

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**YASMIN FAGURY DA COSTA
PROF. RÔMULO FONSECA DOS SANTOS PINTO**

**A MICROCEFALIA NO BRASIL ASSOCIADA AO ZIKA VÍRUS:
FATORES EMBRIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS CAUSADORES DE
FUGA DA NORMALIDADE ANATOMICA.**

Rio de Janeiro
2019

A MICROCEFALIA NO BRASIL ASSOCIADOS AO ZIKA VÍRUS: FATORES EMBRIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS CAUSADORES DE FUGA DA NORMALIDADE ANATOMICA.

MICROCEPHALIA IN BRAZIL ASSOCIATED WITH ZIKA VIRUSES: EMBRYOLOGICAL AND PATHOLOGICAL FACTORS CAUSING LEAK OF ANATOMIC NORMALITY.

Nome (s) do (s) autor (es): Yasmin Fagury da Costa

Graduanda

Orientador: Prof. Esp. Rômulo Fonseca dos Santos Pinto

RESUMO

A proposta desta pesquisa se baseia inicialmente em dados nos quais há registro de que no ano de 2015, o Brasil se encontrava no topo do ranking dos países mais afetados pelas infecções causadas pelo Zika vírus. O Zika Vírus é um Arbovírus do gênero Flavivírus muito encontrado nas regiões tropicais e subtropicais que tem como seu principal vetor de transmissão o mosquito *Aedes aegypti* que apresenta a capacidade de disseminar, pelo menos, mais três outras doenças: Chikungunya, dengue e febre amarela. O Zika Vírus que possui capacidade de alcançar o Sistema Nervoso Central (SNC) quebrando a barreira hematoencefálica, desencadeando a microcefalia e outros tipos de alteração no fluxo do desenvolvimento normal do feto. O objetivo é descrever os fatores patológicos e embriológicos relacionados à Microcefalia no Brasil, apresentando um estudo sobre a relação existente entre o quadro da Microcefalia e a infecção pelo Zika Vírus a partir do grande aumento do número de casos de microcefalia registrados.

Palavras-chave: microcefalia, zikavírus e infecção.

ABSTRACT

The purpose of this research is based initially on data that in 2015, Brazil was at the top of the ranking of the countries most affected by infections caused by Zika virus. Zika Virus is a Flavivirus Arbovirus widely found in tropical and subtropical regions. Its main transmission vector is the *Aedes aegypti* mosquito, which has the ability to spread at least three other diseases: Chikungunya, dengue and yellow fever. Zika Virus that has the ability to reach the Central Nervous System (CNS) by breaking the blood-brain barrier, triggering microcephaly and other changes in the flow of normal fetal development. The objective is to describe the pathological and embryological factors related to Microcephaly in Brazil, presenting a study on the relationship between Microcephaly and Zika Virus infection from the large increase in the number of recorded cases of microcephaly.

Key-words: microcephaly, zikavirus and infection.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	4
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
2.1 Principais características da microcefalia e abordagens dos diferentes tipos.....	10
2.2 Desenvolvimentos em passos importantes no processo da microcefalia fetal.....	13
2.3 Etapas de desenvolvimento intrauterino do sistema nervoso central (SNC) e distúrbios associados.....	16
2.4 Infecções na gestação, transmissão materna fetal e relação com microcefalia.....	19
2.5 Infecções na gestação, transmissão materna fetal e relação com microcefalia.....	20
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
4. REFERÊNCIAS.....	25
5. APÊNDICES E ANEXOS.....	28

1. INTRODUÇÃO

A proposta para apresentação desta pesquisa se baseia inicialmente em dados divulgados pelo Ministério da Saúde, nos quais há registro de que no ano de 2015, o Brasil se encontrava no topo do ranking dos países mais afetados pelas infecções causadas pelo Zika vírus, não apresentando sintomas na maioria dos casos ou sintomas semelhantes.¹

O Zika Vírus é um Arbovírus do gênero Flavivírus muito encontrado nas regiões tropicais e subtropicais que tem como seu principal vetor de transmissão o mosquito *Aedes aegypti* que apresenta a capacidade de disseminar, pelo menos, mais três outras doenças: chikungunya, dengue e febre amarela. A nomenclatura “Zika Vírus” se dá em função do local onde foi encontrado pela primeira vez, nos macacos que habitavam a floresta de Zica na Uganda em 1947. (HERLING et al, 2016).

A capacidade do Zika Vírus de alcançar o Sistema Nervoso Central (SNC) quebrando a barreira hematoencefálica não é uma novidade da literatura científica, pois este fato já foi demonstrado e caracterizado entre os anos 50 e 70 por Dick (1952) e Bell (1971), entretanto, foi confirmada em 2016 a transmissão interplacentária do Zika Vírus motivando a presente revisão. (NORONHA, 2016).

O Ministério da Saúde (MS) estimou um número aproximado de casos por infecções chegando à conclusão numérica entre 497.593 a 1.482.701 de casos confirmados. Devido à semelhança dos sintomas, diagnosticar entre Dengue e Chikungunya se torna complexo.

¹ O Ministério da Saúde (MS) estimou o número de casos de infecções pelo Zika vírus a partir dos casos descartados para dengue e projeção com base na literatura internacional. Assim, a estimativa de casos de infecção pelo ZIKV no Brasil, para 2015, ficou entre 497.593 a 1.482.701 casos. Fonte: Rev Pato Tocantins V.3, n.2, 2016. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/index.php/patologia/article> – Acesso em: 20/09/2016.

A Microcefalia, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é a ocorrência de má formação congênita de etiologia complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, identificada através da medição do Perímetro Cefálico (PC).

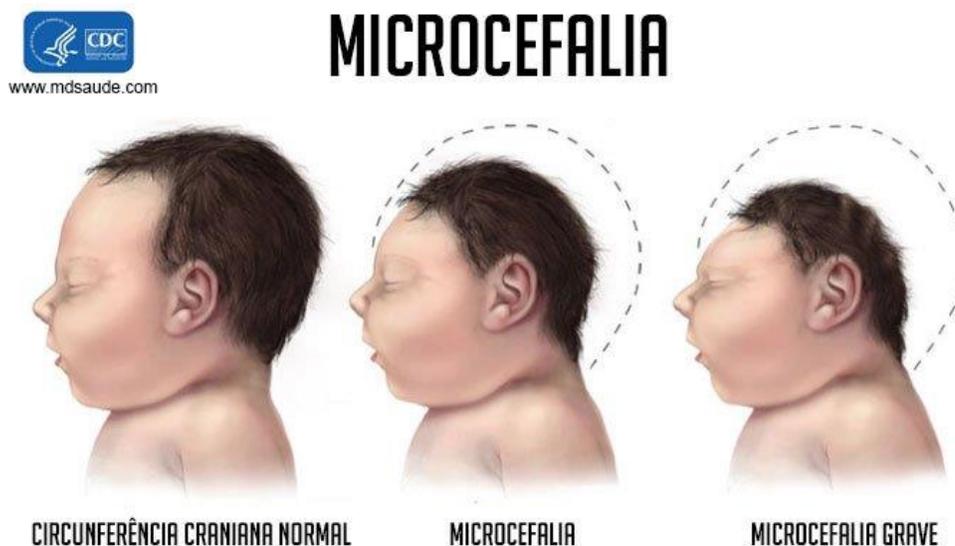


Figura 1 – Ocorrência da microcefalia²

As consequências em longo prazo da Microcefalia dependem de anomalias cerebrais subjacentes, e pode variar de atrasos leves no desenvolvimento motor à graves e déficits intelectuais, podendo ocorrer paralisia cerebral e comprometimento da arte sensorial. (SCHULER-FACCINI et al, 2016)

Para contenção da rápida disseminação do Zika Vírus na população brasileira, principalmente em gestantes, preconizaram-se diversas abordagens que contemplam desde mapeamento geográfico de áreas de risco até a manipulação de mosquitos transgênicos. (ZARA, 2016)

Diante disso, o objetivo geral do presente estudo é descrever os fatores patológicos e embriológicos relacionados à Microcefalia no Brasil, apresentando um

² Fonte: <https://www.mdsaude.com/pediatria/microcefalia/> - acesso em: 20/10/2019.

estudo sobre a relação existente entre o quadro da Microcefalia e a infecção pelo Zika Vírus a partir do grande aumento do número de casos de microcefalia registrados.

Enquanto os objetivos específicos são detalhar as características da Microcefalia com base na evolução fetal, relatar os números registrados da doença e abordar as possíveis causas e efeitos da anomalia patológica.

Considerando o grande aumento do número de casos de Microcefalia registrados no Brasil e no mundo, o presente estudo se mostra relevante pela necessidade de maiores pesquisas sobre o Zika Vírus e seu principal vetor de transmissão o mosquito *Aedes aegypti* que apresenta a capacidade de disseminar, pelo menos, mais três outras doenças já citadas anteriormente. É possível demonstrar de acordo com os dados do site <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/microcefalia>, conforme a figura a seguir, que apresenta os números atualizados da cidade do Rio de Janeiro

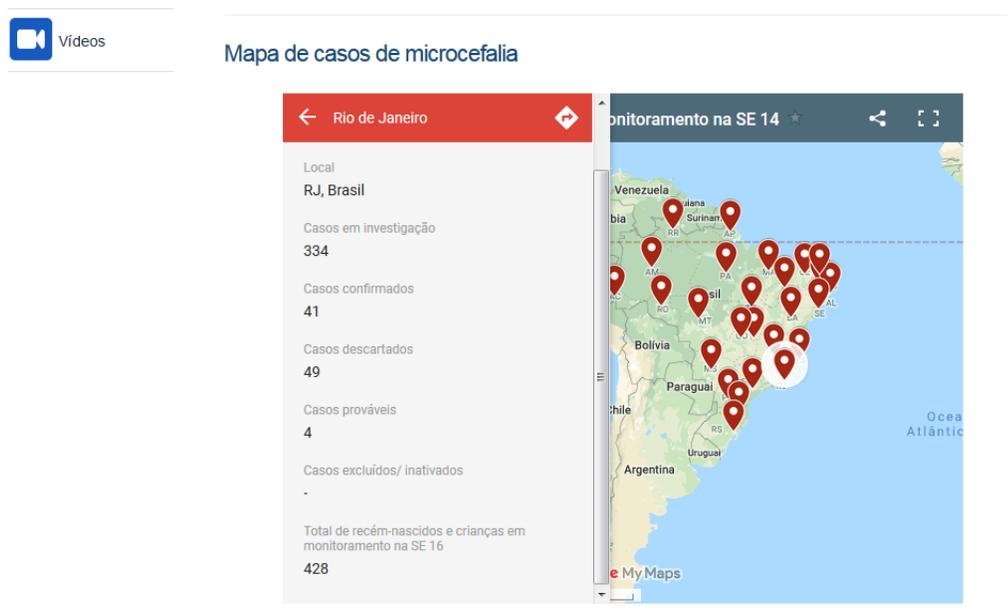


Figura 2 – Recém-nascidos e crianças em monitoramento.³

³ <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/microcefalia> - acesso em: 15/11/2019.

Pretende-se utilizar como referencial de pesquisa, tópicos relacionados ao Zika Vírus e a Microcefalia. Para elaboração desse projeto baseado em uma revisão literária, visasse buscar informações e dados que estejam relacionados com a infecção causada pelo Zika Vírus e seus efeitos gerando a Microcefalia fetal.

A pesquisa foi realizada com base nos dados disponíveis publicados em revistas científicas no uso de artigos em publicações on-line, bem como consultas realizadas em bibliografias da Biblioteca Nacional, uso de publicações realizadas na área da saúde como o Scielo.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Destacamos os seguintes autores que serviram como fonte de consulta e referência para os dados pesquisados e apresentados na proposta desta pesquisa.

Conforme Sadler em sua publicação de 2012, temos o conceito que serve como referencial para o estudo que apresentamos:

A microcefalia é caracterizada no geral como uma anomalia na qual o cérebro não cresce e, como resultado o crânio não se expande. Muitas crianças com microcefalia têm retardo mental grave. (SADLER, 2012).

A microcefalia é definida como um Perímetro Cefálico (PC) inferior a 2 DP abaixo da média (≤ 2 DP) para a idade, o sexo e a etnia. Constitui um importante sinal neurológico que pode se manifestar de forma isolada ou em associação com outras anomalias (ASHWAL et al., 2009). Alguns autores utilizam o termo microcefalia verdadeira ou grave na evidência de um $PC \leq 3$ DP (PASSEMARD et al., 2013).

O quadro da Microcefalia pode se desencadear por diversos fatores como o excesso de álcool, o uso de drogas no período gestacional, fatores ambientais,

toxoplasmose, rubéola, sífilis e herpes. Porém, somando-se à lista, a infecção pelo Zika Vírus vem se apresentando desde 2015 um fator significativamente relevante para estudos no mundo, principalmente no Brasil. (NORONHA, 2016 e HERLING, 2016).

Na microcefalia, a calvária e o encéfalo são pequenos, porém a face tem tamanho normal. As crianças afetadas geralmente apresentam um retardo mental grave (QI abaixo de 35-40) porque o crânio e o encéfalo são subdesenvolvidos. Alguns casos de microcefalia parecem ter origem genética (autossômicas recessiva), enquanto outros são causados devido a fatores ambientais, tais como infecção por citomegalovírus no útero. A exposição durante o período fetal a grandes quantidades de radiação ionizantes, a agentes infecciosos e a determinados fármacos é um fator contribuinte em alguns casos. (MOORE, PERSAUD, TORCHIA, 2012).

Mediante os quadros observados e a frequência preocupante das ocorrências do número de casos de microcefalia, a Organização Mundial de Saúde (OMS) apontou um alerta decretando estado de emergência internacional. Diante disso, o Ministério da Saúde orienta que todos os casos de microcefalia sejam comunicados imediatamente por meio de um formulário on-line e disponível no endereço eletrônico <http://resp.saude.gov.br/microcefalia>, no portal SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação.⁴

Segundo Menezes em sua publicação de 2016, temos que considerar que o Zika Vírus apresenta como formas de transmissão de infecções durante a gestação:

“Além da transmissão pelo artrópode, às infecções pelo Zika vírus tem sido documentadas por transmissão intrauterina resultando em infecções congênita, transmissão intraparto por mães em período de viremia, transmissão sexual, por transfusão sanguínea e por exposição em laboratório. existe ainda, o receio de uma transmissão por transplante de tecido ou órgão possa ocorrer e apesar de o Zika vírus ter sido encontrado no leite materno, esse tipo de transmissão não foi documentada”. (MENEZES, 2016).

⁴ O Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP) é um formulário online desenvolvido com a finalidade de registrar as emergências de saúde pública, tendo em vista que as ações de vigilância relacionadas a esses eventos precisam ser realizadas com urgência, permitindo assim a consolidação e caracterização da emergência. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/resp> - Acesso: 20/10/2019.

Observou-se que em 2015, a doença teve seu ingresso no Brasil, e se alastrou principalmente na região Nordeste e continua sua viagem até as Américas, e sua propagação deve aumentar pela proliferação do mosquito *Aedes Aegypti* como o principal vetor de transmissão da doença.

De acordo com a publicação da Sociedade Brasileira de Pediatria em 2019, outros países das Américas também foram atingidos pelo Zika vírus. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), informou que 18 países e territórios haviam confirmado sua transmissão local: Brasil, Barbados, Colômbia, El Salvador, Equador, Guatemala, Guiana, Guiana Francesa, Haiti, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguai, Porto Rico, Saint Martin, Suriname e Venezuela.⁵

Após o repentino aumento do número de casos de crianças portadoras da microcefalia no território nacional, baseado nos dados médicos e em estudos iniciais, porém não confirmados a respeito da relação entre o Zika Vírus e a microcefalia causada por uma infecção intrauterina. O Ministério da Saúde confirmou a relação entre a infecção pelo Zika vírus e a ocorrência de microcefalia. Esta relação também se deu devido a entrada do vírus no país em 2014, de acordo com a publicação do Jornal da Sociedade Brasileira de Pediatria.⁶

⁵ Disponível em: <http://residenciapediatrica.com.br/detalhes/359/microcefalia-%20semiologia%20e%20abordagem%20diagnostica> - Artigo de Revisao - Ano 2019 - Volume 9 - Número 1 – Acesso: 20/11/2019.

⁶ Jornal de Pediatria, vol. 92, núm. 3, mayo-junio, 2016, pp. 230-240 - Sociedade Brasileira de Pediatria - Porto Alegre, Brasil.

2.1. PRINCIPAIS CARACTERISTAS DA MICROCEFALIA E ABORDAGENS DOS DIFERENTES TIPOS.

A microcefalia é considerada uma condição neurológica anormal do crescimento dos ossos do crânio e do crescimento reduzido do cérebro. Esses defeitos podem ocorrer nos primeiros quatro meses de gestação, por defeitos genéticos ou a ação de agentes ambientais (infecciosos, químicos e nutricionais) podem interferir no desenvolvimento cortical do encéfalo.

De acordo com os estudos médicos, pode ser classificada quanto à sua origem em forma primária e secundária conforme afirma Araújo et al, 2013.

A primária é a expressão de um desenvolvimento cerebral anormal nos primeiros meses de gestação, por anomalias genéticas/cromossômicas ou ambientais. Nas formas secundárias, o cérebro completou seu desenvolvimento normal e sofreu um dano que atrapalhou seu crescimento posterior. Perímetro cefálico normal ao nascimento seguido de falha do crescimento normal da cabeça geralmente indica microcefalia secundária, ainda que alguns distúrbios genéticos sejam uma exceção à essa regra. (ARAÚJO et al, 2013)

É importante citar que a microcefalia primária agrupando as situações em que o cérebro é pequeno e não completou o seu desenvolvimento embrionário normal devido a fatores genéticos, cromossômica e malformação; ou, pelo efeito das condições ambientais no útero.

A microcefalia secundária implica que o cérebro completado um desenvolvimento embrionário normal, mas, em seguida, sofre a lesão difusa e alterado o seu crescimento evolutivo. Neste segundo grupo inclui processos vasculares pré-natais em atraso, diversas doenças patologia perinatal e sistêmicos pós-natal.

A microcefalia vera ou verdadeira conhecida também como microcefalia primária é aplicado nos casos isolados onde há a origem genética. É necessária

uma grande e extensa avaliação etiológica em um indivíduo que não possua antecedentes clínicos de complicações no período gestacional, no parto ou no período pós-natal. A microcefalia vera pode apresentar herança gênica (autossômica recessiva, autossômica dominante ou ligada ao cromossomo X) e cromossômica (rearranjos equilibrados, cromossomos em anel) (ASHWAL et al., 2009; ABUELO, 2007).

Segundo Franco, I.A.; Rodrigues, M.M. em artigo publicado na Revista DI de 2016, há dois grupos de microcefalia relacionada com herança genética, existe uma com córtex cerebral normal e outra fina. Ambas possuem grandes alterações no DP, tendo como consequência, baixa estatura para a idade, membros pequenos e proeminentes. Não é comum casos de alterações no conjunto de funções nervosas e musculares que permite os movimentos voluntários ou automáticos do corpo.

Microcefalias oligogíricas também conhecidas como microlisencefalia ocorrem quando há grandes alterações morfológicas no córtex cerebral, patologicamente pode estar ligado também a síndromes genéticas, porém o paciente em questão não pode ter como diagnóstico com microcefalia vera, devido ao fato de não possuírem uma microcefalia isolada. Os pacientes podem apresentar alterações neurológicas, epilepsia em alguns casos e DI relativamente profunda ou grave.

Microcefalia sindrômica ocorre quando um grande número de síndromes é associado à microcefalia, onde o PC pode ser levemente reduzido ou normal no nascimento, podendo ocorrer oscilações tornando a medida DP abaixo da média com relação à idade, o sexo do bebê ou a idade gestacional. Os pontos importantes acabam passando despercebidos aos olhos dos pais, e muitas vezes não são diagnosticados. Há muitas buscas por desenvolvimentos retardados, com ações motoras, linguagem, distúrbios auditivos e visuais entre outras que podem estar presentes, logo ajudando a identificar nas consultas. Devido à decorrência

de erros, é preciso ter grande cautela no momento do diagnóstico, pois são raros os casos de crianças dismórficas com o fenótipo perceptível sem quaisquer exames mais detalhado confirmando. E extremamente crucial que se realize uma avaliação genética, tanto da criança quanto dos pais.

A Microcefalia metabólica ocorre quando há a presença de uma série de distúrbios metabólicos em crianças com microcefalia desconhecida, esses distúrbios tem grande importância, pois podem causar no período pós-natal uma maior tendência a desenvolver microcefalia, caracterizados por atrasos no desenvolvimento. Doenças metabólicas raramente apresentam microcefalia congênita não sindrômica, com três exceções notáveis: Fenilcetonúria (PKU)⁷ materna, deficiência de serina e microcefalia letal Amish (ASHWAL et al., 2009).

A Fenilcetonúria (PKU) materna pode ocasionar uma série de anormalidades no desenvolvimento fetal, conhecida mundialmente como síndrome de PKU materna, causando no feto em desenvolvimento uma restrição do crescimento intrauterino, DI, malformações cardíacas congênitas e microcefalia. Para diagnóstico materno é necessário exames laboratoriais. (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2004).

Microcefalia letal Amish é um tipo de microcefalia verdadeira, caracterizada por microcefalia congênita extremamente grave podendo ocasionar a morte precoce. Geralmente as medidas DP são consideradas abaixo da média, e ocorre o fechamento das fontanelas pós-nascimento, todas as crianças afetadas são homozigotas para a mesma mutação do gene SLC25A19 no cromossoma 17. A patologia segue um padrão de hereditariedade autossômica recessiva. Não há muita expectativa de vida para a criança afetada, tendo uma média de vida entre 5 e 6 meses. Não há cura, apenas tratamentos paliativos.

⁷ A sigla PKU vem do nome da doença em inglês “phenylketonuria”. Fonte: Ministério da Saúde.

Os testes metabólicos devem ser solicitados na vigência de um paciente com microcefalia e atraso global do desenvolvimento que apresente história de consanguinidade, sintomas episódicos (epilepsia, ataxia, vômitos, encefalopatia), regressão do desenvolvimento, falência de órgãos extracranianos e nos casos cuja microcefalia permanece sem definição etiológica após ampla investigação (ASHWAL et al., 2009).

2.2. DESENVOLVIMENTOS EM PASSOS IMPORTANTES NO PROCESSO DA MICROCEFALIA FETAL

A microcefalia pode ser diagnosticada durante a gravidez através de exames de ultrassom realizados a partir do segundo trimestre e até o começo do terceiro trimestre. Apresentamos aqui um detalhamento a partir do livro do professor Stuart Campbell publicado em 2004, nos apresenta de forma cronológica o desenvolvimento fetal e que serve como embasamento de nosso estudo do desenvolvimento cerebral que destaca-se a partir da sétima semana como relevante para nossa pesquisa, de acordo com os pesquisadores da Universidade de Durham e da Universidade de Lancaster, no Reino Unido.

7ª semana – Internamente, o cérebro dividiu-se em dois segmentos distintos e os hemisférios cerebrais do embrião estão crescendo rapidamente quanto às fibras musculares.

8ª semana – A cabeça ainda é a maior parte do corpo do embrião e permanece encurvada sobre o peito. A maioria dos órgãos internos como coração, cérebro, fígado, pulmões e rins tomaram sua forma básica.

10ª semana – Nesse estágio a cabeça do bebê já está se tornando mais redonda, perdendo um pouco daquele membro que antes era indefinido. O cérebro cresceu bastante e a cabeça ainda parece muito grande em relação ao restante do corpo.

11ª semana – No período de início da 11ª semana de gravidez, a cabeça ainda representa cerca da metade do seu comprimento, porém seu corpo continua a se modificar a todo o momento e crescendo cada vez mais ao suceder de cada semana. Todos os órgãos vitais como cérebro, pulmões, fígado, rins e intestinos continuam seus estágios de desenvolvimento.

17ª semana – A cabeça começa a parecer proporcional ao restante do corpo.

19ª semana – Em ritmo acelerado o bebê estará nas semanas seguintes desenvolvendo o seu cérebro, muitos neurônios estarão formando células nervosas que irão atender as necessidades de paladar, olfato, audição, visão e tato cada vez mais desenvolvidos.

22ª semana – O cérebro passou a crescer muito rapidamente agora, principalmente a matriz germinativa, estrutura localizada na região central do órgão que produz as células cerebrais.

29ª semana – O melhor de tudo é a velocidade de desenvolvimento do meu cérebro. O crescimento é muito rápido e os ossos flexíveis do crânio podem se expandir para acomodá-lo. A superfície do cérebro do feto está ficando cada vez mais sulcada, na medida em que se formam ranhuras e saliências conhecidas com sulcos e circunvoluções cerebrais, resultantes das conexões que estão se formando entre as células nervosas. O cérebro é muito poderoso e é capaz de controlar a respiração e a temperatura do corpo do feto.

31ª semana – o cérebro está constantemente fazendo novas conexões.

33ª semana – Devido ao rápido crescimento cerebral, a circunferência da cabeça do feto aumentou cerca de 9,5 mm e está na proporção correta em relação ao corpo.

37ª semana – o cérebro continua a se desenvolver.

Na tabela a seguir, apresentamos os valores obtidos a partir do exame de ultrassom:

Resultados perinatais	
Idade gestacional parto (semanas): $\bar{X} \pm DP$	39 \pm 1,3
Idade gestacional parto (semanas): variação	37 - 41
Parto vaginal (n; %)	23; 76,7%
Escore de Apgar no 1º mim (mediana; IIQ)	9; 8 - 9
Escore de Apgar no 5º mim (mediana; IIQ)	9; 9 - 10
Comprimento ao nascer (cm): $\bar{X} \pm DP$	46,2 \pm 1,9
Comprimento ao nascer (cm): variação	40 - 49
Perímetro cefálico (cm): $\bar{X} \pm DP$	28,9 \pm 1,6
Perímetro cefálico (cm): variação	27 - 34
Perímetro torácico (cm): $\bar{X} \pm DP$	33,1 \pm 4,7
Perímetro torácico (cm): variação	29 - 53
Peso ao nascer (gramas): $\bar{X} \pm DP$	2.854,8 \pm 304,2
Peso ao nascer (gramas): variação	2.250,0 - 3.385,0
Sexo masculino (n; %)	15; 50,0%

IIQ= intervalo interquartil.

Tabela 1 – Resultados perinatais dos recém-nascidos com suspeita ultrassonográfica da síndrome congênita do Zika vírus.⁸

Os valores obtidos servem como análise para as possíveis indicações da presença de distúrbios e anomalias no desenvolvimento cerebral fetal e dessa forma, destaca-se a importância dos exames perinatais para o diagnóstico precoce de doenças e infecções.

⁸ Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292016000800002&script=sci_arttext&lng=pt

– Acesso: 20/11/2019.

2.3. ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO INTRAUTERINO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) E DISTÚRBIOS ASSOCIADOS

O desenvolvimento do SNC em humanos inicia na fase de gastrulação, em torno do 14º dia embrionário, quando ocorre um espessamento da membrana ectodérmica, que dará origem à placa neural. A partir daí dois grandes processos vão correr de forma sequencial, a formação do tubo neural e o desenvolvimento do prosencéfalo.

Na tabela 1 (vide anexo) estão listados os marcos do desenvolvimento, seu período de ocorrência e as malformações decorrentes de problemas ocorridos nessas fases.

Segundo a publicação de Rakic et al, de 1995, a fase de proliferação é bastante complexa e ampla, inicia em torno dos 2º-4º mês de gestação com a proliferação neuronal e a geração das células radiais gliais e se prolonga do 5º mês até o fim do 1º ano de vida, quando ocorre a proliferação glial. O processo inicial é caracterizado por células tronco da matriz germinativa que se dividem de forma simétrica, formam as unidades proliferativas neuronais-gliais, que se distribuem na zona periventricular. Após inicia-se uma divisão assimétrica, na qual cada célula tronco dá origem a outra célula tronco e a uma célula neuronal pós-mitótica. Essa divisão assimétrica determina o tamanho da unidade proliferativa.

Os neurônios pós-mitóticos migram ao longo das glias radiais para formar as várias camadas do córtex cerebral. Cerca de 1/3 dos neurônios não usa o arcabouço da glia radial e migra de forma tangencial na direção cortical.

Para Greig et al, 2013, durante o processo de migração, neurônios passam através de neurônios que já se encontram em posição no córtex, levam a uma laminação na qual os últimos neurônios que chegam à zona cortical posicionam-se na superfície mais externa do córtex. Essa organização final de seis camadas,

histologicamente distintas, reúne uma extraordinária diversidade de subtipos neuronais, que servem como blocos para a formação de um poderoso circuito neural. Nos últimos anos, um enorme progresso tem sido feito para a compreensão dos eventos moleculares que controlam o desenvolvimento do córtex cerebral, bem como das patologias associadas a alterações nesse processo.

De acordo com Golden, 2001, as alterações do desenvolvimento do córtex cerebral apresentam-se como um grupo de malformações distintas e com patogênese ainda não bem definida. Entre as malformações corticais, um subconjunto de patologias tem sido associado a alterações na migração celular e à neurodiferenciação, entre essas as lisencefalias, as polimicrogírias e as displasias corticais focais. Alguns pesquisadores sugerem que além das alterações na migração celular e neurodiferenciação, devem-se considerar outros fatores na patogênese das malformações corticais, tais como a proliferação celular, a morte celular, o crescimento e o desenvolvimento intracortical pós-migração celular e a formação dos axônios e dos dendritos.

Para Musso et al, 2015, a maioria das patologias associadas à alteração na migração celular apresenta uma variedade de genes que podem estar associados ao fenótipo doente, porém em alguns casos o aparecimento é esporádico. Pesquisas recentes realizadas, confirmam outras formas de contágio com o ZikaV, além da contaminação através da picada do mosquito infectado, pode se contrair o vírus ou por secreção ou através de relações sexuais, o agravamento da situação se dar a ausência de vacinas e/ou tratamentos adequados. A ausência de biomarcadores de longa duração, que permitem a confirmação dos diagnósticos, que aumentam o número de casos suspeitos.

Mediante a tantos casos de infecções pelo ZikaV e o crescimento no número de crianças portando microcefalia, fez com que os estudos e pesquisas começassem a se aprofundar mais em busca de respostas. Outros pontos

importantes que fizeram com que houvesse um maior número de pessoas contaminadas pelo vírus, foi a rápida proliferação do principal vetor o *Aedes aegypti*, transmissor do ZikaV. Estudos comprovam que a entrada do ZikaV no sistema nervoso central (SNC), quebrando a proteção da barreira hematoencefálica, já foi demonstrada em experimentos com animais. Conforme Noronha et al, 2016, a transmissão interplacentária do Zika Vírus foi confirmada por meio de estudo brasileiro, ao analisarem amostra de placenta de uma gestante que apresentou sintomas compatíveis de infecção pelo vírus e aborto retido na 8ª semana de gestação.

Em 11 de junho de 2016, outro estudo brasileiro, publicado na revista Nature e denominado The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models, comprovou que o Zika Vírus causa microcefalia. A cepa brasileira foi batizada de ZIKVBR. O estudo, feito com camundongos, mostra a restrição de crescimento intrauterino, incluindo os sinais de microcefalia, em modelo murino. Apesar de evidências clínicas, ainda não existe uma prova experimental direta mostrando que o ZIKVBR causa defeitos de nascimento em crianças, mas este estudo também mostrou que o ZIKVBR infecta as células progenitoras corticais humanas, levando a um aumento da morte celular. Reportou, ainda, que a infecção de organoides no cérebro humano causa a redução das zonas de proliferação e interrompe as camadas corticais. Tais resultados indicam que o ZIKVBR atravessa a placenta e provoca microcefalia. As células progenitoras corticais seriam, então, o alvo do vírus, e a indução da morte celular por apoptose e autofagia causaria os prejuízos ao desenvolvimento neurológico do feto.

2.4. INFECÇÕES NA GESTAÇÃO, TRANSMISSÃO MATERNA FETAL E RELAÇÃO COM MICROCEFALIA.

Através de inúmeros estudos e publicações realizadas por Wong et al, 2016 e Noronha et al, 2016, é comprovada a transmissão durante o período gestacional. Em qualquer momento da gestação o bebê pode se contrair o ZikaV, desde as primeiras fases da gastrulação até pós-nascimento.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos recomenda os seguintes testes para nascidos vivos com evidências de infecção materna ou fetal pelo ZIKV: exame histopatológico da placenta e do cordão umbilical, teste de RNA do ZIKV em tecido placentário ou umbilical congelado e teste de IgM e anticorpos neutralizados do ZIKV e da dengue no soro umbilical. Em caso de perda fetal ou em resultados de microcefalia fetal em até duas semanas após a viagem das gestantes para áreas de risco para transmissão do ZIKV, recomenda-se teste PCR e a coloração imuno-histoquímica.

Segundo dados da OMS publicados em 2016 e comentados no Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC), do Ministério da Saúde brasileiro, as microcefalias, como as demais anomalias congênitas, são definidas como alterações de estrutura ou função do corpo que estão presentes ao nascimento e são de origem pré-natal. Esta condição, na qual uma criança nasce com uma cabeça anormalmente pequena, pode acarretar problemas de desenvolvimento cerebral. Além disso, segundo o informe epidemiológico no 11 do Ministério da Saúde, com dados atualizados até 30 de janeiro de 2016, 17 casos de microcefalia foram confirmados por critérios clínicos.

A medição do PC é feita com fita métrica não extensível, na altura das arcadas supraorbitárias, anteriormente, e da maior proeminência do osso occipital, posteriormente. Os valores obtidos são registrados em gráficos de crescimento

craniano para a construção da curva de cada criança, a qual é comparada aos valores de referência.

2.5. DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Conforme aponta Herling et al, 2016, para que seja realizado o diagnóstico clínico, baseia-se na sintomatologia presente no paciente. A confirmação ocorre através da análise dos componentes sanguíneos. Alguns fatores dificultando a confirmação dos diagnósticos é a presença de outras doenças transmitida pelo mesmo vetor com sintomas extremamente semelhante, ou muitas vezes sendo assintomáticos. É relevante comparar as características de cada doença, conforme os dados apontados a seguir.

Na tabela de sintomas abaixo, é possível observar os dados indicativos da diferença de sintomas entre dengue, chikungunya e zika:

	DENGUE	CHIKUNGUNYA	ZIKAV
Febre	Alta (39° a 40°C) de início súbito. Dura geralmente de 2 a 7 dias.	Alta (acima de 39°C) de início repentino.	Febre baixa.
Sintomas iniciais	Pode ser assintomática ou causar sintomas como cefaleia, dores no corpo e articulações, prostração, fraqueza, dor atrás dos olhos, manchas vermelhas e coceira na pele. Perda de peso,	Frequência de dores intensas em especial nas articulações de pés e mãos. Cefaleia e dor nos músculos. Exantema maculopapular. A fase inicial tem duração média de 3 a 10 dias	Exantema maculopapular de início agudo que pode ser acompanhado de hiperemia conjuntival sem secreção e sem coceira (mais frequentes). Artralgia, dores musculares, cefaleia e dor

	enjoo e vômitos.		nas costas.
Evolução	Diminuição ou desaparecimento da febre entre o 3º e 7º dia. Evolui para a recuperação e cura, porém pode apresentar sinais de alarme (sangramentos em várias partes do corpo, queda da pressão arterial) evoluindo para forma grave e até óbito.	Maioria dos pacientes apresenta melhora. Recaída dos sinais pode ocorrer com o reaparecimento de dores nas articulações (fase subaguda); pode persistir por mais de três meses (fase crônica). Hemorragia grave é raramente observada.	Doença benigna e autolimitada, com os sinais e sintomas durando de 2 a 7 dias (média).

Tabela 2 – Tabela de sintomas⁹

Em casos de gestantes com evidências laboratoriais de Zika Vírus em soro ou líquido amniótico, deve-se considerar a realização de ultrassons seriados para monitorar a anatomia e o crescimento fetal a cada 3-4 semanas. Com 14 a 20 semanas é possível a detecção de anormalidades, a microcefalia, entretanto, só após a 29ª semana.

Para Wong et al, 2016, Não há nenhum tratamento específico antiviral para o ZIKV. O tratamento é sintomático e paliativo. A conduta indicada, de acordo com a OMS, é descansar, beber bastante líquido e tratar a dor e febre com medicamentos comuns, como analgésicos, anti-histamínicos e antitérmicos. Anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados até que se exclua a suspeita de

⁹ Núcleo Telessaúde Sergipe. Segunda Opinião Formativa (SOF). Como diferenciar Dengue, Chikungunya e Zika? Biblioteca Virtual em Saúde da Atenção Primária à Saúde (BVS APS); fev 2016 [acesso em 30 maio 2016]. Disponível em: http://aps.bvs.br/aps/como-diferenciar-dengue-chikungunya-e-zika/?post_type=aps&l=pt_BR.

dengue, para reduzir o risco de sangramento. Em relação à microcefalia, também não há tratamento específico para a doença.

Crianças com critérios de microcefalia, de acordo com recomendações da PAHO/OMS, devem ser avaliadas e acompanhadas pela equipe médica para determinar a extensão dos prejuízos neurológicos e outras anormalidades. Entre os exames, devem ser feitos testes laboratoriais e radiológicos conforme o protocolo local. Também devem ser descartadas outras causas congênitas de microcefalia. Em relação ao aleitamento materno, os benefícios deste superam, até o momento, os riscos da transmissão do ZIKV.

No Brasil, como ação preventiva, a Sociedade Brasileira de Genética Médica estabeleceu a Força-Tarefa de Embriopatia pelo Zika (SBGM–ZETF), que reúne médicos de diversas especialidades. Esta equipe busca revisar casos incidentes de microcefalia e acompanhar nascidos de mães com suspeita de infecção pelo ZIKV durante a gestação. Além disso, crianças com microcefalia também devem ser submetidas à avaliação oftalmológica de rotina para identificar possíveis lesões oculares, principalmente em áreas epidêmicas.

Como medida governamental, o Ministério da Saúde brasileiro instalou a Sala Nacional de Coordenação e Controle para o Enfrentamento à Microcefalia. O objetivo é gerenciar e monitorar a intensificação das ações de mobilização e combate ao *Aedes aegypti*. Também, visa à execução das ações do Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia.

Todo cuidado é pouco quando se trata de gestação, por isso o Ministério da Saúde recomenda total atenção das grávidas ao saírem de casa, evitar lugares e horários com a presença de mosquitos, uso de roupas que cumpram as partes expostas do corpo, e evitar viagem para áreas de risco. Campanhas de divulgação vêm sendo realizadas a fim de informar à sociedade sobre os cuidados necessários.

Orientações às **gestantes** sobre os casos de **microcefalia**

-  Façam corretamente o pré-natal e realizem todos os exames recomendados pelo médico.
-  Não consumam bebidas alcoólicas ou qualquer tipo de drogas.
-  Evitem contato com pessoas com febre, manchas vermelhas pelo corpo ou infecções.
-  Não utilizem medicamentos sem a orientação médica.
-  Adotem medidas que possam reduzir a presença de mosquitos transmissores de doenças, com a eliminação de criadouros (retirar recipientes que tenham água parada e cobrir adequadamente locais de armazenamento de água).
-  Protejam-se de mosquitos. Mantenham portas e janelas fechadas ou teladas, usem calça e camisa de manga comprida e utilizem repelentes indicados para gestantes.

SÁBADO DA FAXINA
NÃO DÊ FILA PARA O MOSQUITO DA DENGUE

#saúde nasredes blog.saude.gov.br SUS   /minsaude

Figura 3 – Folheto informativo.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho possibilitou o entendimento sobre a Microcefalia e os processos como os quais ocorrem e quais medidas podem ser tomadas, em prol de tentar minimizar as os impactos gerados pela doença. Mediante a isso é possível perceber que há a necessidade de maiores estudos médicos na área em buscas de soluções alternativas, como a criação de vacinas ou até mesmo encontrar uma forma de “cura paliativa”, já que o processo é considerado irreversível.

Para que haja a compreensão dessa situação, destacam –se que os objetivos específicos são detalhar as características da Microcefalia com base na evolução fetal, observar alguns números registrados do Zika Vírus, no Brasil e abordar as possíveis causas e efeitos da anomalia patológica, sendo a microcefalia a única complicação perinatal associada ao vírus Zika.

Como já apresentado anteriormente, o trabalho teve seu foco em decorrência do surto que ocorreu em meados de 2015 no Brasil, porém, infelizmente esse surto não aconteceu somente no Brasil, ganhando destaque em outros países.

Em possíveis pesquisas futuras, podemos propor um estudo no qual seja voltado para pesquisas realizadas em outros países, onde a medicina se apresenta mais avançada em busca de melhores respostas e soluções para tais conflitos gerados em decorrência da infecção causada pelo Zika Vírus no corpo humano.

De alguma forma, espera-se contribuir para incentivar os estudos e esforços das áreas médicas e da saúde, toda a coletividade científica para a redução e erradicação dessa patologia.

REFERÊNCIAS

ABUELO, D. **Microcephaly syndromes. Seminars in Pediatric Neurology**, v. 14, n. 3, p. 118-127, 2007.

ARAÚJO, A.P.Q.C., FORTES, C.P.D.D., TRINDADE, R.O.C. **Alterações de tamanho e formato do crânio**. In: Bases da Pediatria. 1 ed. São Paulo: Editora Rubio; 2013.

ASHWAL, S. et al. **Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review)**. Neurology, v. 73, n. 11, p. 887-897, 2009.

BELL, T.M., FIELD, E.J., NARANG, H.K. **Zika vírus infection of the central nervous system of mice**. Arch Gesamte Virusforsch.1971.

CAMPBELL, S. **A Vida secreta... do Bebê!** São Paulo: Editora CMS, 2004.

DICK, G.W, KITCHEN, S.F, HADDOW, A.J, **Zika virus I**. Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. et al. **Fenilcetonúria materna: relato de caso**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 26, p. 813-817, 2004.

FRANCO, I.A.; RODRIGUES, M.M. **Aspectos gerais da microcefalia**. Revista Deficiência Intelectual • DI Ano 6, Número 10 • Janeiro/Junho 2016.

GOLDEN, J.A. **Cell migration and cerebral cortical development**.Neuropathol Appl Neurobiol. 2001.

GREIG, L.C., WOODWORTH, M.B., GALAZO, M.J., PADMANABHAN, H., MACKLIS, J.D. **Molecular logic of neocortical projection neuron specification, development, and diversity**. Nat Rev Neurosci. 2013;14:755---69.

HERLING J. D., VIEIRA R. G., BECKER T. O. F., SOUZA V. A. I., CORTELA D. C. B. **Infecção por Zika vírus e nascimento de crianças com microcefalia.** Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina – Número 5. 2016. – disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.64.07.635> - acesso: 20/09/2016.

LINDHURST, M. J.; BIESECKER, L. G. **Amish lethal microcephaly.** In: PAGON, R. A. et al. (Ed.). GeneReviews. Seattle: Universidade de Washington, 1993.

MENEZES, H.L. dos. et al. **Zika associado à microcefalia.** Ver Pato Tocantins, 2016. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/issue/download/148/pdf_9> . Acesso em: 03/06/2017.

Ministério da Saúde, Centro de operações de emergências em saúde pública sobre microcefalias. Informe epidemiológico no 11 – Semana Epidemiológica (SE) 04/2016 (24 a 30/01/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/03/COES-Microcefalias--Informe-Epidemiol--gico-11---SE-04-2016---02FEV2016---18h51-VDP.pdf>

MOORE, Keith L; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, Mark G. **Embriologia clínica.** 9. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2013.

MUSSO, D., ROCHE, C., NHAN, T.X., ROBIN, E., TEISSIER, A., CAO-LORMEAU, V.M. **Detection of Zika Vírus in saliva.** Clin Virol. 2015;68:53---5.

NORONHA L., ZANLUCA C., AZEVEDO M.L.V., LUZ K.G., SANTOS C.N.D. **Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism.** Mem Inst Oswaldo Cruz May 2016;111(5):287-293.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. Preguntas y respuestas sobre el zika y el embarazo [acesso em 30 maio 2016]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11552&Itemid=41711&lang=es

PASSEMARD, S. et al. **Microcephaly**. Handbook of Clinical Neurology, v. 111, p. 129-141, 2013.

RAKIC, P. **A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution**. TrendsNeurosci. 1995;18:338---88.

REIS, R. P. dos. **Aumento dos casos de microcefalia no Brasil**. Ver. Med Minas Gerais 2015. Disponível em: < <http://rmmg.org/exportar-pdf/1848/v25s6a12.pdf>>. Acesso em: 20/08/2017.

SADLER, Thomas W. **Langman embriologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

SCHULER-FACCINI L., RIBEIRO E.M., FEITOSA I.M.L., HOROVITZ D.D.G., CAVALCANTI D.P., PESSOA A. et al. **Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia** — Brasil, 2015. MMWR janeiro 2016;65(3):1-4.

VOLPE, JJ. **Neurology of the newborn**. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.

WONG, S.S., POON, R.W., WONG, S.C. **Zika virus infection the next wave after dengue?** J Formos Med Assoc. abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965962>.

ZARA, A. L. S. A. et al. **Estratégias de controle do Aedes Aegypti: uma revisão**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, n. 2, p. 1-2, 2016.

APÊNDICES E ANEXOS

Marco do desenvolvimento	Descrição	Período de ocorrência	Malformações ou doenças resultantes
Neurulação primária	Formação do tubo neural, porção caudal.	3 ^a -4 ^a semana de gestação.	Craniorasquise total Anencefalia Mielosquise Encefalocele Meningomielocelo Malformação de Arnold-Chiari
Neurulação secundária	Formação do tubo neural parte sacra e cóccix da coluna vertebral.	4 ^a -5 ^a semana de gestação.	Estado disráfico oculto (mielocistocele, diastematomielia, meningocele, lipoma, teratoma, cistodermoide)
Desenvolvimento do prosencéfalo	Indução ventral do tubo neural, formação da face e hemisférios cerebrais.	2 ^o -3 ^o mês de gestação	Aprosencefalia Atelencefalia Holoprosencefalia Agenesia de corpo caloso Agenesia de septo pelúcido Displasia septo-óptica
Proliferação	Proliferação neuronal, das células radiais gliais e da glia.	3 ^o -4 ^o mês de gestação	Microcefalia Macrocefalia
Migração neuronal	Deslocamento das células neuronais da matriz germinativa até o córtex cerebral	3 ^o -5 ^o mês de gestação	Lisencefalia Esquizencefalia Paquigiria Polomicrogria Heterotopia neuronal Displasias focais
Organização	Diferenciação dos neurônios (alinhamento, formação das camadas corticais), desenvolvimento das sinapses (ramificações dendríticas e axonais), apoptose, proliferação e diferenciação da glia.	5 ^o mês e pós-natal	Retardo mental idiopático S. Down S. X-Frágil S. Angelman Autismo Distúrbios potenciais associados à prematuridade e desnutrição Insultos Peri e pós-natais

Mielinização	Aquisição da bainha de mielina que vai cobrir os axônios.	Nascimento e pós-natal	Hipoplasia de substância branca Desnutrição Prematuridade Acidemias orgânicas e aminoacidopatias
--------------	---	------------------------	---

Fonte: Marcos do desenvolvimento do SNC - Volpe JJ.
Neurology of the newborn. 4 ed. Philadelphia:WB - Saunders; 2001.