ± 1.5	2	3.5 ± 0.7
16	3	106.3 ± 7.5	4	125.0 ± 7.8	1	14.0 ± (*)	5	20.8 ± 1.9	1	3.0 ± (*)
17	6	119.5 ± 13.7	6	137.7 ± 13.7	2	20.5 ± 4.9	6	23.3 ± 1.9	3	3.7 ± 0.6
18	7	137.3 ± 9.8	8	152.6 ± 8.2	4	18.3 ± 0.5	8	27.3 ± 1.8	3	4.0 ± 1.0
19	10	148.7 ± 8.0	10	163.2 ± 5.9	5	19.8 ± 0.8	10	29.7 ± 1.6	5	3.8 ± 0.8
20	14	156.4 ± 19.1	13	177.8 ± 15.5	5	20.6 ± 1.1	13	32.6 ± 2.0	6	4.0 ± 0.9
21	12	166.9 ± 9.8	12	189.6 ± 8.3	9	21.9 ± 1.3	12	36.3 ± 2.1	8	4.8 ± 1.0
22	13	174.6 ± 7.0	12	191.2 ± 24.0	7	22.3 ± 1.1	14	38.1 ± 1.6	8	4.8 ± 1.3
23	16	188.1 ± 11.9	15	210.1 ± 11.9	10	25.1 ± 1.9	16	40.5 ± 2.4	13	5.5 ± 1.5
24	16	200.0 ± 11.6	15	212.7 ± 27.9	8	26.3 ± 1.8	16	43.7 ± 1.4	9	5.0 ± 1.0
25	18	208.7 ± 9.0	18	229.9 ± 14.3	8	31.3 ± 5.7	18	45.7 ± 1.6	9	5.3 ± 0.7
26	12	222.9 ± 10.2	12	231.9 ± 29.9	6	31.7 ± 3.7	12	47.8 ± 2.4	7	5.3 ± 0.5
27	17	226.2 ± 12.6	17	242.2 ± 20.3	9	31.4 ± 2.1	18	50.3 ± 2.0	12	6.9 ± 5.3
28	16	246.9 ± 16.1	16	259.7 ± 21.7	11	33.6 ± 2.2	16	52.6 ± 2.3	12	5.6 ± 1.1
29	21	244.3 ± 25.2	21	260.5 ± 19.4	8	35.5 ± 2.6	21	54.9 ± 3.5	13	7.5 ± 5.2
30	23	262.8 ± 17.1	23	273.7 ± 22.5	16	38.0 ± 3.0	23	55.8 ± 3.1	16	6.1 ± 2.0
31	24	270.2 ± 18.1	24	278.0 ± 22.5	10	39.5 ± 3.2	24	59.4 ± 2.3	15	6.9 ± 3.2
32	20	277.0 ± 26.8	20	280.0 ± 34.3	9	42.4 ± 3.3	20	60.4 ± 3.8	9	6.1 ± 2.7
33	32	294.5 ± 13.0	32	296.0 ± 25.7	13	44.8 ± 1.9	32	62.8 ± 2.2	22	6.3 ± 2.3
34	36	298.6 ± 20.2	35	286.5 ± 33.8	8	46.6 ± 3.1	37	64.3 ± 1.9	15	7.3 ± 4.7
35	33	316.7 ± 23.7	33	302.4 ± 27.6	21	47.0 ± 3.4	33	66.0 ± 3.8	21	6.3 ± 1.4
36	35	317.7 ± 22.6	35	279.3 ± 40.0	8	45.8 ± 9.7	35	68.0 ± 2.6	20	9.5 ± 6.3
37	32	329.3 ± 23.5	32	296.4 ± 37.4	15	49.9 ± 2.9	32	69.7 ± 2.2	21	6.4 ± 4.0
38	27	332.6 ± 28.5	27	292.2 ± 41.3	5	53.0 ± 4.0	27	69.8 ± 2.5	19	8.0 ± 6.0
39	13	340.2 ± 28.5	13	296.3 ± 43.4	5	55.4 ± 1.9	13	72.2 ± 2.3	7	5.9 ± 2.0
40	7	330.3 ± 48.4	7	302.4 ± 42.6	0	(*)	7	71.3 ± 2.1	3	5.0 ± 1.7

Tabela 13. Continuação da tabela 12: Estatísticas descritivas das variáveis ultrassonográficas.

IG	DBP		DOF		ILA		RELCFCA		VLPOST	
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP
13	4	23.3 ± 1.7	0	(*)	0	(*)	3	0.163 ± 0.006	0	(*)
14	2	27.0 ± 0.0	1	34.0 ± (*)	0	(*)	2	0.200 ± 0.028	0	(*)
15	4	30.3 ± 1.9	3	42.7 ± 1.5	0	(*)	3	0.173 ± 0.015	1	7.0 ± (*)
16	5	34.4 ± 3.3	3	44.3 ± 1.5	0	(*)	3	0.180 ± 0.017	1	4.0 ± (*)
17	6	38.3 ± 4.3	3	51.3 ± 1.5	0	(*)	6	0.193 ± 0.010	2	4.0 ± 0.0
18	8	41.1 ± 2.5	6	54.5 ± 3.3	0	(*)	6	0.198 ± 0.012	4	6.3 ± 1.3
19	10	44.3 ± 1.7	6	57.8 ± 3.8	0	(*)	10	0.201 ± 0.009	5	5.4 ± 1.5
20	14	46.8 ± 5.0	5	61.8 ± 1.9	0	(*)	14	0.211 ± 0.015	5	5.4 ± 1.7
21	12	50.9 ± 2.7	10	65.5 ± 3.0	1	16.0 ± 2.1	12	0.213 ± 0.014	7	4.9 ± 1.1
22	15	51.4 ± 7.0	11	67.5 ± 7.1	2	11.5 ± 4.9	12	0.216 ± 0.017	6	5.5 ± 1.2
23	17	56.3 ± 3.9	12	74.0 ± 5.4	2	15.5 ± 0.7	16	0.209 ± 0.019	13	5.5 ± 2.2
24	16	56.4 ± 8.7	13	74.8 ± 8.6	5	15.2 ± 3.3	15	0.215 ± 0.014	9	4.9 ± 0.9
25	18	62.0 ± 3.9	12	80.8 ± 4.7	5	13.6 ± 0.9	18	0.213 ± 0.010	11	4.9 ± 1.9
26	12	62.3 ± 8.4	7	78.4 ± 12.4	5	17.2 ± 3.6	11	0.213 ± 0.009	7	5.3 ± 2.1
27	18	64.8 ± 5.7	15	86.5 ± 7.0	12	15.5 ± 3.8	17	0.219 ± 0.013	13	6.5 ± 4.7
28	16	69.6 ± 6.7	12	91.3 ± 5.8	15	15.7 ± 5.5	15	0.212 ± 0.011	12	5.3 ± 2.6
29	21	70.8 ± 6.2	19	93.3 ± 5.9	16	13.8 ± 4.8	21	0.220 ± 0.014	15	6.7 ± 4.7
30	23	74.1 ± 6.7	20	101.8 ± 20.9	19	15.5 ± 5.4	22	0.209 ± 0.016	19	5.5 ± 2.9
31	24	76.2 ± 6.7	20	98.0 ± 6.9	19	13.9 ± 4.4	24	0.217 ± 0.014	17	6.9 ± 5.5
32	20	76.7 ± 9.9	17	98.0 ± 11.5	16	14.3 ± 6.0	19	0.214 ± 0.016	13	5.9 ± 3.3
33	32	80.7 ± 8.0	26	104.0 ± 8.7	29	12.2 ± 4.6	31	0.209 ± 0.011	21	5.5 ± 2.7
34	37	78.4 ± 9.4	30	102.1 ± 11.3	27	13.8 ± 4.9	36	0.212 ± 0.016	21	7.1 ± 5.1
35	33	82.8 ± 8.1	30	103.6 ± 10.7	29	14.0 ± 6.0	33	0.205 ± 0.016	25	5.8 ± 3.8
36	35	77.5 ± 9.8	25	95.4 ± 17.4	29	13.5 ± 4.0	34	0.210 ± 0.015	20	8.7 ± 4.3
37	31	81.9 ± 9.7	29	102.1 ± 14.2	29	11.8 ± 6.1	32	0.208 ± 0.016	27	7.2 ± 4.8
38	27	80.7 ± 11.5	21	103.1 ± 14.8	23	13.4 ± 5.7	27	0.206 ± 0.018	24	8.4 ± 4.8
39	13	80.9 ± 11.8	11	101.3 ± 19.6	10	14.3 ± 8.0	13	0.209 ± 0.021	9	7.0 ± 5.3
40	7	81.1 ± 13.1	4	117.5 ± 9.7	7	12.0 ± 4.1	7	0.216 ± 0.040	5	6.0 ± 4.6

