

## Alterações ultrassonográficas intraútero, crescimento da circunferência cefálica fetal e desfechos neonatais entre casos presumíveis de síndrome da Zika congênita no Brasil

Alex Sandro Rolland Souza <sup>1</sup>  
Ariani Impieri de Souza <sup>2</sup>  
Sílvia de Lourdes Loreto Faquin <sup>3</sup>  
Orlando Gomes dos Santos Neto <sup>4</sup>  
Emanuele Honorato <sup>5</sup>  
Alice Góes Liberato Mattos <sup>6</sup>  
Simone Cristina Holanda <sup>7</sup>  
José Natal Figueiroa <sup>8</sup>  
Juliana Schettini <sup>9</sup>

<sup>1,2,4,5,8,9</sup> Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-550.  
E-mail: alexrolland@uol.com.br

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

<sup>6,7</sup> Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, PE, Brasil.

### Resumo

*Objetivos: descrever alterações ultrassonográficas intraútero, analisar o crescimento da circunferência cefálica (CC) fetal e desfechos neonatais entre casos presumíveis de síndrome da Zika congênita no Brasil.*

*Métodos: foram incluídas 30 mulheres com história sugestiva de infecção por Zikavirus (ZIKV) na gestação e diagnóstico ultrassonográfico de alteração cerebral fetal. Foram descritas as características sociodemográficas e obstétricas, alterações ultrassonográficas pré-natal, CC e os resultados perinatais. A relação entre a CC e a idade gestacional foi analisada utilizando-se modelos de regressão de efeitos aleatórios baseados em polinômios fracionais. O teste Z foi calculado para determinar a taxa de variação instantânea da CC média de cada idade gestacional.*

*Resultados: a média da idade gestacional do diagnóstico ultrassonográfico foi de 33,3 + 4,7 semanas e da CC ao nascer foi de 28,9 + 1,6 cm. A principal alteração ultrassonográfica cerebral foi a microcefalia (96,7%). A análise da circunferência cefálica fetal demonstrou que o aumento da estimativa da CC média segundo a idade gestacional ocorreu de forma não linear. Observou-se ainda que a taxa de variação instantânea da CC aumentou segundo a idade gestacional ( $p < 0,001$ ).*

*Conclusões: a principal alteração morfológica fetal foi a microcefalia, observando um crescimento da circunferência cefálica segundo a idade gestacional de forma não linear e que a variação diminuiu com a idade gestacional.*

**Palavras-chave** *Microcefalia, Infecções por arbovirus, Diagnóstico pré-natal, Ultrassonografia pré-natal*

## Introdução

Estudos recentes tem fornecido fortes evidências da associação entre infecção pelo Zika vírus (ZIKV) durante a gestação e o desenvolvimento de microcefalia no concepto.<sup>1-5</sup> O vírus é transmitido por mosquitos, especialmente as espécies *Aedes*,<sup>4</sup> porém a transmissão inter-humana direta, provavelmente por relação sexual, assim como a perinatal, tem sido descrita.<sup>1,6</sup>

Consequências graves da transmissão materno-fetal dos arbovírus têm sido relatadas, nomeadamente para Chikungunya (tem sido associadas à febre hemorrágica e encefalopatia) e dengue (levando ao parto prematuro, morte fetal, baixo peso ao nascer, anomalias fetais, prematuridade e sofrimento fetal agudo).<sup>7,8</sup> Porém, até o momento não se tinha relatos na literatura da associação do Zika vírus com anomalias congênitas, particularmente a microcefalia.<sup>2</sup>

Estudos recentes sugeriram forte associação da infecção materna pelo Zika vírus com anomalias fetais, particularmente cerebrais, destacando-se a microcefalia,<sup>2,3,9,10</sup> sendo essa associação reconhecida pelo *Centers for Disease Control and Prevention* como um grave problema de saúde pública.<sup>11</sup>

Considera-se microcefalia quando um recém-nascido nasce com o perímetro cefálico (PC) abaixo do padrão das curvas apropriadas para idade e sexo usando-se tabelas de referência.<sup>12-14</sup> Contudo, o diagnóstico desse evento durante a gestação não é preciso e é definido quando a circunferência cefálica (CC), medida por ultrassonografia (USG), encontra-se menor que dois ou três desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional.<sup>12,15,16</sup>

Do ponto de vista clínico, a microcefalia é frequentemente associada à deficiência intelectual e alterações neurológicas. Aproximadamente 90% das microcefalias estão associadas à retardo mental, excetuando-se as microcefalias constitucionais de origem familiar que podem ter o desenvolvimento cognitivo normal.<sup>12,13</sup> Entre as causas ambientais ou externas de microcefalia, as mais comuns são insulto hipóxico-isquêmico, alterações vasculares, desordens sistêmicas e metabólicas, exposição a drogas durante a gravidez (álcool e produtos químicos), desnutrição grave na gestação (intraútero), e as infecções maternas de transmissão no período pré-natal e perinatal como as clássicas infecções por rubéola, toxoplasmose, citomegalovirose, parvovirose, sífilis e herpes e mais recentemente a Zika vírus na gravidez.<sup>1,17</sup>

Apesar de a ultrassonografia usualmente super-

estimar o diagnóstico pré-natal da microcefalia congênita,<sup>12</sup> é o único método atualmente disponível para o acompanhamento do crescimento fetal, na prática obstétrica.<sup>12-14</sup> Tendo em vista a raridade de ocorrência da microcefalia congênita, inexistem até o momento estudos que analisem a evolução do crescimento da circunferência cefálica no período gestacional.

No estado de Pernambuco, Região Nordeste do Brasil, a Secretaria Estadual de Saúde (SES/PE) foi comunicada do aumento da ocorrência de microcefalia em crianças nascidas a partir de agosto de 2015.<sup>18</sup> Esses casos foram provenientes de diferentes unidades hospitalares, públicas e privadas, com atendimento materno-infantil, e em diferentes regiões do Estado. O aumento da ocorrência de microcefalia congênita foi atribuído à infecção por Zika vírus, considerando o período de confirmação de sua circulação no Brasil.<sup>18,19</sup>

Dessa forma, objetivou-se descrever e analisar os primeiros casos com suspeição diagnóstica de Zika congênita vírus, pela ultrassonografia prenatal, em um hospital de referência da cidade do Recife, capital desse estado, área de maior concentração de casos de microcefalia congênita no Brasil no ano de 2015.

## Métodos

Realizou-se um estudo descritivo, tipo série de casos em 30 gestantes que apresentavam diagnóstico ultrassonográfico de alteração cerebral fetal e suspeita clínica de infecção prévia por Zika vírus. As gestantes foram acompanhadas no período de outubro a dezembro 2015, no setor de Medicina Fetal do Centro de Atenção à Mulher do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), hospital de referência no atendimento aos casos de microcefalia do Sistema Único de Saúde. Os dados foram extraídos retrospectivamente dos prontuários médicos do próprio setor.

O diagnóstico inicial da alteração cerebral no feto foi realizado na própria instituição ou as gestantes eram referenciadas para confirmação da malformação. A ultrassonografia foi realizada no aparelho da marca Samsung Medison (Accuvix V20) acoplado a um transdutor convexo de 3 a 6 MHz. Todas as pacientes realizaram ultrassonografia morfológica a cada 15 dias, para acompanhamento do crescimento da circunferência cefálica (CC) e pelo menos uma ultrassonografia pela via transvaginal, quando a apresentação fetal era cefálica, para melhor avaliação do sistema nervoso central do feto, com o objetivo de facilitar o diagnóstico das

calcificações intracranianas. Os exames ultrassonográficos foram realizados, por um de dois médicos, exclusivos para a pesquisa, habilitados e especializados em Medicina Fetal.

Foram analisadas as características sociodemográficas (idade materna, procedência e raça), obstétricas (número de abortos, partos e gestações anteriores, idade gestacional da confirmação diagnóstica, número de consultas no pré-natal, doenças maternas associadas e número de fetos), as alterações ultrassonográficas pré-natal (morfologia do sistema nervoso central fetal e líquido amniótico), o crescimento da circunferência cefálica fetal e os resultados perinatais (idade gestacional do parto, tipo de parto, escore de Apgar no 1º e 5º minutos, comprimento ao nascer, perímetro cefálico, perímetro torácico, peso ao nascer, sexo do recém-nascido, confirmação do achado ultrassonográfico pré-natal, nascido vivo, óbito neonatal, hipóxia intraútero e necessidade de unidade de terapia intensiva neonatal).

A ultrassonografia foi feita com a gestante em decúbito dorsal, posição confortável e com a bexiga devidamente esvaziada. A circunferência da cabeça fetal foi mensurada ao mesmo nível do corte diâmetro biparietal, em torno do perímetro exterior da calota craniana. O corte do diâmetro biparietal foi ao nível do tálamo e cavum do septo pelúcido, não sendo visualizados os hemisférios do cerebelo.<sup>20</sup>

A microcefalia foi definida como dois desvios padrões (DP) abaixo da média para a idade gestacional, sendo a curva de Chervenak *et al.*,<sup>21</sup> A ventriculomegalia foi diagnosticada quando a medida do corno posterior do ventrículo lateral encontrava-se maior que 10 mm. A cisterna magna foi considerada alargada quando maior que 10 mm, sem alterações morfológicas da porção média do cerebelo. Na presença de alterações do vermix cerebelar o diagnóstico de agenesia parcial ou total foi suspeitado. O polihidrâmnio foi definido quando o índice de líquido amniótico encontrava-se maior que 18 cm e o oligohidrâmnio, quando menor que 5 cm.

A análise de dados foi realizada no programa EpiInfo (Atlanta, GA) versão 7 e no *software* R (R Core Team, 2016, Vienna, Austria). Inicialmente foi feita uma análise descritiva das características das gestantes. A relação entre a circunferência cefálica e a idade gestacional, medida pela USG, foi analisada utilizando-se modelos de regressão de efeitos aleatórios baseados em polinômios fracionais, sendo utilizada para a análise de dados longitudinais, pois permitem o ajuste de curvas polinomiais sob diferentes estruturas de dependência temporal entre as observações. Seguindo a estratégia recomendada por

Long,<sup>22</sup> foram ajustados oito modelos polinomiais por meio do método da máxima verossimilhança. A seleção do modelo mais adequado foi realizada através do critério de informação de Akaike. O teste Z foi calculado para a hipótese nula de que a taxa de variação instantânea da circunferência cefálica média de cada idade gestacional é igual a zero.

A presente pesquisa foi submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em seres humanos da instituição (CAAE no. 57203516.7.0000.5201) e somente teve início após sua aprovação. Foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, por se tratar de um estudo retrospectivo, não sendo factível obter consentimento de todas as mulheres já submetidas ao exame ultrassonográfico.

## Resultados

As mulheres possuíam uma média da idade de 24,5±6,9 anos, variando de 15 a 37 anos, a maioria era procedente da cidade do Recife (50%), e outros municípios da região metropolitana e se declararam de cor parda (Tabela 1).

A média da idade gestacional na qual o diagnóstico ultrassonográfico da alteração cerebral foi confirmado, foi de 33,3±4,7 semanas, variando da 22ª a 41ª semana. A mediana do número de abortos anteriores foi zero, do número de partos e gestações anteriores foi um e do número de consultas de pré-natal, sete. Todas as mulheres apresentavam gestação única e 23,3% relataram diagnóstico de alguma doença crônica, como diabetes, hipertensão ou cardiopatia (Tabela 1).

A principal alteração cerebral fetal pela ultrassonográfica foi a microcefalia (n=29; 96,7%), seguido de ventriculomegalia, calcificações intracranianas, contorno craniano irregular, cisterna magna alargada, agenesia total e parcial do vermix cerebelar e um caso de macrocrania. Em um feto detectou-se alterações dos membros, três de polihidrâmnio e um oligohidrâmnio (Tabela 2).

Quanto aos resultados perinatais e do parto, observou-se que a idade gestacional média foi de 38,9 ± 1,3semanas, variando da 37ª a 41ª semana. O parto vaginal ocorreu na maioria das vezes (76,7%) e a mediana dos escores de Apgar no 1º e 5º minutos foi nove. A média do comprimento ao nascer foi de 46,2 cm, do perímetro cefálico, de 28,9 cm, do perímetro torácico, de 33,1 cm e do peso ao nascer, de 2.854,8 gramas. Metade dos recém-nascidos era do sexo masculino e todas as alterações ultrassonográficas pré-natal, incluindo microcefalia, foram confirmadas pelo exame clínico e de imagem no

**Tabela 1**

Características sociodemográficas e obstétricas das mulheres com alterações ultrassonográficas fetais suspeita da síndrome congênita do Zika vírus.

<b>Características (n=30)</b>		
Idade materna (anos): $\bar{X} \pm DP$		24,5 ± 6,9
Idade materna (anos): variação		15 – 37
Procedência		
Recife e Região metropolitana (n, %)	15	50,0
Sertão (n, %)	06	20,0
Zona da Mata (n, %)	05	16,7
Agreste (n, %)	04	13,3
Raça/cor		
Parda (n, %)	15	50,0
Negra (n, %)	09	30,0
Branco (n, %)	06	20,0
Idade gestacional do diagnóstico (semanas): $\bar{X} \pm DP$		33,3 ± 4,7
Idade gestacional do diagnóstico (semanas): variação		22 – 41
Número de abortos anteriores (mediana, IIQ)	0	0 – 0
Número de gestações anteriores (mediana, IIQ)	1	0 – 2
Número de partos anteriores (mediana, IIQ)	1	0 – 1
Número de consultas pré-natal (mediana, IIQ)	7	6 – 9
Doenças associadas (diabetes, hipertensão e cardiopatia) (n, %)	7	23,3
Gestação única (n, %)	30	100,0

IIQ= intervalo interquartil.

**Tabela 2**

Alterações ultrassonográficas pré-natal em fetos com suspeita da síndrome congênita do Zika vírus.

<b>Alterações ultrassonográficas pré-natal</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Alterações cerebrais	30	100,0
Microcefalia	29	96,7
Ventriculomegalia	22	73,3
Calcificações intracranianas	16	53,3
Contorno irregular	11	36,7
Cisterna magna dilatada	02	6,7
Agenesia parcial do vermix cerebelar	02	6,7
Agenesia total do vermix cerebelar	02	6,7
Macrocrania	01	3,3
Polihidrâmnio	03	10,0
Oligohidrâmnio	01	3,3
Alterações outro sistema (membros)	01	3,3

Tabela 3

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

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 4

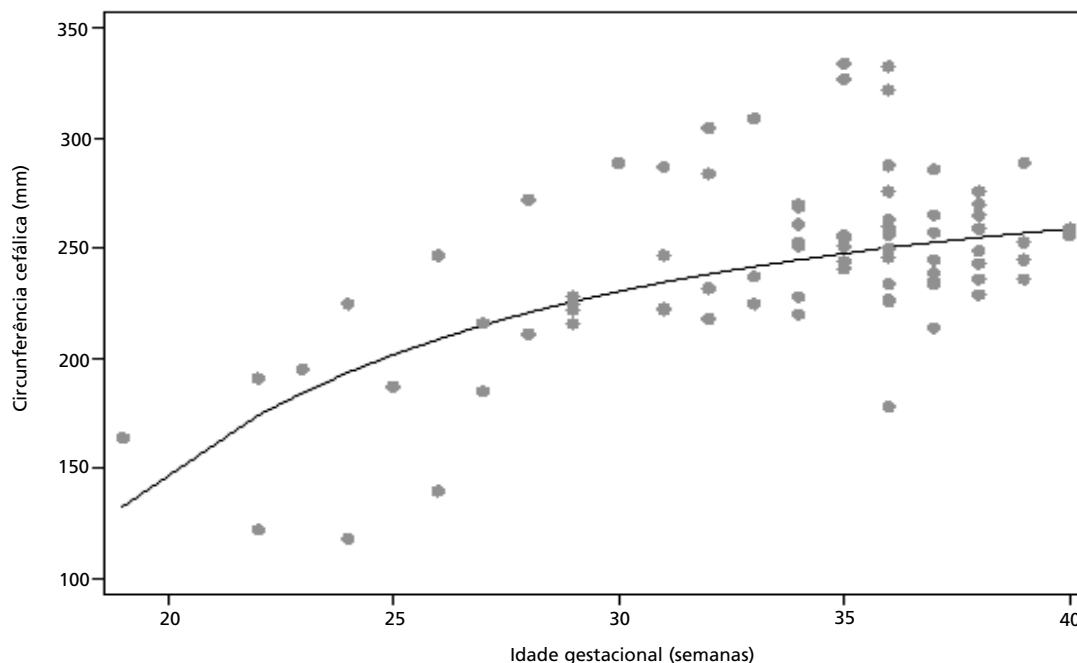
Circunferência cefálica (CC) média e estimativas da taxa de variação instantânea da CC média (mm/semana), segundo a idade gestacional avaliada pela ultrassonografia em fetos com suspeita da síndrome congênita do Zika vírus.

Idade gestacional (semanas)	Circunferência cefálica média (mm)	Taxa variação (mm/semana)	p*
20	148,7	14,73	< 0,001
22	174,3	11,07	< 0,001
24	193,7	8,52	< 0,001
26	208,8	6,70	< 0,001
28	220,8	5,37	< 0,001
30	230,5	4,36	< 0,001
32	238,5	3,60	< 0,001
34	245,0	3,00	< 0,001
36	250,5	2,53	< 0,001
38	255,2	2,15	< 0,001
40	259,2	1,84	< 0,001

\*Teste Z; IC95%= intervalo de confiança a 95%.

**Figura 1**

Relação entre a circunferência cefálica (CC) e a idade gestacional avaliada pela ultrassonografia em fetos com suspeita da síndrome congênita do Zika vírus. A curva (linha cheia) corresponde à circunferência cefálica média para a idade gestacional.



pós-natal (Tabela 3). Ressalta-se que a alteração de membros observada em um dos fetos foi descrita como síndrome da acinesia fetal/artrogrípse. Não houve nenhum caso de óbito neonatal, hipóxia intraútero e necessidade de unidade de terapia intensiva neonatal. Porém, houve um nascido morto, que os familiares não permitiram o anatomopatológico.

A análise da circunferência cefálica fetal demonstrou um aumento da estimativa dessa circunferência média, segundo a idade gestacional avaliada pela ultrassonografia (Tabela 4) e de forma não linear (Figura 1). Observou-se ainda que a taxa de variação instantânea da circunferência cefálica média foi estatisticamente significativa sugerindo um aumento da circunferência segundo a idade gestacional e que essa variação diminuiu com a idade gestacional (Tabela 4).

### Discussão

A microcefalia fetal foi encontrada em 29 dos 30 casos analisados e constituiu a principal alteração

ultrassonográfica neurológica nos casos presumíveis de infecção congênita pelo ZIKV nesta epidemia. Os demais achados ultrassonográfico neurológicos encontrados neste estudo, também já foram descritos em outros artigos cuja infecção congênita do ZIKV foi confirmada por PCR no líquido amniótico fetal.<sup>2,3</sup> Tem relação direta com a redução do parênquima cerebral do feto decorrente da infecção, principalmente, das células progenitoras neuronais corticais.<sup>9,10</sup> Estudos experimentais de expressão gênica comprovaram que o ZIKV é neurotrópico ocasionando morte celular por vias de apoptose e de autofagia neuronal.<sup>10</sup>

O diagnóstico ultrassonográfico foi realizado precocemente em algumas pacientes enquanto em outras, esses achados só foram observados tardiamente, na 41ª semana. Esta diferença na idade gestacional do diagnóstico foi decorrente do período em que a paciente foi encaminhada ao Serviço de Medicina Fetal do IMIP e não à época de aparecimento das alterações morfológicas fetais. Além disso, a dificuldade no acesso aos exames diagnós-

tics durante o pré-natal, como a ultrassonografia, não permitiu o diagnóstico mais precoce.

É importante salientar que um elevado percentual destas mulheres encontrava-se no curso da primeira gestação, fazendo com que todas elas tivessem sua primeira experiência com a maternidade com a suspeita de infecção congênita por Zika vírus (ZIKV), fato de grande impacto emocional e social.

A maioria das gestantes era procedente de locais de alta infestação pelo mosquito *Aedes sp.*, ou seja, Recife, Pernambuco, e região metropolitana.<sup>16</sup> O aumento da incidência de microcefalia foi identificada em Pernambuco,<sup>16</sup> onde foi aventada a hipótese da associação do ZIKV e microcefalia, sendo posteriormente descoberto o vírus no líquido amniótico de gestantes com fetos apresentando microcefalia e outras malformações, na Paraíba.<sup>2</sup>

Em um dos casos deste estudo, foi observado macrocrania associado à ventriculomegalia e agenesia de vérmix cerebelar. Tal achado reforça que não apenas a microcefalia pode ser encontrada nos casos de suspeita de ZIKV congênito, pois a depender da alteração cerebral associada a hidrocefalia, pode-se observar a macrocrania, embora bem mais rara, devido ao aumento da pressão intracraniana. Ressalta-se que não se encontrou relatos de macrocrania associados ao ZIKV e que neste estudo, os exames laboratoriais não foram possíveis, tendo em vista terem sido as primeiras gestantes com infecção sugestiva por ZIKV e alteração fetal diagnosticada intraútero neste serviço, e o protocolo para realização dos exames ainda não tinha sido desenvolvido.

A alteração do volume de líquido amniótico à ultrassonografia também foi observada, porém não se dispõe do achado anatomopatológico da placenta para avaliar os possíveis efeitos virais a nível placentário. Outros estudos sugerem aumento do volume do líquido amniótico nessas gestantes, particularmente quando presente alguma alteração cerebral.<sup>23,24</sup>

Apesar das alterações morfológicas possivelmente relacionadas ao ZIKV não se observou aumento da taxa de prematuridade. O parto normal pode ser realizado sem maiores intercorrências e com excelentes escores de Apgar no 1º e 5º minutos reforçando que não há indicação de parto cesariano na infecção congênita pelo ZIKV. Além disso, não houve nenhum caso de óbito neonatal, hipóxia intraútero ou necessidade de unidade de terapia intensiva neonatal. Desse modo, se questiona a necessidade desses partos ocorrerem em serviço de alto risco mesmo na presença de suspeita de infecção

congênita pelo ZIKV. Todavia, após o parto, os recém-nascidos com alterações morfológicas precisarão ser encaminhados aos serviços de referência neonatal para microcefalia/ZIKV para avaliação e acompanhamento.<sup>16</sup>

A média mais baixa do comprimento e do peso ao nascer pode ser justificada por possível restrição do crescimento intrauterino, de acordo com outros estudos que descrevem a infecção congênita pelo ZIKV.<sup>25,26</sup> Porém, a maioria desses recém-nascidos foi classificada como adequados para a idade gestacional. Ressalta-se que a alteração de membros observada em um dos fetos foi descrita como síndrome da acinesia fetal/artrogripose, no qual outro estudo tem sugerido essa associação ZIKV.<sup>25</sup> Houve um nascido morto, porém os familiares não permitiram o anatomopatológico.

Baseado nesses resultados se propõe alguns cuidados com relação às mulheres com história de exantema na gestação, com suspeita ultrassonográfica de infecção congênita pelo ZIKV, com ou sem confirmação laboratorial do ZIKV, uma vez que os resultados nem sempre chegam em tempo hábil para o parto.

Sugere-se que a conduta deva ser sempre conservadora, principalmente quando a infecção for próxima ao parto, ou seja, nos últimos dias que antecedem o mesmo. O recém-nascido deve ser cuidadosamente acompanhado em sua evolução clínica até a segunda semana de vida e a puérpera vigiada intensivamente principalmente quanto à possibilidade de hemorragias uterinas.

A via de parto na presença de arboviroses é sempre obstétrica. Não há indicação de cesárea pelo fato da gestante ter tido ou estar com ZIKV ou pela microcefalia fetal. Durante a evolução do trabalho de parto, observar a presença de febre na gestante, pois além de desidratação materna, pode provocar taquicardia no feto e confundir a avaliação clínica fazendo pensar que estamos diante de um caso de sofrimento fetal agudo.

Caso a gestante tenha sido infectada nos últimos 15 dias que antecedem o parto, como existe a possibilidade de transmissão do ZIKV ao feto no momento do parto, o clampeamento do cordão umbilical deverá ser precoce. Se a infecção tiver ocorrido a mais de 15 dias da data do parto, a conduta então é a mesma para todas as gestantes, ou seja, clampear o cordão umbilical após a parada da pulsação. Esta medida ajuda a reduzir as chances de anemia no recém-nascido no primeiro ano de vida.<sup>27</sup>

O achado mais relevante do estudo foi à possibilidade de determinar, que mesmo após a microcefalia ser instalada e diagnosticada pela ultrassono-

grafia pré-natal, a circunferência cefálica do feto continua a crescer até o nascimento, porém com velocidade de crescimento menor que o esperado. Observou-se ainda que, esse crescimento seja de forma não linear, ou seja, nas idades gestacionais mais próximas do nascimento a velocidade de crescimento tende a diminuir. Assim, sugere-se que, em fetos com microcefalia ocorra um desvio na curva de crescimento da circunferência cefálica para baixo, devido a uma velocidade de crescimento menor,

quando comparado ao feto normal.<sup>21</sup> Estudos semelhantes não estão disponíveis na literatura mundial, sendo necessário a realização de novos estudos com um número amostral maior e grupo controle.

Concluimos que a principal alteração morfológica fetal é a microcefalia, a qual apresenta um crescimento da circunferência cefálica segundo a idade gestacional de forma não linear e que a variação diminui com a idade gestacional.

## Referências

- Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19 (13): 20751.
- Melo ASO, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Physician Alert. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47: 6-7.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vipotnik TV, Vodusek VF, Vizjak A, Pižem J, Petrovec M, Županc TA. Zika Virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1600651.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ *et al.* Zika virus and birth defects- reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med.* 2016; 374 (20): 1981-7.
- Panchaud, A, Stojanov M *et al.* Emerging role of Zika virus in adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Microl Rev.* 2016; 29 (3): 659-94.
- Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Egenburg S, Arad A, Tepper R, Kidron D, Lerman-Sagie T. Microcephaly at birth using three references for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47 (5): 586-92.
- Foy BD, Kobylinski KC, ChilsonFoy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, Lanciotti RS, Tesh RB. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(15): 880-2.
- Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MMO, Campos GE, *et al.* Outbreak of acute exanthema to us illness associated with Zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil [letter]. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (12).
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília; 2015 55p. [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs).
- Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013; 13: 59.
- Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003; 3: 13.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skin fold-for-age and subscapular skin fold-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization. 2007; 217 p.
- Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco. Versão N° 02. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde; 2015. 42p.
- Barthel A, Gourinat AC, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? *Clin Infect Dis.* 2013; 57 (3): 415-7.
- Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar SZ. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008; 111 (5): 1111-7.
- Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WE. Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 147 (1): 29-32.
- Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, Yao B, Shin J, Zhang F, Lee EM, Christian KM, Didier RA, Jin P, Song H, Ming GL. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell.* 2016; 5; 18 (5): 587-90.
- Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimarães KP, Benazzato C, Almeida N, Pignatari GC, Romero S, Polonio CM, Cunha I, Freitas CL, Brandão WN, Rossato C, Andrade DG, Faria DP, Garcez AT, Buchpigiel CA, Braconi CT, Mendes E, Sall AA, Zanotto PM, Peron JP, Muotri AR, Beltrão-Braga PC. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 2016; 534 (7606): 267-71.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC concludes Zika causes microcephaly and other birth defects. <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0413-zika-microcephaly.html>. [acessado em: 20/06/2016].
- American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med.* 2013; 32: 1083-101. doi:10.7863/ultra.32.6.1083.



21. Chervenak FA, Rosenberg J, Brightman RC, Chitkara U, Jeanty P. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. *Obstet Gynecol.* 1987; 69 (6): 908-10.
22. Long JD. *Longitudinal data analysis for the behavioral sciences using R.* Sage Publication, Inc. Los Angeles; 2012.
23. Lin CY, Chen CP, Liau CL, Su PH, Tsao TF, Chang TY, Wang W. Prenatal diagnosis of monosomy 17p (17p13.3-->pter) associated with polyhydramnios, intrauterine growth restriction, ventriculomegaly, and Miller-Dieker lissencephaly syndrome in a fetus. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009; 48 (4): 408-11.
24. Chen CP, Chern SR, Tsai EJ, Lee CC, Chen LF, Wang W. Prenatal diagnosis of partial trisomy 14q (14q31.1-->qter) and partial monosomy 5p (5p13.2-->pter) associated with polyhydramnios, short limbs, micropenis and brain malformations. *Genet Couns.* 2009; 20 (3): 281-8.
25. Schuler-Faccini L, Ribeiro E, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriquí MJR, *et al.* Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia - Brasil, 2015. *MMWR.* 2016; 65 (3). [acesso em 20 jun 2016]. [http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6503e2\\_Portuguese.pdf](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6503e2_Portuguese.pdf).
26. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, Carvalho de Sequeira P, *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1602412.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal/Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 381p. [http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/Relatorio\\_Diretriz-PartoNormal\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/Relatorio_Diretriz-PartoNormal_CP.pdf).

---

Recebido em 5 de Julho de 2016

Versão final apresentada em 13 de Setembro de 2016

Aprovado em 27 de Setembro de 2016