

Microcefalia: Malformação Congênita Como Resultado De Infecção Por Zika Vírus

Virgínia Gabriela Nóbrega Figueiredo¹; Vanessa Maria Pereira Lucena²; Ana Carolina Brandão Sousa Barbosa³; Nathalia Cavalcante Sales⁴; Orientadora: Isabela Tatiana Sales de Arruda⁵;

1. *Graduando em medicina - Faculdade de Ciências Médicas, Campina Grande/PB – vivi.nobrega.figueiredo@gmail.com.*
2. *Graduando em medicina - Faculdade de Ciências Médicas, Campina Grande/PB – vanessalucena26@hotmail.com.*
3. *Graduando em medicina - Faculdade de Ciências Médicas, Campina Grande/PB – carolinabrandaomed@gmail.com.*
4. *Graduando em medicina - Faculdade de Ciências Médicas, Campina Grande/PB – nathaliacsales@outlook.com.*
5. *Docente/ Orientador - professora orientadora do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas - Campina Grande, PB/ Pesquisadora no Centro de Biotecnologia – Universidade Federal da Paraíba.*

RESUMO

A microcefalia é caracterizada pela redução do perímetro encefálico normal dos recém-nascidos que provoca repercussões no desenvolvimento neuromotor, gerando problemas sociais. Uma das descobertas etiológicas recentes para a microcefalia é a sua relação direta com a infecção pelo zika vírus nas gestantes. Essa anomalia congênita se dá pela infecção das células progenitoras corticais durante o desenvolvimento neuronal, mais precisamente no 3º e 4º mês de gestação. Além do conhecimento acerca da incidência crescente de microcefalia em regiões endêmicas brasileiras, faz-se essencial que o diagnostico seja preciso e o tratamento eficaz. Para tanto, pesquisas acerca de exames laboratoriais e aprimoramento dos exames físicos são cada vez mais aprimorados. A partir disso é possível estudar os graus de acometimento decorrentes da microcefalia, assim como o desenvolvimento neuromotor da criança. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica utilizando como base de dados o Scielo, o PubMed e o Google Acadêmico, aplicando os seguintes descritores: microcefalia, zika vírus. Foram incluídos no presente estudo 15 artigos.

PALAVRAS-CHAVE: Microcefalia; Zika Vírus; Etiologia; Diagnóstico pré-natal.

ABSTRACT

Microcephaly is characterized by the reduction of the normal encephalic perimeter of the newborns that causes repercussions in the neuromotor development, generating social problems. One of the recent etiological findings for microcephaly is its direct relationship with zika virus infection in pregnant women. This congenital anomaly is caused by the infection of cortical progenitor cells during neuronal development, more precisely at the 3rd and 4th month of gestation. In addition to the knowledge about the increasing incidence of microcephaly in Brazilian endemic regions, it is essential that the diagnosis be accurate and effective treatment. To do so, research on laboratory tests and enhancement of physical exams are increasingly improved. From this it is possible to study the degrees of impairment due to microcephaly, as well as the neuromotor development of the child. This is a bibliographic research using Scielo, PubMed and Google Scholar as a database, applying the following descriptors: microcephaly, zika virus. Fifteen articles were included in the present study.

KEYWORDS: Microcephaly; Zika virus; Etiology; Prenatal diagnosis.

INTRODUÇÃO

O Zika vírus é um arbovírus da família flaviridae transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, foi isolado pela primeira vez em Uganda no ano de 1947¹ e identificado no Brasil em maio de 2015.

Nesse mesmo ano, o Ministério Da Saúde reconheceu a relação entre o aumento de microcefalia no Brasil e a infecção pelo vírus Zika, ressaltando que também houve uma elevada frequência de internações por manifestações neurológicas por parte dos recém-nascidos. As consequências de portar essa virose, durante a gestação, ultrapassam as barreiras placentárias, causando diversas manifestações neurológicas para o feto, a exemplo da microcefalia, a qual é uma malformação congênita em que o cérebro não se desenvolve de maneira adequada: o perímetro cefálico dos recém-nascidos é menor que dois desvios-padrão da média para idade e sexo.²

O objetivo do presente artigo é analisar a relação entre a infecção pelo Zika vírus durante o período gestacional e de que forma esse contato placentário é fator desencadeante para o número exacerbado de casos de microcefalia registrados no Brasil a partir de 2015. Levam-se em conta as más formações neurológicas, ressaltando o comprometimento das funções do Sistema Nervoso Central dos neonatos.

METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter sistemático com o propósito de construir o conhecimento necessário para trabalhar acerca de problemas de saúde pública e como eles manifestam-se na sociedade. A pesquisa foi realizada no mês de Agosto

de 2017 a partir das bases de dado online: Scientific Electronic Library Online (Scielo), PubMed. Foram usados durante a busca das publicações, os seguintes descritores: “Microcefalia”, “Zika Vírus”, “Viroses durante a gestação”, “Diagnóstico Precoce”, “Pré natal”. Os critérios de inclusão foram às informações retiradas a partir dos estudos disponíveis nas bases já citadas, priorizando estudos brasileiros, principalmente no estado do Nordeste. Excluíram-se artigos que não associavam à doença a exposição ao vírus e também pesquisas bibliográficas.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a microcefalia, também denominada como síndrome congênita do Zika, não cursa somente com a diminuição do perímetro cefálico, mas os pacientes também podem apresentar epilepsia, deficiências auditivas e visuais, prejuízos no desenvolvimento psicomotor, efeitos negativos sobre ossos e articulações, além dos danos ao sistema nervoso central.³ É importante ressaltar que a microcefalia não possui uma única causa, os vírus de uma forma geral podem causar o quadro, como o da rubéola, o citomegalovírus, o herpes vírus, a toxoplasmose e alguns estágios da sífilis. No Brasil, desde o início da associação do Zika Vírus com a microcefalia em 2015, o Ministério da Saúde já confirmou mais de 2366 bebês com microcefalia comprovadamente causada pelo vírus, havendo ainda mais de 3183 casos a serem confirmados.⁴

Um recente estudo publicado em 2016 associou alguns achados oftalmológicos em lactentes com microcefalia à infecção presumida pelo Zika Vírus.⁵ Tal estudo evidenciou achados oculares que incluíram alterações maculares (depósito pigmentar grosseiro e/ou atrofia coriorretiniana) em 75% dos olhos analisados e alterações do nervo óptico (hipoplasia do disco com sinal de duplo anel, palidez e /ou aumento da escavação papilar) em 45% dos olhos. Logo, as modificações oculares são apenas um dos aspectos que podem ser observados como decorrência das malformações congênitas ligados à infecção pelo Zika Vírus no período gestacional.

A diminuição do perímetro cefálico e os consequentes danos ao sistema nervoso central têm como precedente uma alteração na proliferação neuronal (Das células radiais gliais e da glia), que ocorre entre o 3º e 4º mês de gestação. Os estudos mais atuais demonstraram que o Zika Vírus é capaz de infectar células progenitoras neuronais corticais presentes no desenvolvimento embrionário e como tais vírus utilizam as organelas celulares para a sua reprodução, causam um desequilíbrio na diferenciação e desenvolvimento das células nervosas.⁶ Com isso, é possível observar prejuízos no desenvolvimento psicomotor e também podem decorrer com quadros de epilepsia.



Medição do perímetro encefálico. In: www.cdc.gov/zika. Acesso em: 30 de agosto de 2017.

O governo brasileiro, desde novembro de 2015 reconheceu a relação existente entre a microcefalia e o Zika Vírus em bebês cujas mães foram infectadas pelo vírus. Nessa perspectiva, foi publicado na revista científica *The Lancet*, um novo estudo de caso controle que reforça a associação Zika e microcefalia, foi realizado em Pernambuco, sendo analisados bebês que nasceram em oito hospitais públicos, e revelou que nem sempre as malformações cerebrais decorrentes da microcefalia foram detectadas por exames de imagem.⁷ Os pesquisadores colheram amostras de sangue e fluido cérebro-espinhal dos bebês, além de amostras de sangue das mães dos grupos. De 32 casos de bebês nascidos com microcefalia, 24 apresentaram a presença do vírus no organismo das mães (81%), em comparação com 61% das mães do grupo controle (39 de 61). Treze dos 32 bebês nascidos com microcefalia (40%) apresentaram o vírus no sangue ou no fluido cérebro-espinhal, ao passo que nenhum dos bebês do grupo de controle apresentou infecção. Apenas em sete de 27 casos que foram submetidos a tomografias computadorizadas foi possível identificar anomalias cerebrais nos bebês com perímetro encefálico menor.⁸

Além da compreensão da relação existente entre o Zika Vírus e a microcefalia, é de suma importância a realização de um diagnóstico preciso e eficiente do quadro, visto que a microcefalia se tornou um percalço de saúde pública, resultante da necessidade da assistência e orientação por parte dos profissionais da área de saúde como um todo à família. O

diagnóstico clínico é realizado por meio da medição do perímetro cefálico, como primeira medida, para evitar uma exposição à radiação (tomografia computadorizada) desnecessária aos lactentes. Apesar de ser um método simples e relativamente confiável para diagnóstico, a simples medida do perímetro cefálico pode não refletir um cérebro anormalmente pequeno e não oferece dados para evidenciar um formato anormal do crânio. Dessa forma, é de vital importância que a medida e sua interpretação sejam corretas.⁹

A medida do perímetro cefálico é feita com fita métrica flexível e não elástica. Mede-se o diâmetro do crânio em sua maior circunferência, com a fita em torno da cabeça, posicionada na testa acima dos olhos, passa acima das orelhas e pela porção mais proeminente da parte posterior do crânio. Em bebês não prematuros, esse perímetro deve ser maior do que 32 cm (pequena variação pela idade gestacional e sexo). O perímetro cefálico aumenta quase linearmente até 37-38 semanas de gestação.¹⁰ Na presença de formas anormais de crânio por características familiares, genéticas ou pelo amoldamento decorrente do processo de nascimento, a medida do perímetro cefálico pode ser enganosa e não refletir uma redução do tecido cerebral. Uma das sugestões para reduzir os diagnósticos errôneos de microcefalia seria a repetição das medidas após um ou mais dias do nascimento, especialmente na presença de cavalgamento de suturas ao nascer juntamente com medidas limítrofes. O formato anormal deve direcionar a uma avaliação mais detalhada para presença de cranioestenose e/ou doenças genéticas.¹⁰

Em virtude das complicações advindas da microcefalia para o desenvolvimento cognitivo, motor e psíquico, o tratamento precisa ser multidisciplinar, por meio de um acompanhamento com diversos profissionais e estímulos frequentes para que a criança progrida dentro do possível e de acordo com os diferentes níveis de lesões neurológicas. Concomitantemente, deve-se perdurar as ações referentes ao combate do vetor (*Aedes Aegypti*), em conjunto com os cuidados necessários às gestantes, e a um planejamento familiar, como sugere o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos. Mulheres diagnosticadas com Zika devem esperar pelo menos oito semanas após o início dos sintomas antes de tentar engravidar, segundo o CDC. Já os homens com o diagnóstico de Zika devem esperar pelo menos seis meses. De acordo com o CDC, as

recomendações foram baseadas em dados limitados sobre a persistência do Zika no sangue e no sêmen.¹¹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

A microcefalia pode ser classificada como primária ou secundária e genética ou adquirida e a partir dessa classificação pode traçar o perfil etiológico dessa anomalia. Assim, a microcefalia de causas primárias são as congênitas, já as secundárias são aquelas que acontecem devido a problemas no período pós-natal. Após esse entendimento é possível exemplificar as causas primárias genéticas como: microcefalia ligada ao X, mitocondriopatias, trissomia nos cromossomos 21 ou 13 ou 18, deleção de genes contígua, dentre outros. Ademais, algumas das causas genéticas secundárias são as doenças mitocondriais, a doença de Menkes, a síndrome de Rett e a síndrome de Cockayne. Além disso, há também a microcefalia de etiologia primária e adquirida decorrentes de lesões cerebrais, uso de teratógenos, deficiências hormonais e nutricionais maternas e principalmente infecções (TORCHSZ); Por fim a secundária e adquirida que além dessas etiologias já citadas advém da craniossinostomose.¹²

A partir dessas informações e mediante a coleta da história clínica desde o pré-natal até o parto e o período peri-natal, questionando o uso de drogas pela gestante e por meio de sorologias, aliado ao histórico familiar de consangüinidade, a medição do perímetro cranioencefálico dos pais e a realização do exame físico completo na criança, é possível iniciar o estudo e a identificação da etiologia da anomalia, construindo o diagnóstico da microcefalia.^{12,13}

De acordo com a Academia De Neurologia e Sociedade de Neurologia Pediátrica a neuroimagem pode ser considerada útil na identificação de causas estruturais na avaliação de crianças com microcefalia, principalmente, a ressonância magnética. Outros exames complementares importantes para diagnóstico da microcefalia são os testes genéticos, como cariótipo e o exame do fundo de olho, nos lactentes.¹²

Diante disso, uma das mais recentes descobertas etiológicas para a microcefalia é a relação entre a infecção da gestante pelo ZIKA vírus. Portanto, há variações quanto a forma de coletar material para análise e confirmação do zika a depender da gestação, confirmação de microcefalia durante a gestação, abortos com possível associação ao zika vírus, recém-nascidos diagnosticados com microcefalia e natimortos micro encefálicos^{14,15}. Tabela 1.

Quadro síntese de definições de casos suspeitos e tipo de exames.

GRUPO	EXAME LABORATORIAL ESPECÍFICO PARA DIAGNOSTICO DE VÍRUS ZIKA	EXAME LABORATORIAL PARA OUTRAS CAUSAS INFECCIOSAS
Gestante com possível infecção pelo vírus zika durante a gestação – Toda grávida, em qualquer idade gestacional, com doença exantemática aguda, excluídas outras hipóteses de doenças infecciosas e causas não infecciosas conhecidas.	<u>RT-PCR E Sorologia</u> <u>RT-PCR</u> - Soro se for 0º-5º dia do início dos sintomas E - Urina se estiver até 8º dia do início dos sintomas <u>Sorologia</u> - Soro: 1º. Coleta se estiver do 3º. – 5º. dia do início dos sintomas - Soro: 2º. Coleta após 2 a 4 semanas da primeira coleta	<u>Sorologia ou PCR</u> Dengue Chikungunya STORCH
Feto com alterações do SNC possivelmente relacionada a infecção pelo vírus zika durante a gestação – Achado ultrassonográfico de feto com circunferência craniana (CC) aferida menor que dois desvios padrões (< 2 dp) abaixo da média para a idade gestacional acompanhada ou não de outras alterações do Sistema Nervoso Central (SNC). – Achado ultrassonográfico de feto com alteração SNC sugestivo de infecção congênita.	<u>Sorologia da gestante para Zika vírus:</u> - 1º. Coleta: momento da confirmação da microcefalia do feto - 2º. Coleta: coletar soro da 2ª. a 4ª. semana após a primeira coleta <u>No Parto:</u> Coletar amostras do sangue do cordão umbilical, LCR e placenta	<u>Sorologia da gestante</u> Dengue Chikungunya STORCH
Aborto espontâneo decorrente de possível associação com infecção pelo vírus zika, durante a gestação – Aborto espontâneo de gestante com relato de exantema durante a gestação, sem outras causas identificadas.	<u>RT-PCR</u> Coletar 1cm ³ de cada órgão a seguir: cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço E Coletar 3cm ³ de placenta <u>Imuno-histoquímico</u> Coletar 1cm ³ de cada órgão a seguir: cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço	<u>Sorologia da gestante</u> Dengue Chikungunya STORCH
Natimorto decorrente de possível infecção pelo vírus zika durante a gestação – Natimorto de qualquer idade gestacional, de gestantes com relato de doença exantemática durante a gestação.	<u>RT-PCR</u> Coletar 1cm ³ de cada órgão a seguir: cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço E Coletar 3cm ³ de placenta <u>Imuno-histoquímico</u> Coletar 1cm ³ de cada órgão a seguir: cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço	<u>Sorologia da gestante</u> Dengue Chikungunya STORCH
Recém-nascido vivo (RNV) com microcefalia possivelmente associada a infecção pelo vírus zika, durante a gestação – Recém-nascido vivo com menos de 37 semanas de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico abaixo do percentil 3, segundo a curva de Fenton, para o sexo. – Recém-nascido vivo com 37 semanas ou mais de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico menor ou igual a 32 cm, segundo as referências da OMS, para o sexo.	<u>RT-PCR E Sorologia</u> <u>RT-PCR</u> a) Placenta E b) Sangue do cordão umbilical ou do bebê E c) Líquor do bebê <u>Sorologia</u> a) Sangue do cordão umbilical OU do bebê E b) Líquor do bebê	<u>Sorologia da gestante</u> Dengue Chikungunya STORCH

Tabela 1: Exames laboratoriais para diagnóstico de vírus Zika em gestantes. In: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2016. Acesso em: 30 de agosto de 2017.

REFERÊNCIAS:

- 1) Luanna Mirelle Santana Guido, Márcia Noelle Cavalcante Medeiros, Priscilla Borba Tenório, Isabela Tatiana Sales de Arruda. Alterações morfofisiológica da microcefalia em decorrência da infecção pelo zika vírus. In: II Congresso Brasileiro da Ciências da Saúde. 2017, Campina Grande – Paraíba. Acesso em: 30 Aug. 2017. < In: http://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SAI_ID1351_01052017193349.pdf
- 2) MARINHO, Fatima et al . Microcefalia en Brasil: prevalencia y caracterización de casos a partir del Sistema de Informaciones sobre Nacidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília , v. 25, n. 4, p. 701-712, Dec. 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000400701&lng=en&nrm=iso>. access on 31 Aug. 2017. Epub Sep 26, 2016. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000400004>.
- 3) Bem estar. *Microcefalia: um ano depois*. Disponível em:<<http://especiais.g1.globo.com/bemestar/2016/microcefalia-1-ano/>> Acesso em: 29 de ago. de 2017.
- 4) Peron , Jean Pierre S. Uma vez mais: zika é responsável por microcefalia. Disponível em:< <http://jornal.usp.br/artigos/uma-vez- mais-zika- e-responsavel- por-microcefalia/>> ; Acesso em: 30 de ago. de 2017.
- 5) Ventura, Camila V., et al. "Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection." *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 79.1 (2016): 1-3.
- 6) Hengli Tang, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth
- 7) Barreto, Mauricio L. et al. *Zika virus and microcephaly in Brazil: a scientific agenda*. Disponível em:<<http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/S0140673616005456.pdf>> Acesso em: 30 de ago. de 2017.

- 8) Bem estar. Novo estudo anglo brasileiro reforça relação entre Zika e microcefalia. Disponível em : <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2016/09/novo-estudo-anglo-brasileiro-reforca-relacao-entre-zika-e-microcefalia.html> > Acesso em: 30 de ago. de 2017.
- 9) Nunes, Magda Lahorgue, et al. "Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil." *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* 92.3 (2016): 230-240.
- 10) World Health Organization (WHO) **The WHO child growth standards** (2016). Disponível em: < www.who.int/childgrowth/en/ > Acesso em: 30 de ago. de 2017
- 11) Gazeta online. Homens com Zika devem esperar 6 meses antes de ter filhos. Disponível em: <http://www.gazetaonline.com.br/noticias/cidades/2016/03/homens-com-zika-devem-esperar-6-meses-antes-de-ter-filhos-1013935528.html> > Acesso em: 30 de ago. de 2017
- 12) Ashwal, Stephen et al. "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* 73.11 (2009): 887–897. *PMC*. Web. 30 Aug. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744281/>
- 13) von der Hagen M, Pivarsci M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, Bühner C, Wiczorek D, Kaindl AM. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Aug;56(8):732-41. doi: 10.1111/dmcn.12425. Epub 2014 Mar 12. Review. PubMed .30 Aug. 2017. PMID: 24617602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24617602>
- 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 relacionada à infecção pelo vírus Zika / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 55p. : il. 30. Ago. 2017. Modo de acesso: www.saude.gov.br/svs
- 15) OMAL, Nayara Rubia. ZIKA VÍRUS ASSOCIADO À MICROCEFALIA. **Revista de Patologia do Tocantins**, [S.l.], v. 3, n. 2, p. 32-45, jun. 2016. ISSN 2446-6492. Disponível em: <<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/1991>>. Acesso em: 30 ago. 2017.