

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

Aspectos clínico-epidemiológicos da microcefalia em maternidade de referência no estado do Piauí

Clinical and Epidemiological Aspects of Microcephaly in Reference Maternity in the State of Piauí

Isys Fialho Nascimento¹, Bruna Afonso dos Santos¹, Jordanna Christine Freire Duarte Lima¹, Igor Leonardo Vieira Caetano¹, Cíntia Maria Melo Mendes², José Nazareno Pearce de Oliveira Brito³

1. Médica graduada pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI.
2. Médica de toxicologia clínica, Doutora em Farmacologia. Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI- Teresina-PI.
3. Prof. Dr. em Ciências Médicas, área Neurologia. Docente do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Piauí-UESPI.

RESUMO

A microcefalia é considerada uma desordem no desenvolvimento cerebral, caracterizada clinicamente pela redução de dois desvios-padrão abaixo da média da circunferência occipitofrontal esperada para gênero e idade gestacional. O objetivo do estudo foi identificar os principais aspectos clínico-epidemiológicos da microcefalia em maternidade de referência no estado do Piauí. Trata-se de um estudo do tipo retrospectivo e observacional de pacientes com diagnóstico de microcefalia. Foram avaliados 79 prontuários e selecionados 48 casos de microcefalia; 72,92% (n=35) nasceram em 2015 e 27,08% (n=13) em 2016, a maioria dos bebês era do gênero feminino (70,83%); a média e desvio padrão do perímetro cefálico foram 29,91 e 1,87, respectivamente. Na análise do pré-natal, evidenciou-se a presença de infecção, principalmente por vírus chikungunya, citomegalovírus, zika vírus e toxoplasmose. A média da idade gestacional foi de 38,35 semanas com 77,08% dos partos a termo. A principal conduta terapêutica foi a estimulação precoce.

Palavras-chave: *Microcefalia. Desenvolvimento. Epidemiologia. Neurologia.*

ABSTRACT

Microcephaly is defined as a brain development disorder clinically characterized by the reduction of two standard deviations below the expected occipito-frontal circumference for gender and gestational age. The objective of the study was to identify the main clinical-epidemiological aspects of microcephaly in a reference maternity in the state of Piauí. This is a retrospective and observational study of patients diagnosed with microcephaly. A total of 79 medical records were analyzed and 48 microcephaly cases were selected; 72.92% (n=35) were born in 2015 and 27.08% (n=13) in 2016, the majority of infants were female (70.83%); the average and standard deviation of head circumference were 29.91 and 1.87, respectively. In prenatal analysis, the presence of infection was evident mostly by chikungunya vírus, cytomegalovirus, zika vírus and toxoplasmosis. The average gestational age was 38.35 weeks with 77.08% of term deliveries. The main therapeutic approach was early stimulation.

Keywords: *Microcephaly. Development. Epidemiology. Neurology.*

INTRODUÇÃO

A microcefalia é uma malformação congênita em que o cérebro não se desenvolve de maneira adequada, caracterizada pelo Perímetro Cefálico (PC) dos recém-nascidos menor que dois desvios-padrão da média para o gênero e idade gestacional¹.

O coeficiente de prevalência da microcefalia ao nascer no Brasil, no ano de 2015, foi de 54,6 casos por 100 mil nascidos vivos (NVs), com destaque para a região do Nordeste com 139 casos por 100 mil NVs². De acordo com o informe epidemiológico nº 57 da Semana Epidemiológica 52/2016, o total de casos acumulados de 2015 a 2016 no Brasil e Nordeste, foram respectivamente, 2366 e 1804. Considerando apenas a população de NVs dos municípios, o estado do Piauí apresentou maior prevalência de microcefalia em 2015, correspondendo a 11,2/1000 NVs³.

A patogênese da microcefalia é heterogênea, com causas genéticas e/ou fatores ambientais, ambos com potenciais de interferir no desenvolvimento neurológico através de elementos que alterem a proliferação e diferenciação celular na fase de proliferação neuronal^{4,5,6}. Entre as causas incluem-se as síndromes genéticas, teratógenos ambientais ou anomalias estruturais do cérebro, defeitos genéticos específicos, infecções intrauterinas ou teratogênicas e craniossinostose, resultando em lesões cerebrais com origem perinatal ou pós-natal⁴.

Em relação às causas decorrentes de infecção congênita à microcefalia, correlaciona-se com STORCH (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples) e, atualmente a infecção por zika vírus, após estudos terem evidenciado presença do RNA viral em amostras de tecido cerebral, placenta e líquido amniótico de crianças com microcefalia e nos fetos de mulheres infectadas pelo vírus durante a gravidez. No entanto, em alguns casos, a etiologia permanece idiopática^{1,4,7,8}.

O objetivo do presente estudo foi identificar os principais aspectos clínico-epidemiológicos da microcefalia em maternidade de referência no estado do Piauí.

MÉTODO

Trata-se de estudo do tipo retrospectivo e observacional de 48 pacientes com diagnóstico de microcefalia, seguindo critérios rígidos de inclusão, no período de 2015 a 2016, no Instituto de Perinatologia Social da Maternidade Dona Evangelina Rosa (MDER). Foram avaliados 79 prontuários do setor de microcefalia e selecionados 48 casos que preenchiam os critérios de estudo da pesquisa.

Como critério de inclusão estabelecido, participaram da pesquisa pacientes diagnosticados através de achados clínicos, laboratoriais e/ou de imagem típicos ou sugestivos de malformação congênita e medidas do perímetro cefálico (PC) para o gênero masculino, igual ou

menor que 31,9cm e no feminino, menor ou igual a 31,5cm; história sugestiva de rash cutâneo no pré-natal ou evidências clínicas e/ou sorológicas de infecção congênita por STORCH (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples), incluindo história de chikungunya e zika vírus. Excluídos casos com PC dentro da faixa de normalidade para idade gestacional que estavam em investigação de microcefalia por não apresentar crescimento do PC na curva desse índice antropométrico e prontuários incompletos que não preenchiam as variáveis do estudo.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: ano de nascimento, gênero, PC (cm), peso ao nascimento, comprimento, classificação da Idade Gestacional (IG), infecção materna no pré-natal, gemelaridade, tipo de parto e terapêutica aplicada.

O protocolo seguiu os preceitos éticos da Resolução 466/12, sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa - CEP/Uninovafapi (CAAE: 58180516.0.0000.5210).

A análise e interpretação dos dados obtidos foram realizadas através de tabelas e gráficos, para as variáveis qualitativas, a análise foi feita a partir dos números absolutos e relativos (%) e para as variáveis quantitativas, as medidas de posição (média) e de variabilidade (desvio padrão).

RESULTADOS

Foram avaliados 48 casos de Nascidos-Vivos (NVs) com microcefalia,

72,92% (n=35) nasceram em 2015 e 27,08% (n=13) em 2016. Quanto aos achados gerais, 70,83% (n=34) pertencem ao gênero feminino e 29,17% (n=14) são do gênero masculino (Tabela 1).

Quanto à avaliação da média e Desvio Padrão (DP) do Perímetro Cefálico foram encontrados resultados respectivamente de 29,91 e 1,87, e demais índices antropométricos como o peso em quilogramas, comprimento em centímetros e a idade gestacional em semanas, conforme descrito na Tabela 2.

Nenhum dos RNs desta pesquisa foi oriundo de gestação gemelar (gemelaridade = 0). Em relação aos casos de gemelaridade no Brasil, foram notificados no total 9 casos de gestação gemelar com bebês microcefálicos, envolvendo 2 pares de gêmeos idênticos e 7 pares de gêmeos fraternos. Do total de pares de gêmeos, apenas um envolve microcefalia por infecção congênita em ambos os bebês, neste caso, irmãos fraternos.

Na análise do pré-natal das mães desses pacientes diagnosticados com microcefalia, evidenciou-se a presença de infecção no decorrer da gestação por toxoplasmose (n=3, %=3,8), infecção por citomegalovírus (n=4, %=5,1), zika vírus (n=3, %=3,8), infecção pelo vírus chikungunya (n=13, %=16,5), sífilis (n=2, %=2,5), Herpes (n=2, %=2,5) (Tabela 3).

Um dos casos de microcefalia incluídos no estudo foi a óbito, cuja causa da malformação não foi esclarecida (n=1, %=1,3).

A média da idade gestacional (IG)

foi de 38,35 semanas com 77,08% dos partos a Termo (Tabela 4). 60,41% (n=29) dos partos foram normais, 39,58% (n=19) partos cesáreos e nenhum foi necessário uso de Fórceps.

Quanto às medidas terapêuticas, 89,9% dos infates com microcefalia (n=71) realizaram estimulação precoce: 11,1% (n=8) não pudera, realizar por dificuldade de acesso ao centro de estimulação precoce (Tabela 5).

Tabela 1. Registro do ano de nascimento e gênero de nascidos-vivos com microcefalia.

Piauí, 2010 - 2016

Ano de Nascimento	Gênero					
	Masculino		Feminino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2015	10	71,43	25	73,53	35	72,92
2016	4	28,57	9	26,47	23	27,08
Total	14	100	34	100	48	100

Fonte: Setor de microcefalia da MDER.

Teresina (PI).

Tabela 2. Registro da Média e Desvio padrão do PC/ Peso/ Comprimento/ IG.Piauí, 2015-2016

	Média	DP
Perímetro Cefálico (cm)	29,91	1,87
Peso (kg)	2,73	0,37
Comprimento (cm)	46,1	2,86
Idade Gestacional (IG)	38,35	1,91

Fonte: Setor de microcefalia da MDER.

Teresina (PI).

Tabela 3. Infecção materna no Pré-Natal.**Piaui, 2015 - 2016**

		Nº	%
	Toxoplasmose	3	6,25
	Citomegalovírus	4	8,33
	Zika Virus	3	6,25
Infecção materna*	Chikungunya	13	27,08
	Herpes Simples	2	4,17
	Sífilis	2	4,17
	Sem infecção	21	43,75
	Total	48	100

Fonte: Setor de microcefalia da MDER.

Teresina (PI).

Tabela 4. Classificação da Idade Gestacional.**Piaui, 2015 - 2016**

		Nº	%
	Pré-termo	7	14,59
	Termo	37	77,08
Idade Gestacional-IG	Pós-termo	1	2,08
	Sem registro	3	6,25
	Total	48	100

Fonte: Setor de microcefalia da MDER.

Teresina (PI).

Tabela 5. Conduta Terapêutica.**Piaui, 2015 - 2016**

		Nº	%
	Estimulação precoce	39	81,25
	Intervenção Cirúrgica	1	2,08
Terapêutica*	Anticonvulsivante	22	45,83
	Sem registro	7	14,58
	Total	48	143,74

Fonte: Setor de microcefalia da MDER.

Teresina (PI).

* Soma mais de 100%, pode haver mais de uma terapêutica.

Outras limitações deste estudo envolvem: Ausência ou divergência de registros dos prontuários, o que pode reduzir a precisão da descrição epidemiológica dos casos; a não aferição do PC dos nascidos de parto normal após 24 horas, como recomendado pela Organização Mundial de Saúde, o que pode ter superestimado inicialmente o número de casos de microcefalia; a realização de coleta de amostras clínicas para identificação do vírus Zika nas mães e nas crianças ou de testes laboratoriais ausentes.

DISCUSSÃO

Os achados demonstram um surto de microcefalia em nascidos vivos no Piauí, com pico em 2015, em nossa pesquisa foram registradas 35 ocorrências em 2015 (72,97%) e 13 em 2016 (27,08%), tais casos foram observados após o comunicado da OPAS sobre a confirmação da circulação do vírus Zika no Brasil e ao surgimento de casos nos estados vizinhos. O aumento das microcefalias no Piauí é concordante com surtos em estados vizinhos, como Pernambuco, Paraíba e Bahia⁹.

Outro fator importante a ser ressaltado foi a presença de indicadores laboratoriais para infecção materna no pré-natal, visto que o prognóstico geralmente é pior para crianças com infecção intrauterina, anomalias cromossômicas ou metabólicas¹⁰. No presente estudo foi constatado que tais infecções estão presentes em 56,25% das mães, parâmetro avaliado por exames laboratoriais, tendo

a seguinte distribuição em relação ao número total de mães de pacientes com microcefalia: toxoplasmose (6,25%), citomegalovírus (8,33%), zika vírus (6,25%), chikungunya (27,08%), herpes vírus (6,25%), sífilis (4,17%).

Há autores que foram subdivididos em dois grupos principais: microcefalia primária (causas genéticas) e microcefalia secundária (causas não genéticas)^{11,12}. De origem secundária é causada por qualquer fator que interfira na proliferação de células progenitoras, diferenciação e morte de células neurais⁴. Dentre as causas secundárias, e exposição à radiação ionizante durante o primeiro e segundo trimestres de gestação, o uso de drogas durante a gestação (hidantoína, álcool, tabaco, metil mercúrio, cocaína e heroína), hipertermia, má-nutrição, meningite, encefalite, encefalopatia hipóxico-isquêmica, distúrbios metabólicos maternos como diabetes mellitus e hiperfenilalaninemia e infecções congênitas por citomegalovírus, toxoplasmose, herpes vírus, varicela zoster, sífilis, rubéola, HIV¹³, e atualmente, zika vírus^{1,14}.

Em estudo retrospectivo de 680 crianças com microcefalia, relatou que apenas 403 das crianças (59,3%) receberam um diagnóstico presumido de causa, como mostrado nas seguintes categorias: genética ou presumivelmente genética (28,5%), lesão cerebral perinatal (26,8%), lesão cerebral pós-natal (1,9%) e craniossinostose (2,1%); a causa não foi totalmente esclarecida em 277 (40,7%) ao classificar como microcefalia primária ou

secundária, em apenas ($n = 287$), 38% dos casos foram considerados primárias e 62% foram considerados secundárias⁴.

Atualmente não há tratamento específico para a microcefalia. A terapia é baseada em medidas de suporte que podem auxiliar no desenvolvimento do RN principalmente quando adotadas precocemente. Este acompanhamento é preconizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Como cada criança desenvolve complicações diferentes, sejam elas respiratórias, neurológicas, motoras, dentre outras, o acompanhamento por diferentes especialistas vai depender das funções comprometidas, sendo essencial a assistência multiprofissional. Tendo isso em vista, devem estar disponíveis nos serviços de atenção básica, serviços especializados de reabilitação, serviços de exame e diagnóstico e hospitalares, além de órteses e próteses aos casos em que se aplicar¹⁵.

Em nossa pesquisa, observamos que 81,93% dos pacientes fizeram estimulação precoce, os demais não realizaram por dificuldade de acesso aos centros de reabilitação, fato constatado em prontuário após encaminhamento ao centro de estimulação precoce. Em geral eram pacientes provenientes do interior do estado. Um paciente passou por intervenção cirúrgica para correção de cranioestenose. 45,83% fizeram uso de anticonvulsivantes por ter apresentado crises convulsivas repetitivas e não foram registradas as terapias aplicadas em 14,58% dos pacientes, explicado por serem

pacientes do interior que após o parto não retornaram para acompanhamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Houve um predomínio no número de casos confirmados de microcefalia em 2015, com índice antropométrico do perímetro céfálico abaixo do intervalo de normalidade para gênero e idade gestacional, maioria do gênero feminino, parto via vaginal e a termo. Com mais da metade do pré-natal evidenciando infecção materna. A principal conduta terapêutica foi a estimulação precoce.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects- reviewing the evidence for causality. *New England Journal of Medicine*, 2016 abr.
2. Marinho F, Araújo VEM, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR, et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2016; 25(4):701-712.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Centro

- de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento de Casos de Microcefalia no Brasil. Informe epidemiológico nº 57/2016. Semana epidemiológica (se) 52/2016 (25 a 31/12/16). Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52_2016_09jan2017.pdf.
4. Von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: A two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56: 732–41. doi: 10.1111/dmcn.12425.
5. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns W. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2009; 73(11): 887-897.
6. Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. In: Elsevier BV, editor. *Handbook of clinical neurology, pediatric neurology part I.* 2013. p. 129---41. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child.* 2013; 98: 707–13.
7. Carod-artal FJ. Epidemiology and neurological complications of infection by the Zika virus: a new emerging neurotropic virus. *Rev Neurol.* 2016; 62 (7): 317-328.
8. Cabral CM, Nóbrega MEBD, Leite PLE, Souza MSF, Teixeira DCP, Cavalcante TF, et al. Clinical-epidemiological description of live births with microcephaly in the state of Sergipe, Brazil, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2017; 26(2): 245-254.
9. Hanzlik E, Gigante J. Microcephaly. *Children.* 2017; 4(6): p. 47.
10. Coronado R, Macaya Ruiz A, Giraldo Arjonilla J, Roig-Quilis M. Concordance between a head circumference growth function and intellectual disability in relation with the cause of microcephaly. *Anales de Pediatría (English Edition).* 2015; 83(2): p. 109-116.
11. Faheem M, Naseer MI, Rasool M, Chaudhary AG, Kumosani TA, Ilyas AM, et al. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. *BMC Genomics.* 2015; 8(1): p. 1.
12. Waldo EN. et al. *Tratado de Pediatria.* 15 ed. Editora Guanabara Koogan: Brasil. 1997; 2.
13. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet,* 15 de mar. de 2016.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Protocolo de vigilância e resposta à*

ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) / Ministério da Saúde, 15. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde; 2015.