



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

BARBARA CRISTINA DE CARVALHO OLIVEIRA

A MICROCEFALIA NO BRASIL E OS FATORES RECORRENTES A DOENÇA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
UNICEUB, como pré-requisito para obtenção do
grau bacharel em Biomedicina.

Orientador: Professor Dr. Bruno Silva Milagres.

BRASÍLIA

2016

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, porque sem ele nada disso e nenhuma conquista teria valido a pena até agora. Sempre me abençoando cada vez mais.

Gostaria de agradecer ao meu orientador Bruno Silva Milagres que me acolheu desde o primeiro semestre como aluna. Agradeço por sua paciência e auxílio em todos esses anos na graduação, principalmente agora. Sempre me atendendo com boa vontade em horários que, na maioria das vezes, era de seu descanso. Definitivamente, foi um dos professores que mais fez diferença em minha trajetória acadêmica. Por isso, muito obrigada.

Também agradeço aos meus pais, Luiz Augusto e Denise Ferreira, porque sem o suporte deles em diversas fases da minha trajetória nem aqui eu teria chegado. Ainda mais o meu pai, coitado, que ficou esses quatro anos me ajudando em diversos pontos que foram cruciais na minha formação.

Aos meus amigos Luan Monteiro, Lorena Macedo e Igor Ribeiro que sempre estiveram comigo me suportando até nos momentos mais chatos. Obrigada gente, por serem esses amigos fabulosos que vocês são.

E por fim, as duas pessoas que me acompanharam desde o início da graduação, sempre me ajudando em tudo, até em questões emocionais. Lauren Creton, minha irmã fictícia, e Jessica Silva, a alma mais caridosa do Ceub. Vocês são as pessoas mais maravilhosas desse mundo e agradeço por serem minhas amigas, de verdade. Obrigada por me deixarem ser amiga de vocês, obrigada por me suportarem esse tempo todo e obrigada por confiarem em mim seus segredos como eu confio em vocês. Não mudem nunca!

“Nenhum obstáculo é grande demais quando confiamos em Deus.”

Autor desconhecido.

A MICROCEFALIA NO BRASIL E OS FATORES RECORRENTES A DOENÇA

BARBARA CRISTINA DE CARVALHO OLIVEIRA¹
BRUNO SILVA MILAGRES²

RESUMO

A microcefalia é caracterizada pelo recém-nascido possuir um perímetro cefálico menor do que o normal. Essa malformação pode estar envolvida a diversos tipos de fatores internos como os genéticos, levando a síndromes, fenilcetonúria materna, desnutrição e desordem metabólica ou a fatores externos como as drogas, radiações e infecções, tendo a Zika como ultimo tipo de fator infeccioso confirmado. Logo, esse trabalho foi realizado por uma revisão narrativa a qual foi utilizado artigos, revistas e livros que possuíam um embasamento científico. O estudo desses fatores é importante para melhor compreensão e, conseqüentemente, no aprimoramento dos cuidados com as gestantes tendo como prioridade na redução das notificações sobre essa malformação. Apesar de ser relata na literatura há muito tempo ela só passou a se tornar uma grande preocupação para a saúde pública atualmente, já que as notificações sobre essa patologia se tornaram muito mais recorrentes devido a sua associação com o vírus Zika.

Palavras-Chave: Microcefalia, Alteração no SNC, Síndrome, Microcephaly, Gestantes.

ABSTRACT:

The microcephaly is characterized by the newborn head circumference has a lower than normal. This defect may be involved in a variety of internal factors such as genetic, leading to syndromes, maternal phenylketonuria, malnutrition and metabolic disorder or external factors like drugs, radiation and infection, with the last type of Zika as confirmed infectious factor. Thus, this work was carried out by a narrative review which was used articles, magazines and books that had a scientific basis. The study of these factors is important for better understanding and consequently the improvement of care for pregnant women with priority on reducing notifications about this malformation. Despite being reported in the literature for a long time she just happened to become a major concern for public health currently, since notification of this pathology have become much more recurring because of its association with the Zika virus.

Keywords: Microcephaly, Change the CNS, Syndrome, Microcephaly, Pregnant Women.

¹ Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília- UniCEUB

² Possui doutorado em Biologia Celular e Molecular na Universidade Federal de Ouro Preto; atua na secretária de vigilância em saúde, no Ministério da Saúde; na coordenação geral de laboratórios de saúde pública; e como professor no Centro Universitário de Brasília- UniCEUB.

1.Introdução

A microcefalia é caracterizada quando o recém-nascido possui um crânio pequeno de forma congênita. Ainda que sua definição não esteja de modo padronizado, ela já é conhecida pelo perímetro cefálico (PC) estar abaixo do padrão das curvas necessárias, tanto para a idade quanto para o sexo. Se o PC for baixo ele irá indicar, automaticamente, a existência de um cérebro pequeno (PERNAMBUCO, 2015).

Sua identificação é feita a priori pela medida do PC, que é um processo muito comum no auxílio clínico de recém-nascido, com o objetivo de fazer uma identificação de possíveis doenças neurológicas (DUNCAN et al., 2014). A Organização Mundial de Saúde (OMS), estabelece que essa malformação é definida através desse exame que deverá ser realizado, pelo menos, 24 horas depois do seu nascimento e durante sua primeira semana pós parto (BRASIL, 2016a).

Essa medida é realizada com a utilização de uma fita métrica não-extensível, sendo posicionada na testa, dando uma volta no crânio, e mantendo-a reta de forma que permaneça paralela a região acima das orelhas (DUNCAN et al., 2013). Os valores resultantes poderão ser apresentados, diretamente, em centímetros, percentis ou desvios padrão (DP) que são determinados através de uma comparação referencial ao sexo e idade (BRASIL, 2015c). Em seguida, serão registrados nos gráficos estabelecidos para o crescimento craniano, possibilitando na criação da curva de cada recém-nascido e sua comparação com os valores normais já estabelecidos. (DUNCAN et al., 2013). As curvas de crescimento de Fenton e as de crescimento da OMS dão parâmetros avaliativos similares usando o percentis para acompanhar o desenvolvimento do recém-nascido (BRASIL, 2015c).

A medida do PC que irá acabar definindo a microcefalia seria, no caso, menor que dois desvios-padrões (31 cm após o nascimento) pela curva de Felton. Enquanto, a OMS considera que se for menor que três desvios-padrões (30 cm após nascimento) ela já é classificada como uma microcefalia grave (BRASIL, 2016a). Já o Ministério da Saúde (MS), junto com as secretarias estaduais e municipais de Saúde, passaram a adotar, 32 cm como medida para ser feito uma triagem e possível identificação de recém-nascidos que são portadores de microcefalia (BRASIL, 2015a).

Além desse teste físico procedido após o parto, os médicos também poderão realizar um acompanhamento através de exames neurológicos e de imagem, tendo a Ultrasonografia Transfontanela, Ressonância Magnética e a Tomografia Computadorizada (BRASIL, 2016b).

Existem duas formas de microcefalia, a primária e a secundária. A primária é quando o cérebro não consegue se desenvolver normalmente durante os sete primeiros meses de gestação, ocasionada por uma alteração genética que poderá ser herdada de forma dominante ou recessiva; ou por uma alteração cromossômica provocada por deleções, trissomias e translocações. Já a secundária é dada quando há um crescimento normal do cérebro e, posteriormente, acaba sofrendo algum tipo de dano alterando o seu desenvolvimento dentro do útero, ou seja, poderá ser adquirido durante os últimos meses de gestação. Esse grupo poderá ser de origem pré-natal tardia, perinatal ou pós-natal podendo ter sido ocasionado por um problema vascular, hemorragia, infecções, exposição a drogas, álcool, radiações, desnutrição, fenilcetonúria materna e desordens metabólicas (PEÑAS; ANDÚJAR, 2007; FERREIRA et al., 2004).

Essa malformação não quer dizer, necessariamente, que há modificações motoras ou mentais. Se a microcefalia for de origem familiar, existe a possibilidade de a criança obter sua função cognitiva normal. No entanto, em grande parte dos casos de microcefalia relatados, elas apresentavam alterações motoras e cognitivas que oscilam conforme o nível do comprometimento cerebral. Ao todo, as crianças irão apresentar um atraso no seu desenvolvimento neuropsicomotor com alteração motora e cognitiva de forma significativa e, em poucos casos, também existe o comprometimento da audição e visão (BRASIL, 2015b).

Pelo fato de estar aumentando de forma crescente a quantidade de casos sobre essa alteração craniana, ficou muito mais recorrente e se tornando um grande problema para a saúde pública, tanto no presente, devido a necessidades específicas para o recém-nascido, quanto no futuro, pois irá exigir uma grande demanda de profissionais especializados para tratar e acompanhar essas crianças no decorrer de suas vidas.

Desse modo, esse trabalho é realizado com a finalidade de esclarecer os fatores tanto genéticos ou ambientais que estão relacionados á microcefalia e sua situação epidemiológica no Brasil.

2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa que, de acordo com Rother (2007) elas devem ser publicações amplas, designadas para relatar e discutir o desenvolvimento de um assunto específico sob um ponto de vista teórico ou contextual. É constituído de artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, disponibilizados

nas seguintes bases de dados: Scielo, PubMed, Ministério da Saúde, BVS/BVSMS, além de livros e revistas para discussão de artigos entre os anos de 2001 a 2016. Dados de datas anteriores a esta são provenientes de livros e documentos de acordo com a relevância literária que apresentam.

A busca foi executada por assunto, utilizando-se as seguintes palavras-chave: microcefalia, epidemiologia, síndromes, infecção.

2.1 Critérios para inclusão

Os critérios de inclusão foram artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados supracitadas nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, datadas entre 2001 a 2016, de domínio público, e que estiverem de acordo com os objetivos deste estudo. Também foram usados monografias, dissertações e teses lançadas nos últimos dez anos e que estão disponíveis nas bases de dados.

2.2 Critérios para exclusão

Foram excluídos os artigos publicados em revistas não-indexadas, monografias, dissertações e teses, que não permitem acesso público, artigos indisponíveis ou repetidos, assim como artigos que estão fora do período datado, artigos de opinião ou de reflexão.

3. Desenvolvimento

3.1 Microcefalia Primária

A microcefalia primária está associada às patologias genéticas que se apresentam de forma evidente desde o período neonatal podendo ser identificadas de forma isolada ou associada a outras anormalidades neurológicas e/ou sistêmicas. Na sua forma isolada ela irá, inicialmente, ter um desenvolvimento psicomotor normal, demonstrando apenas uma dismorfia com o craniofacial desproporcional. Geralmente são herdadas de forma autossômica dominante e apresentam testes de inteligência e neuroimagens normais. Enquanto na sua forma associada, tendo mais chances de ser herdada de forma autossômica recessiva, poderá apresentar em conjunto a sinais neurológicos e síndromes (PEÑAS; ANDÚJAR, 2007).

3.1.1 Patologias Genéticas

Nas patologias genéticas é descrito sobre a microcefalia primária autossômica recessiva (MPAR) ou Primary Autosomal Recessive Microcephaly (MPCH) a qual é considerada como uma desordem geneticamente heterogênea que foi, atualmente, mapeado seis tipos de locus o MPAR1, MPAR2, MPAR3, MPAR4, /MPAR5 e MPAR6 (LEAL, 2005).

Ela é descrita como um distúrbio humano raro no qual o córtex cerebral acaba sendo reduzido devido a uma falha no seu desenvolvimento normal, levando á uma microcefalia e não pela regressão ou degeneração tecidual neural (ROBERTS et al., 2002).

Um exemplo disso é o MPAR1, que foi localizado no cromossomo 8p23 em um intervalo de 23cm (JACKSON et al., 2002). Sua origem se dá por mutações em homozigose no gene microcefalina, a qual é expressa em níveis muito altos em volta dos ventrículos laterais do cérebro que está em desenvolvimento. Aqui as células progenitoras irão se dividir e gerar neurônios que migrarão para produzir o córtex cerebral (LEAL, 2005).

Além disso, a microcefalina tem o papel de codificar o domínio da proteína possuidora do BRCA 1 C-terminal (BRCT). Esse domínio de BRCT é descrito na literatura por estar presente em diversas proteínas que atuam no controle do ciclo celular. Por isso que se houver uma mutação na microcefalina ela poderá levar a uma alteração na regulação natural do ciclo celular das células progenitoras neurais. Esse domínio também é encontrado em diversas proteínas de reparação do DNA e que se houver perda de função dos genes de reparação ele acabará sendo induzido a um processo de apoptose, de forma excessiva, durante a neurogênese. Um exemplo de síndrome ocasionada por uma mutação nesse domínio é a síndrome de quebra Nijmegen que irá levar o individuo a obter a microcefalia, retardo de crescimento, imunodeficiência e instabilidade cromossômica (JACKSON et al., 2002).

No caso do MPAR5, encontrada no cromossomo no 1q31, as mutações por homozigose serão no gene *ASPM* (*abnormal spindle-like microcephaly associated*), a qual é responsável pela formação e funcionamento do fuso mitótico dos neuroblastos durante a fase embrionária. Modificações nessa proteína poderão impedir que os neuroblastos possam dar continuidade na sua divisão celular, fazendo com que elas permaneçam em metáfase e lesando no desenvolvimento do sistema nervoso central (LEAL, 2005).

Ainda há MPAR2 que foi localizado no cromossomo 19q13, MPAR3 encontrada no 9q34, MPAR4 no 15q15-q21 e MPAR6 13q12.2 2 (KUMAR A et al., 2004). Contudo, apesar do MPAR apresentar essa heterogeneidade de locus, ela não irá apresentar essa mesma

heterogeneidade fenotípica, pois, nos casos que foram estudados, os indivíduos apresentavam diferentes locus, mas com quadro clínico equivalente, onde o córtex se apresentava de forma reduzida e levando, conseqüentemente, á uma microcefalia (LEAL, 2005).

3.1.2 Alterações Cromossômicas

Nas alterações cromossômicas é descrito sobre anomalias em vários cromossomos autosomos levando a trissomias, deleções e translocações como as que serão citadas na tabela 1. (PEÑAS; ANDÚJAR, 2007).

Tabela 1. Síndromes que levam a uma microcefalia

Síndrome	Alteração cromossômica	Referências
Monossomia 1p36	Deleção do 1p36	(ANGELO et al., 2005).
Cornelia de Lange	Translocação e trissomia no grupo D	(WERNECK, MARÇALLO, 1972).
Cri-du-Chat	Translocação no cromossomo 5 (monossomia 5p ou trissomia 5p)	(MACHADO et al., 2007).
Rubinstein-Taybi	Microdeleção no cromossomo 16p13.3/ Mutação no gene CREBBP ou EP300.	(MARECOS et al., 2014).
Seckel	Alteração no cromossomo 2 (“Gene anão”)	(DOMÍNGUEZ et al., 2011; QUIRINO et al., 2012).
Smith-Opitz	Mutação no gene DHCR7	(CARDOSO et al., 2012).
Edwards	Trissomia do cromossomo 18	(WINK et al., 2001).
Down	Trissomia do cromossomo 21	(PAIVA C.F et al, 2016).

3.2 Microcefalia Secundária

A microcefalia secundária está relacionada a uma lesão cerebral adquirida na fase pré-natal, perinatal ou pós-natal. Aqui o cérebro irá começar seu desenvolvimento normal e depois sofrerá um dano levando a uma alteração no seu desenvolvimento (PEÑAS; ANDÚJAR, 2007).

Na fase pré-natal, é causada por uma patologia intra-uterina onde o neonato terá o PC normal mas com um início no desenvolvimento da microcefalia, apresentando uma paralisia cerebral, atraso mental e epilepsia. A segunda, no caso, é a perinatal, onde o paciente irá nascer com o PC normal e após seis meses acaba desenvolvendo a microcefalia que, na maioria das vezes, irá ter como quadro clínico as convulsões e encefalopatias. Apresentam, também, uma paralisia cerebral e atraso mental. Poderá ser causada por uma anóxia, isquemia, hemorragia e traumatismo. E, por fim a de origem pós-natal a qual ocorre nos dois primeiros anos de vida, atuando na maior fase de crescimento do crânio. Demonstam sinais de paralisia cerebral, convulsões e atraso mental também. Sua causa pode ser resultante de uma hipóxia, isquemia, infecções, traumas cerebrais e formas sistêmicas (PEÑAS; ANDÚJAR, 2007).

3.2.3 Principais Etiologias

3.2.3.1 Drogas

A introdução de qualquer droga ou substância química nas gestantes, seja para fins terapêuticos ou não, podem levar ao cruzamento placentário, que começa a partir da quinta semana, a não ser que haja uma destruição ou modificação na sua composição. Isso irá levar, conseqüentemente, a interação do feto com a droga e a exposição de seus órgãos (SILVA; TOCCI, 2002). Logo, o uso de qualquer tipo de droga durante o período gestacional poderá levar efeitos adversos para o recém-nascido (PACINI, 2016).

As que acabam alterando o sistema nervoso central e conseguem atravessar a barreira hematoencefálica como, por exemplo, o álcool, cocaína e sedativos, são substâncias lipofílicas com peso molecular baixo proporcionando na facilidade de sua passagem pela placenta, especialmente as últimas duas substâncias que só atravessam por vias intranasais e intravenosas, já que não passam pelo sistema hepático da grávida (SILVA; TOCCI, 2002).

Utilização de narcóticos no período gestacional poderá levar a alterações na gestação, comprometendo o crescimento fetal de duas formas diferentes, ou por um hipodesenvolvimento global associada a uma má nutrição na fase intra-uterina ou malformações de forma elevada da teratogênese. Essa teratogênese é uma anomalia gerada em órgãos fetais que se torna evidente na sua forma estrutural ou funcional tendo manifestações típicas como um retardo de crescimento ou morte, malformação (deficiência na estrutura do órgão ou em sua função como, por exemplo, uma microcefalia) ou carcinogênese, podendo acontecer pela transferência da droga pela placenta dependendo do seu grau de absorção, armazenamento, metabolismo, peso molecular, ligação proteica, carga elétrica e lipossolubilidade (PACINI, 2016).

O uso de cigarros pode afetar o feto por causa do monóxido de carbono inalado, o qual levará a um aumento gradativo de carboxiemoglobina (CoHb) no sangue, tanto da gestante quanto do feto, levando a uma dificuldade no transporte de oxigênio e, conseqüentemente, uma menor oxigenação tecidual podendo levar a uma hipóxia fetal. O alcatrão atua na interferência do transporte das substâncias para a placenta, reduzindo na entrada de nutrientes importantes para o crescimento fetal; a nicótica tem capacidade de atravessar a placenta, elevando a resistência da vascularização pela vasoconstrição nos vasos do útero, diminuindo a perfusão espacial intravenoso levando a uma redução da disponibilidade do oxigênio e, conseqüentemente, a uma baixa quantidade de oxigênio para o feto. Essas duas últimas substâncias também poderão levar a uma liberação de adrenalina e noradrenalina, gerando uma redução no fluxo plasmático no útero, elevando sua resistência vascular, pressão arterial e sua frequência cardíaca podendo promover uma hipóxia fetal e, conseqüentemente, a uma microcefalia. (SILVA; TOCCI, 2002).

A introdução do álcool pode levar a danos fetais em diversas fases, dependendo de quando foi consumido. Na fase pré-natal, onde se tem a concepção e as primeiras semanas, pode ter uma alteração de natureza mutagênica ou citotóxica resultando em alterações cromossômicas. O risco de malformações e dimorfismo facial ocorrem no primeiro trimestre onde se tem a fase de organogênese, pois o feto fica exposto aos componentes do álcool porque o feto não possui enzimas que realizam a biotransformação desse componente e seu metabólito, o acetaldeído (COSTA; TOCCI, 2001). Já no segundo semestre, poderá ocorrer uma maior quantidade de casos abortivos espontâneos e no terceiro trimestre é quando ele consegue lesionar tecidos do sistema nervoso como no cérebro, córtex pré-frontal e o hipotálamo (SEGRE, 2010).

O álcool, quando é ingerido, acaba entrando na circulação e indo diretamente para o fígado onde será metabolizado e transformado em acetaldeído, tendo grande capacidade de ser incorporado por todos os tecidos e líquidos. Nas grávidas o álcool poderá cruzar a placenta, com o auxílio do sangue materno, passando para o líquido amniótico e, conseqüentemente, para o feto. Depois de uma hora, a quantidade desse etanol que passou a estar presente no líquido amniótico e no sangue fetal acaba ficando de forma igual ao que está presente no sangue da gestante (SEGRE, 2010). Contudo, a placenta não consegue metabolizar essa substância por ter uma capacidade metabólica reduzida e o fígado do feto também não irá possuir um sistema eficaz para essa atividade. Logo, é bem provável que o líquido amniótico acabe se tornando um depósito de etanol já que eles permanecem em concentrações mais altas do que na circulação sanguínea materna (ANDRADE; ANTHONY; SILVEIRA, 2009).

Essa substância leva o feto a possuir um retardo mental, porque o seu cérebro se torna extremamente vulnerável ao contato com o álcool durante a gravidez já que, dentro do útero, o etanol passa a ser um acetaldeído após sua metabolização no fígado, sendo assim, a primeira substância resultante do metabolismo do etanol na circulação materna e fetal. Pesquisadores já comprovaram que o acetaldeído provoca a inibição do crescimento e migração do neurônio resultando na microcefalia (SEGRE, 2010).

3.2.3.2 Radiações

Nas duas primeiras semanas de gestação o feto é mais sensível à utilização de radiações, nessa fase o embrião poderá absorver ou abortar, aumentando as chances de se obter uma malformação craniofacial. É considerado um alto risco de aborto nesse período quando houver uma introdução maior do que 10rad (100 miliGray). Quando chega à terceira até a décima quinta semana de gestação, fase de ocorrência da organogênese, a alteração fetal acabará sendo de uma morte celular resultante da radiação, alteração na migração e na divisão celular. Nesse período é que há grandes probabilidades de desenvolver diversas anomalias no sistema nervoso central, levando a uma possível hidrocefalia e microcefalia. Exposição a radiação superior a 100 mGy pode levar o feto a desenvolver um retardo mental e diminuição no QI. Esses riscos irão prevalecer até a trigésima semana, após a trigésima segunda não são mais considerados significativos na formação do feto (LPPOLITO; MEDEIROS, 2005).

3.2.3.3 Fenilcetonúria Materna

A fenilalanina é um aminoácido que poderá ser obtido através de alguns alimentos. Ao ser introduzido no organismo, uma parte pequena dela será usada para a formação de proteínas enquanto a outra parte é direcionada para o fígado onde, com o auxílio da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), será convertida em tirosina, que é usada tanto para produção de proteínas quanto para atuar como precursora de substâncias como neurotransmissores, hormônios e melanina. Logo, se houver uma falha na atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, a fenilalanina não será convertida em tirosina, levando a uma quantidade excedente no sangue (hiperfenilalanemia) que, nesse caso, acaba sendo convertida em ácido fenilpirúvico. Esse ácido acaba impedindo a atividade de algumas vias metabólicas que são responsáveis pela formação de alguns lipídeos importantes na produção da membrana de mielina, resultando em alterações severas no desenvolvimento neurológico do indivíduo que, em neonatos, acabam levando a uma microcefalia já que possui facilidade em atravessar a placenta (GONÇALVES et al., 2010).

Portanto, a fenilcetonúria materna é resultante de um erro no metabolismo de aminoácidos ocasionada por uma herança autossômica recessiva. As mulheres que possuem essa doença na idade fértil devem realizar um acompanhamento dos níveis séricos da fenilalanina (FAL), sendo antes e durante a gestação para diminuir o risco de ser desenvolvida uma hiperfenilalaninemia materna que podem gerar, conseqüentemente, uma fenilcetonúria (FNC) tanto na gestante quanto no feto, ou em uma malformação do sistema nervoso central (PEREIRA; HAACK, 2012).

3.2.3.4 Desnutrição e desordem metabólica

Quando a mulher fica grávida sua demanda nutricional é aumentada com objetivo de conseguir promover o crescimento normal do embrião, que é iniciado a partir da sua concepção. Comprovando que, sua dieta e saúde são de extrema importância para o feto que, apesar de ainda ser muito pequeno, é importante a existência desse equilíbrio entre os nutrientes ingeridos impedindo as malformações futuras. Portanto, se houver uma deficiência nutricional durante a gravidez o feto poderá, por exemplo, ter alterações no seu metabolismo proteico, reduzindo na passagem de aminoácidos da mãe para o feto e levando a uma prejudicação no metabolismo e formação tecidual. Também poderá ter deficiência de iodo e

folato, resultando em um dano cerebral, peso abaixo do normal, retardamento no crescimento, malformação no tubo neural (resultando em uma microcefalia), aborto após a vigésima semana de gestação e anemia (EINLOFT et al, 2012).

3.2.3.5 Infecções

a. Toxoplasmose:

É uma zoonose provocada pelo *Toxoplasma gondii* e é de grande importância quando afetam as gestantes, pois podem gerar um alto comprometimento fetal. Dentro das alterações funcionais e anatômicas ocasionadas pela toxoplasmose congênita podem ser incluídas a dificuldade no crescimento intrauterino, aborto, prematuridade, deficiências oculares, hidrocefalia, retardo mental, microcefalia, hepatoesplenomegalia e calcificação cerebral. Na maioria dos casos essa infecção pode ocorrer sem sintomas ou com eles bem brandos e inespecíficos. O ministério da saúde auxilia na utilização do procedimento da triagem sorológica, através de detecção dos anticópos IgM e IgG, tendo com mais atenção em locais e/ou regiões que apresentam mais prevalência da infecção (BRASIL, 2012).

b. Rubéola:

A rubéola é um vírus do gênero *Rubivirus*, sendo contagiosa apenas pelas secreções respiratórias que estão infectadas. Nas primeiras doze semanas em gestantes há uma porcentagem de 90% da transmissão da mãe para o feto (COSTA et al., 2013).

Esse vírus se mostra muito tóxico para tecidos do embrião na fase inicial da embriogênese, levando a uma viremia materna e, conseqüentemente, um possível aborto, natimortalidade e infecção placentária juntamente com a embrionária persistente resultando em uma Síndrome de Rubéola Congênita (SRC) facilitando na apresentação de glaucoma, cardiopatia, catarata, surdez, retardamento mental, cegueira e microftalmia (BRASIL, 2012)

Um recém nascido portador desse vírus ou da SRC pode fazer uma liberação desse vírus pelas narinas, urina, sangue e até mesmo fezes durante doze a dezoito meses de vida (COSTA et al., 2013).

No exame clínico das grávidas com essa infecção se dá pela presença de exantema maculopapular, que aparece nas duas ou três semanas após o contato com o vírus, tendo uma

duração de até cinco dias. Durante essa fase poderá ter a ocorrência de febrícula e adenomegalia. Os sinais e sintomas mais predominantes seria a de mal-estar, cefaleia, febre passageira e conjutivite. É realizado uma dosagem de IgM do antívirus da rubéola pela Elisa para a confirmação do diagnóstico da fase aguda dessa infecção. Depois é realizado uma segunda coleta onde irá ser avaliado o IgG para o fechamento adequado do caso já que o IgM desse vírus só é detectado até a quarta semana (BRASIL, 2012; COSTA et al., 2013).

c. Citomegalovírus

É um vírus que pertence a família do herpes vírus tendo diversas possíveis fontes para contaminação como, por exemplo, sangue, secreções respiratórias, urina, leite materno, secreção do colo uterino e esperma. Logo, essa infecção poderá ser obtida através de contato com indivíduos que estejam liberando o vírus sendo através do sexo, transfusões e transplantes. Após o individuo apresentar uma infecção primária, ele pode excreta-lo durante semanas ou anos. Raramente o paciente apresenta sinais e sintomas, contudo se for uma gestante, que tenha adquirido essa infecção primária antes ou durante a gravidez, poderá acabar transmitindo para o feto, passando a se chamar de Infecção Congênita por CMV, trazendo prejuízos para o recém-nascido (BRASIL, 2012).

A CMV pode infectar o feto de duas formas, no período perinatal que ocorre no processo do parto e aleitamento o qual não trás consequências para o feto, ou durante a gravidez que, no caso, é a infecção congênita por CMV. Essa, ao contrário da infecção perinatal, pode trazer alterações no feto em diversos órgãos levando a uma microcefalia, hepatoesplenomegalia, convulsões, calcificações intracraniana, púrpura, hidropsia e petéquias, que podem ser encontrados na ultrassonografia. Nesses pacientes é mais do que normal o surgimento de sequelas futuras como retardo na formação neuropsicomotora, convulsões e problemas auditivos. Na maioria dos casos essas sequelas se tornam mais evidentes com o passar do tempo (BRASIL, 2012).

A detecção desse vírus é feito através da identificação do IgM anti-CMV no neonato. Contudo, sua identificação só é possível no período de três semanas de vida com amostras de saliva, urina e líquido cefalorraquidiano (BRASIL, 2012).

d. Zika

É um flavivírus que é transmitido pelo *Aedes aegypti*, o mesmo responsável pela transmissão da chikungunya, dengue e febre amarela. Esse mosquito é, geralmente, encontrado em áreas tropicais e subtropicais na América, Pacífico, Ásia e África. Essa infecção na gestante poderá se passar despercebida, pois a maioria dos indivíduos não apresentam sintomas (OMS, 2016). No entanto, quando há presença de sintomas, os infectados poderão apresentar coceira, cefaleia, febre branda, pequenas dores nas articulações, olhos vermelhos e manchas avermelhadas no tecido epitelial. Também pode manifestar, só que com menor frequência, dor na garganta e no pescoço, vômitos e tosse. Normalmente, a maioria dos sintomas desaparece após três a sete dias, só as dores articulares que poderão prevalecer por volta de um mês (BRASIL, 2016b).

Os Estados Unidos informou através Centro de Controle e Prevenção de Doenças Transmissíveis (CDC) a confirmação de que há uma relação do Zika vírus com a formação de microcefalia fetal pela mãe que estava infectada com o vírus. Essa relação já tinha sido notificada pelo governo brasileiro em 2015, o qual se teve uma identificação da Zika nas amostras de sangue e nos tecidos do recém-nascido que obtiveram a microcefalia e do líquido amniótico de mais duas grávidas. Estudos também afirmam que apesar da gestante apresentar infecção do vírus não irá significar, necessariamente, que o bebê desenvolverá a microcefalia (BOGAZ, 2016b).

Portanto, o Ministério da Saúde recomenda que, além de evitarem qualquer tipo de utilização medicamentosa que não foi pré-escrita por um profissional da saúde e a realização de um pré-natal de alta qualidade incluindo os exames necessários, as gestantes devem reforçar na precaução contra o mosquito transmissor desse vírus, *Aedes aegypti*, utilizando repelentes, roupas longas e evitar o acúmulo de água parada (BRASIL, 2016b).

3.3 A Situação Epidemiológica da Microcefalia no Brasil

Conforme mostrado na tabela 2, no Brasil, em abril de 2016, foram notificados, 7.150 casos de microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central (SNC), onde 3.741 (52,3%) desses casos ainda estão em investigação e 3.409 já foram analisados e classificados. Desses que foram classificados, apenas 1.168 foram confirmadas e 2.241 acabaram sendo descartados (BRASIL, 2016c).

Tabela 2. Distribuição de casos confirmados de microcefalia por UF.

Regiões e Unidades Federais	Casos confirmados
Região Nordeste	1076
Alagoas	55
Bahia	218
Ceará	81
Maranhão	90
Paraíba	109
Pernambuco	333
Piauí	73
Rio Grande do Norte	86
Sergipe	31
Região Sudeste	45
Espírito Santo	7
Minas Gerais	2
Rio de Janeiro	36
Região Norte	12
Amapá	4
Amazonas	4
Pará	1
Rondônia	3
Região Centro-Oeste	30
Distrito Federal	4
Goiás	9
Mato Grosso	15
Mato Grosso do Sul	2
Região Sul	4
Paraná	2
Rio grande do Sul	2
Brasil	1.168

Fonte: Ministério da Saúde, 2016c.

Dentre todos os que foram confirmados para a microcefalia, apenas 192 casos obtiveram um resultado positivo para infecção com o vírus Zika. Contudo, o Ministério da Saúde assinala que esse número não representa, concretamente, o total de casos associados ao vírus. Também foram notificados 240 óbitos com suspeita de microcefalia e/ou alteração no SNC após o nascimento ou durante a gravidez, sendo por abortamento ou pela ocorrência de um natimorto. Destes, apenas 51 foram registrados como casos confirmatórios para microcefalia e/ou alteração no SNC. 165 ainda permanecem em investigação e 30 foram descartados. (BOGAZ, 2016a).

Até dezembro de 2015, foi registrado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), um total de 2.975 casos suspeitos do vírus relacionado com a microcefalia. No Centro-Oeste foi notificado no Distrito Federal (11 casos - 0,37%), em Goiás (40 casos - 1,34%), Mato Grosso (72 casos - 2,42%) e Mato Grosso do Sul (3 casos - 0,10%). Na região do Nordeste foi notificado em Alagoas (129 casos - 4,39%), Bahia (271 casos - 9,11%) com 10 óbitos suspeitos, Ceará (134 casos - 4,50%) com 1 óbito, Maranhão (94 casos - 3,16%) com 1 óbito, Paraíba (476 casos - 16,00%) com 5 óbitos, Pernambuco (1.153 casos - 38,76%) com 4 óbitos, Piauí (51 casos - 1,71%) com 1 óbito, Rio Grande do Norte (154 casos - 5,18%) com 10 óbitos e Sergipe (146 casos - 4,91%) com 5 óbitos. Já no Norte foi registrado no Pará (32 casos - 1,08%) e Tocantins (49 casos - 1,65%). No Sul só foi notificado no Rio Grande do Sul (1 caso - 0,03%) e, por fim, no Sudoeste que foi registrado no Espírito Santo (32 casos - 1,08%), São Paulo (6 casos - 0,20%), Minas Gerais (18 casos - 0,61) e no Rio de Janeiro (103 casos - 3,45%) (BRASIL, 2016c).

Portanto, conforme foi mostrado nos dados a cima, é observado o aumento de casos sobre microcefalia e/ou alterações no SNC. Isso ocorre devido a uma grande divulgação sobre a patologia, que recebeu uma atenção especial do Ministério da Saúde ao ser suspeita de estar associada ao vírus Zika. Levando assim, a um conhecimento populacional e, conseqüentemente, ao seu aumento de notificação no sistema.

4. Considerações Finais

Devido a uma grande quantidade de notificações sobre a microcefalia, que estavam sendo realizadas de forma crescente conforme passava o tempo, e sua associação com o vírus Zika, o estudo dessa patologia acabou se tornando importante não só para os profissionais da saúde como também para a população e, em especial, as gestantes.

O estudo etiológico realizado nesse trabalho só mostra que essa malformação já existia há muito tempo e poderia ser causada por várias outras causas como as alterações genéticas levando a síndromes, como a monossomia 1p36, causada por uma deleção; a Cornelia de Lange que poderá ser resultante de uma translocação e trissomia no grupo D do cariótipo; Cri-du-chat ocasionada por uma translocação; Rubinstein –Taybi que é gerada por uma microdeleção ou mutação em um gene; Seckel, também conhecida como o gene anão, resultante de uma alteração no cromossomo 2; Smith-Opitz ocasionada por uma mutação no gene e, por fim, as duas síndromes mais conhecidas por suas trissomias, a síndrome de Down e Edwards. Ainda nos fatores internos deve ser citado a fenilcetonúria materna, que facilitara em lesões no feto por um erro no metabolismo de aminoácidos, e os casos de desnutrição e desordem metabólica, pois se trata da gestante ter que sempre manter um equilíbrio nutricional para o feto permanecer saudável e sem possibilidades de malformação futuras.

Enquanto nos fatores externos poderá ser incluído qualquer tipo de drogas, tendo como exemplos bem comuns o álcool, cigarros e narcóticos que acabam levando a um cruzamento placentário e afetando o feto. As radiações em gestantes, que são consideradas como um fator de alto risco para um aborto ou na ocorrência de morte celular, onde, no caso, é que levaria ao início das malformações no feto; e as infecções, que levam um grande destaque também por causar essa malformação no feto pela toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e, o último confirmado e de grande preocupação para saúde pública, a zika.

Ainda não existe um tratamento para essa alteração se tornando assim muito mais preocupante para saúde pública, já que irá gerar uma grande demanda de cuidados para os neonatos e de profissionais especializados para atuarem com crianças portadoras de malformação como, por exemplo, a microcefalia.

5. Referências Bibliográficas

ANGELO D. et al. Fenótipo Prader-Willi-like: Investigação de deleções em 1p36 em 41 pacientes com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, obesidade e/ou heperfagia, dificuldade de aprendizado e problemas de comportamento. **Anais do 51º Congresso Brasileiro de Genética**. São Paulo, Água de Lindóia. 2005.

BOGAZ C., Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Boletim: Saúde confirma 1.168 casos de microcefalia no Brasil**. Brasília, 2016a.

BOGAZ C. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **CDC reconhece relação do vírus Zika e microcefalia**. Brasília. 2016b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Nota sobre medida do perímetro cefálico para diagnóstico de microcefalia**. Brasília, 2015a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Brasília. 1 versão. 2015b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota informativa nº11/2015-COES Microcefalias**. Brasília. Nov. 2015c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)**. Brasília. 2 versão. 2016a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Prevenção e controle: Dengue, Chikungunya e Zika**. Brasília, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil até a Semana Epidemiológica 51/2015**. Boletim Epidemiológico. Brasília. V. 47, nº1. 2016c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção á Saúde. **Gestão de Alto Risco: Manual Técnico**. Brasília. 5º Ed. 2012.

CARDOSO M.L et al. A síndrome de Smith-Lemli-Opitz: Características fenotípicas e genotípicas dos doentes portugueses. **Revista Acta Pediátrica Portuguesa**. Portugal. v. 43, n.2, p. 47-52. Maio. 2012.

BRASIL. Ministério da saúde. Centro de operações de emergência em saúde pública. **Informe Epidemiológico nº22 – Semana Epidemiológica (SE) 15/2016 (09/04 a 16/04/2016): Monitoramento dos casos de Microcefalia no Brasil**. Brasília, 2016c.

COSTA F.A.S et al. Síndrome da Rubéola Congênita: revisão de literatura. **Revista Medicina e Saúde de Brasília**. Brasília. v.2, n. 1, p. 46-57, Jan./Abr. 2013.

COSTA F.A.S; TOCCI H.A. O uso do álcool durante a gestação: possíveis problemas para a gestante e o feto. **Revista de Enfermagem UNISA**. São Paulo. v. 2, p. 5-8. Jan. 2001.

DOMÍNGUEZ L.C.P. et al. Un caso con el Síndrome de Seckel-Like. **Revista Mexicana de Pediatría**. México, v. 76, n. 6, p. 252-255, Nov./Dec. 2011.

DUNCAN, B.B. et al. **Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

EINLOFT A.S et al. Alterações fisiológicas na gestante com déficit nutricional e as consequências para o feto e recém nascido. **Anais do Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão**. Santa Maria, Rio Grande do Sul. 2012.

FERREIRA M.C et al. Microcefalia no RN e Fenilcetonúria Materna- Caso Clínico. **Revista Pediátrica Portuguesa**. Vila Nova, Gaia. v. 35, n 5-6, p.503-505. Jun. 2004.

GEP (Governo do estado de 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. Recife: Secretaria Estadual de Saúde, 2015.

GONÇALVES et al. Fenilcetonúria: abordagem reflexiva e transdisciplinar no programa de genética para cursos de nutrição. **Revista Simbio-logias**. Butucatu, São Paulo. v. 3, n.5, p. 144 -151. Dez. 2010.

GRINFELD H.. Consumo nocivo de álcool durante a gravidez. In: ANDRADE A.G; ANTHONY J.C; SILVEIRA C.M. **Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual**. Barueri, SP: Minha editora, 2009. p. 1-36.

JACKSON A.P. et al. Identification of Microcephalin, a Protein Implicated in Determining the Size of the Human Brain. **The American Journal of Human Genetics**, Chicago, v. 71, n. 1, p.136-142. Jun. 2002.

LEAL G.F. Microcefalia primária autossômica recessiva em três famílias pernambucanas: aspectos clínicos e moleculares. **Revista Brasileira de Saúde Materna Infantil**. Pernambuco, Recife, v. 5, n. 2, Abr./Jun. 2005.

LPPOLITO G.D, MEDEIROS R.B. Exames radiológicos na gestação. **Radiologia Brasileira**. São Paulo. v. 38, n.6, p. 447-450. 2005.

MACHADO N.C.S.S et al. Principais características clínicas da Síndrome Cri-du-Chat: Revisão de literatura. **Anais do XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba**. São José dos Campos, São Paulo, 2007.

MARECOS C. et al. Síndrome de Rubinstein-taybi: Nova mutação. **Revista Clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**. Portugal. v. 2, n.1, p. 25-28. Jun. 2014.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Gestão da gravidez no contexto do vírus Zika**. Brasília. Março. 2016. Disponível: <
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204520/5/WHO_ZIKV_MOC_16.2_por.pdf>

PACINI P. Efeitos do uso de drogas ilícitas na gravidez e aleitamento: Uma análise da produção científica de 1990 a 2005. **Anais do XIII Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP**. São Paulo. 2016.

PAIVA C.F et al. **Síndrome de Down: Etiologia, características e impactos na família**. Faculdade São Paulo. 2016. Disponível em:<
http://facsao paulo.edu.br/media/files/2/2_387.pdf>

PEÑAS, J.J.G; ANDÚJAR, F.R. Alteraciones del perímetro craneal: microcefalia y macrocefalia. **Revista Pediatría Integral**. Madrid. v. 1, n. 8, p. 701-716. 2007.

PEREIRA M.S; HAACK A. **Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento**. Trabalho de conclusão de curso em Nutrição no Instituto de Ciências da Saúde na Universidade Paulista. Brasília. v. 23, n. 4, p. 263-270. 2012.

QUIRINO M.C et al. **Síndrome de Seckel e o tratamento odontológico: Relato de caso**. Goiás, 2012. Disponível em :<
https://serex2012.proec.ufg.br/up/399/o/MURILLO_CARTO_QUIRINO.pdf>

ROBERTS E. et al. Autosomal recessive primary microcephaly: na analysis of locus heterogeneity and phenotypic variation. Estados Unidos. **Journal of Medical Genetics**. v.39, n.10, p.718-721. Maio, 2002.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v-vi. Abril/ Jun. 2007.

SEGRE C.A.M. **Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido**. Sociedade de Pediatria de São Paulo. São Paulo. 1 ed. Parma Ltda. 2010.

SILVA T.P; TOCCI H.A. Efeitos obstétricos, fetais e neonatais relacionados ao uso de drogas, álcool e tabaco durante a gestação. **Revista De Enfermagem UNISA**. São Paulo.v.. 3, n.1, p. 50-56. Out. 2002

WINK D.V et al. **Síndrome de Edwards**. Fundação Faculdade Federal de Ciências de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, Porto Alegre. Set. 2001.

WERNECK L.C; MARÇALLO F.A. **Síndrome de Cornelia de Lange**. Arquivo Neuro-Psiquiatrico. v. 30, n. 4. Dez. São Paulo, 1972.