



Residência **RP** Pediátrica

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 02/06/2016
Data de Aprovação: 28/10/2018

ARTIGO DE REVISÃO

Microcefalia: semiologia e abordagem diagnóstica

Microcephaly: investigation and diagnostic approach

Livia dos Santos Pires¹, Larrissa Nogueira de Freitas², Leticia Baldez de Almeida¹, Livia Caroline Saviolo Cunha¹, Lohayne Marins Teixeira¹, Marleany Garcia Barros Mohallem Corrêa¹, Amanda Ramos Neves Araújo³, Clarisse Pereira Dias Drumond Fortes⁴

Palavras-chave:

Microcefalia,
Doenças Genéticas
Inatas,
Flavivirus,
Infecções por
Citomegalovirus,
Exame Neurológico.

Resumo

O Ministério da Saúde do Brasil declarou, em novembro de 2015, estado de emergência sanitária nacional devido a um surto em Pernambuco de neonatos com microcefalia, com o registro de 268 casos - valor este consideravelmente superior à média do período 2010-2014 que é de 9 casos por ano. Desde então, vem crescendo o número de diagnósticos de casos de microcefalias em todo o território nacional, chamando a atenção de especialistas a leigos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a microcefalia é caracterizada pela medida do crânio realizada por meio de técnica e equipamentos padronizados, em que o perímetro cefálico (PC) apresente medida menor que menos dois (-2) desvios-padrões abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional. Além disso, considera-se que a medida menor que menos três (-3) desvios-padrões é definida como microcefalia grave. Ainda que, no contexto atual, uma importante parcela dos diagnósticos de microcefalias esteja sendo ligada à infecção congênita pelo Zika vírus, as microcefalias têm etiologia complexa e multifatorial. Pode estar relacionada a heranças ou síndromes genéticas, desnutrição materna, uso de fármacos e drogas durante a gestação, síndromes metabólicas e infecções congênitas. Esta revisão de literatura objetiva discutir o conceito, epidemiologia, semiologia e causas da microcefalia, contextualizando-a no atual cenário da infecção por Zika vírus.

Keywords:

Microcephaly,
Genetic Diseases,
Inborn,
Flavivirus Infections,
Congenital
Abnormalities,
Neurologic
Manifestations.

Abstract

The Brazilian Ministry of Health declared, in November 2015, national health emergency due to an outbreak in Pernambuco of microcephaly in neonates, with 268 cases registration. This number is considerably higher than the average for the period 2010-2014, that was nine cases by year. Since then, it has increased the number of diagnoses of cases of microcephaly throughout the national territory, drawing the attention of experts and general population. According to the World Health Organization (WHO), microcephaly is characterized by measuring the skull performed by standard technical equipment and on the head circumference (HC) present as less than minus two (-2) standard deviations below the average specific for sex and gestational age. It also considers that the smallest as least three (-3) standard deviations is defined as severe microcephaly. Although, in the present context, an important part of microcephaly diagnoses is being linked to congenital infection Zika virus, microcephaly have complex and multifactorial etiology. It may be related to genetic inheritance or syndromes, maternal malnutrition, use of drugs and drug use during pregnancy, metabolic syndromes and congenital infections. This literature review aims to discuss the concept, epidemiology, symptomatology and causes of microcephaly, contextualizing it in the current scenario of Zika virus infection.

¹ Aluno de graduação em medicina no Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA).

² Aluna de Graduação de Medicina - UniFOA.

³ Graduada em Medicina. Residente (R1) de Pediatria do Hospital São João Batista/Volta Redonda/ RJ.

⁴ Mestre em Planejamento, Política e Administração em Saúde pelo Instituto de Medicina Social pela FM/ UERJ. Professora-assistente de pediatria para medicina do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA).

Endereço para correspondência:

Clarisse Pereira Dias Drumond Fortes.

UniFOA. Rua 154, 2001/ 702 - Laranjal - Volta Redonda/ RJ - CEP 27255-085. E-mail: clarisse.dias@globo.com

Residência Pediátrica; 2019: Ahead of Print.

DOI: 10.25060/residpediatr-2019.v9n1-11

INTRODUÇÃO

O Ministério da Saúde declarou, em novembro de 2015, estado de emergência sanitária nacional devido a um surto em Pernambuco de neonatos com microcefalia, com o registro de 268 casos - valor este consideravelmente superior à média do período 2010-2014 que é de 9 casos por ano¹. Desde então, vem crescendo o número de diagnósticos de casos de microcefalias em todo o território nacional, chamando a atenção de especialistas a leigos.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a microcefalia é caracterizada pela medida do crânio realizada por meio de técnica e equipamentos padronizados, em que o perímetro cefálico (PC) apresente medida menor que menos dois (-2) desvios-padrões abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional. Além disso, considera que a medida menor que menos três (-3) desvios-padrões é definida como microcefalia grave².

Ainda que, no contexto atual, uma importante parcela dos diagnósticos de microcefalias esteja sendo ligada à infecção congênita pelo Zika vírus, as microcefalias têm etiologia complexa e multifatorial. Pode estar relacionada a heranças ou síndromes genéticas, desnutrição materna, uso de fármacos e drogas durante a gestação, síndromes metabólicas e infecções congênitas.

Esta revisão de literatura objetiva discutir o conceito, epidemiologia, semiologia e causas da microcefalia, contextualizando-a no atual cenário da infecção por Zika vírus.

SEMIOLOGIA DA MICROCEFALIA

O exame da calota craniana inicia-se por sua inspeção e palpação. Assimetrias, abaulamentos e afundamentos devem ser procurados, assim como suturas e fontanelas devem ser palpadas. As fontanelas ou “moleiras” são espaços abertos entre os ossos que irão permitir que o crescimento do cérebro ocorra sem haver compressão das estruturas^{2,3}.

Ao nascer, o bebê apresenta geralmente duas fontanelas palpáveis: a fontanela anterior e a fontanela posterior. A fontanela anterior é situada na junção do osso frontal com os parietais, podendo ter dimensão variável, se encerrando geralmente entre os 15 e os 18 meses. A fontanela posterior, por sua vez, de menores dimensões, situada entre os ossos parietais e occipital, pode encerrar a partir dos 3 aos 6 meses de vida. Contudo, mais importante do que a idade em que ocorre o encerramento das fontanelas é a vigilância do perímetro cefálico (PC) e do desenvolvimento neuropsicomotor do lactente, de modo a assegurar que a cabeça cresça normalmente e que não existem sinais de compressão do cérebro^{2,3}.

O PC corresponde à medida da circunferência fronto-occipital e é um dos parâmetros antropométricos avaliados rotineiramente na consulta pediátrica, com objetivo de monitorar possíveis desvios de desenvolvimento. Deve ser medido passando-se uma fita métrica pela glabella e pelo ponto mais saliente do osso occipital (protuberância occi-

pital). Esta medida reflete o crescimento cerebral, devendo ser aferida e plotada, a cada consulta, em gráficos próprios, de acordo com a idade e sexo - no Brasil, as cadernetas de vacinação distribuídas pelo Ministério da Saúde contam com estes gráficos^{2,3}.

Segundo a Organização Panamericana de Saúde e Organização Mundial de Saúde⁴, perímetros cefálicos abaixo do percentil 10 (P10) ou acima do P90 são indicadores de provável atraso do desenvolvimento e merecem avaliação neuropsicomotora.

O sinal mais evidente da microcefalia ao examinador é o tamanho da cabeça, que é significativamente menor em relação a de crianças do mesmo sexo e idade. Nas crianças nascidas a termo, são consideradas microcefálicas aquelas que apresentam PC menor do que 32 ao nascimento. Esse valor, porém, muda no caso de prematuridade, sendo diretamente proporcional à idade gestacional.

Concomitante à microcefalia, pode haver deformidade craniofacial característica, resultante de um descompasso que ocorreu entre o crescimento do crânio e da face. Como consequência, observa-se cabeça pequena, com couro cabeludo “solto” e meio enrugado, testa curta e projetada para trás, face e orelhas desproporcionalmente grandes ao exame².

EPIDEMIOLOGIA

Desde o aumento significativo do número de casos de microcefalia no final de 2015, o Ministério da Saúde e os estados do Brasil intensificaram a sua investigação. Desde outubro de 2015, do total de 6.776 notificados em todo o país, 4.291 casos suspeitos de microcefalia relacionada ao Zika vírus ainda estão sendo investigados. Boletim divulgado no dia 26 de março de 2016 aponta, também, que 944 casos já tiveram confirmação de microcefalia e/ou outras alterações do sistema nervoso central, sugestivos de infecção congênita. Outros 1.541 casos notificados apresentaram exames normais ou foram confirmadas causas não infecciosas⁵.

No total, desde outubro de 2015, foram notificados 208 óbitos relacionados à microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central após o parto (natimorto) ou durante a gestação (abortamento ou natimorto). Destes, 47 tiveram sua relação com Zika vírus confirmada, em 22 essa relação foi descartada e outros 139 continuam em investigação⁵.

EMBRIOLOGIA NEUROLÓGICA NORMAL

Para melhor compreensão da gênese da microcefalia, é importante entender a formação do sistema nervoso central (SNC) e da calota craniana de um embrião. O SNC se desenvolve a partir do espessamento dorsal do ectoderma, chamado de placa neural, que se invagina formando o sulco neural que possui pregas neurais em cada lado. As pregas neurais começam a se fundir a partir da 4ª semana, para formação do tubo neural, que possui extremidades abertas: neuroporo rostral e caudal⁶.

A extremidade craniana do tubo neural forma o encéfalo, que é o primórdio do prosencéfalo, do mesencéfalo e do rombencéfalo. O prosencéfalo origina os hemisférios cerebrais e o diencéfalo, o mesencéfalo origina o mesencéfalo adulto e o rombencéfalo origina a ponte, o bulbo e o cerebelo. O canal neural, representado pela luz do tubo neural, se torna os ventrículos encefálicos e o canal central do bulbo e da medula espinal, e as paredes do tubo neural se espessam devido a proliferação de suas células neuroepiteliais, dando origem a todos os nervos e células macrogliais do SNC⁷.

O crânio, por sua vez, surge a partir do mesênquima da crista neural, ao redor do encéfalo em desenvolvimento. É composto pelo viscerocrânio e pelo neurocrânio. O viscerocrânio compõe os ossos da face e surge a partir dos primeiros arcos faríngeos do embrião. Já o neurocrânio compreende a calota e a base craniana. A base do crânio sofre ossificação endocondral, já a calota sofre ossificação intramembranosa. Os ossos que formam a calota são separados por suturas fibrosas de tecido conjuntivo denso, que são chamadas suturas cranianas⁸.

Essas suturas são encontradas somente entre os ossos do crânio e limitam os movimentos dos ossos, embora confirmem certa elasticidade ao crânio. No crânio do feto e do recém-nascido, onde a ossificação ainda é incompleta, a quantidade de tecido conjuntivo fibroso interposto é muito maior, explicando a grande separação entre os ossos e uma maior mobilidade. As áreas fibrosas localizadas nos pontos de união das suturas são denominadas fontanelas, e permitem, no momento do parto, uma redução grande do volume da cabeça fetal pela sobreposição dos ossos do crânio facilitando a expulsão do feto para o meio externo no nascimento⁸.

Durante o período em que as suturas e as fontanelas estão abertas, o cérebro da criança pode crescer e se desenvolver, proporcionando o crescimento normal da cabeça e o desenvolvimento intelectual da criança. Após o fechamento, não é mais possível palpar a sutura ou a fontanela. Na Tabela 1 é possível observar a idade média de fechamento de cada sutura e fontanela.

EMBRIOLOGIA DA MICROCEFALIA

A microcefalia é uma condição neurológica que se caracteriza por anormalidades no crescimento craniano, habitualmente como expressão do crescimento anormalmente

Tabela 1. Idade média de fechamento de cada sutura e fontanela.

Tipo de Sutura	Idade de Fechamento
Metópica	9 meses a 2 anos de idade (pode persistir na fase adulta)
Coronal, Sagital e Lambdóide	40 anos
Fontanela Anterior	15 a 18 meses de idade
Fontanela Posterior	3 a 6 meses de idade
Fontanela Anterolateral	3 meses
Fontanela Posterolateral	2 anos

reduzido do cérebro. Pode ser causada por defeitos de neurogênese, sinaptogênese e migração neuronal, relacionando-se a malformações macroscópicas do sistema nervoso central e calcificações do parênquima cerebral. Esses defeitos ocorrem principalmente nos primeiros quatro meses de gestação, quando defeitos genéticos ou a ação de agentes ambientais (infecciosos, químicos e nutricionais) podem interferir no desenvolvimento cortical do encéfalo. Outra causa frequente de microcefalia é a cranioestenose, fechamento prematuro das suturas cranianas, que também pode estar relacionada a causas ambientais e genéticas^{9,10}.

Segundo pesquisa recente realizada na Universidade Norte Americana de Duke, em 2015, analisando o desenvolvimento de células neurais em camundongos, foram identificadas algumas falhas que podem explicar a microcefalia. Os pesquisadores defendem que essa malformação no feto é causada principalmente por uma lentidão no processo de divisão de células progenitoras que se transformarão em neurônios. De acordo com especialistas, a mitose mais demorada formaria menos neurônios, e aqueles que se formam teriam mais chances de morrer^{9,10}.

Em geral, acreditam os cientistas, essa malformação do cérebro deve ser causada por vários problemas concomitantes, a saber: menor produção de células progenitoras, vagarosidade na sua produção e “preferência” anormal em se diferenciarem diretamente em neurônios sem, antes disso, passarem por um estágio de células intermediárias, que se dividem em até mais três vezes antes de se transformarem em células neurais^{9,10}.

Segundo esses estudiosos, existe a possibilidade de o vírus da Zika também provocar essa demora na divisão celular durante a formação de neurônios, ainda que isso seja apenas uma hipótese. O mecanismo de lesão das infecções congênitas, incluindo o do Zika vírus, ainda não é totalmente elucidado, mas parece envolver mecanismos de meningoencefalite precoce e vasculite, com alterações na neurogênese, sinaptogênese e migração neuronal^{9,10}.

1. CLASSIFICAÇÃO DA MICROCEFALIA QUANTO À ORIGEM

A microcefalia pode ser dividida em forma primária e secundária³.

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.

As principais causas de microcefalia são divididas em genéticas, perinatais, pós-natais e ambientais^{3,9}.

CAUSAS GENÉTICAS

Microcefalia verdadeira

Denominação aplicada a defeitos genéticos de herança autossômica recessiva que diminuem o crescimento em volume do cérebro, apesar de não haver alterações na sua arquitetura. Os pacientes apresentam microcefalia evidente no período neonatal e déficit intelectual não progressivo^{3,10}. A alteração genética determina uma alteração na mitose neuronal que, por sua vez, leva a uma redução no volume cerebral¹⁰.

Síndrome de Aicardi-Goutières

Síndrome genética caracterizada por atrofia cerebral, leucodistrofia, calcificações intracranianas, linfocitose crônica e alfa-interferon (IFNA1) elevada no líquido cefalorraquidiano. Essa síndrome é fenotipicamente similar à infecção viral intrauterina, por isso é importante fazer o diagnóstico diferencial. A clínica pode iniciar-se com poucas semanas de vida com irritabilidade e vômitos. Progressivamente, manifestações neurológicas graves se fazem notar, incluindo microcefalia, epilepsia, atraso neuropsicomotor e espasticidade e, em um terço dos casos, morte na primeira infância^{11,12}.

Síndrome de Rett

Desordem genética causada por uma mutação no gene *MECP2*, clinicamente caracterizada por involução neuropsicomotora notável com perda progressiva de habilidades motoras e de linguagem já adquiridas e aquisição de movimentos estereotipados repetitivos de mãos, hipotonia muscular, disfunção autonômica e retardo mental moderado a grave¹³.

Na grande maioria acomete meninas, se manifestando tipicamente no período entre o 6º e o 18º mês de vida¹⁴.

Após o nascimento, ocorre uma desaceleração nas medidas do perímetro cefálico que já pode ser observada aos três meses até o primeiro ano. Deve-se enfatizar que a desaceleração do perímetro cefálico não significa necessariamente microcefalia, e que, por outro lado, o perímetro cefálico de muitas dessas meninas pode se manter dentro dos parâmetros normais. Também se observa desaceleração do ganho de peso e comprimento. A marca registrada da forma clássica da doença são os movimentos estereotipados das mãos como lavar ou torcer as mãos, bater as mãos uma na outra, apertar ou bater as mãos, ou uma delas, em alguma outra parte do corpo (geralmente a boca), entre outros. Esses movimentos tendem a exacerbar em situações de estresse ou excitação. O diagnóstico é realizado por meio de suspeita clínica e confirmação genética¹⁴.

Síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13)

A síndrome de Patau é a menos comum das trissomias autossômicas, devido a sua alta taxa de mortalidade intrauterina¹⁵.

As anomalias frequentemente encontradas na síndrome de Patau envolvem malformações congênicas do trato

urogenital, sistema cardiovascular, craniofacial e do sistema nervoso central. Estão presentes atraso de crescimento e grave retardo mental, e fenótipos faciais como: fenda labial e palatina, microftalmia, microcefalia, baixa implantação das orelhas, calcanhar proeminente, pés arqueados, mãos fechadas e polidactilia¹⁶.

Síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18)

A síndrome de Edwards, ou trissomia do 18, consiste na presença de uma cópia extra do autossomo 18. É a segunda trissomia autossômica mais comum¹⁶. As manifestações clínicas mais comuns envolvem microcefalia, baixo peso para a idade gestacional, deficiência mental, hipertonia e retardo de crescimento. Apresentam anomalias cranianas como: occipício proeminente, orelhas dismórficas e de baixa implantação, fissuras palpebrais pequenas, micrognatia, arco do palato curto e microstomia. Outras características clínicas observadas são as malformações congênicas cardíacas, renais e pulmonares^{15,17}.

Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21)

A síndrome de Down é um defeito congênito resultante da trissomia do cromossomo 21. É a cromossomopatia mais frequente dentre as que permitem sobrevivência pós-gestacional. Dentre as características mais comuns estão a hipotonia muscular, hiperflexibilidade articular, excesso de pele no pescoço, face de perfil achatado, olhos com fendas palpebrais oblíquas, orelhas pequenas e/ou anômalas, encurvamento dos quintos dedos, afastamento entre o primeiro e segundo artelhos, às vezes com uma prega vertical entre eles, arco tibial nas regiões haluciais, língua grande, protrusa e sulcada, prega única nas palmas, região occipital achatada. Microcefalia presente em 85% dos casos¹⁸.

CRANIOESTENOSE

É uma assimetria craniana com fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas. Podem ser classificadas em três grandes tipos: uma cranioestenose simples, onde uma das suturas se encontra acometida; as combinadas que se apresentam com duas ou mais suturas acometidas e pode ou não ter relação com algumas síndromes genéticas como a de Apert e de Crouzon¹⁹. Podem também ser secundárias a distúrbios metabólicos como hipotireoidismo e mucopolissacaridose ou à exposição do feto a substâncias. Fatores de riscos associados incluem idade materna avançada, raça branca materna, sexo masculino, mãe fumante, mãe residente em altas altitudes, uso de medicamentos pela gestante (nitrofurantoína, clordiazepóxico, clorfeniramina, ácido valproico e fenitoína) e tratamento de fertilidade³.

As formas anormais que o crânio pode apresentar são descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Formas anormais que o crânio pode apresentar.

Denominação	Fenótipo	Sutura(s) Precomente Fechada(s)
Acrocefalia ou turricefalia	Crânio alto, semelhante a uma torre, com frente vertical	Todas ou coronal + qualquer outra
Braquicefalia	Crânio amplo com parte inferior da frente recuada, achatada na parte occipital	Coronal e/ou lambdoide
Oxicefalia	Crânio pontudo	Acometimento de várias suturas simultaneamente
Plagiocefalia	Achatamento de um lado da cabeça	Coronal ou lambdoide unilateral
Escafocefalia	Crânio anormalmente longo no perfil e estreito	Sagital (mais comum)
Trigonocefalia	Crânio triangular com crista vertical proeminente na parte média da frente	Metópica

A forma da cabeça pode ser influenciada intraútero por forças de constrição, como útero bicorno ou vários fetos e pela moldagem durante o parto vaginal³. Assim, as assimetrias podem ser de origem deformacional ou sinostótica, e esse deve ser o foco no diagnóstico diferencial quando o pediatra recebe o bebê com a deformidade em seu consultório¹⁸.

É válido ressaltar que as assimetrias deformacionais tiveram aumento da incidência a partir de 1992 após a campanha *back to sleep*, da Academia Americana de Pediatria, que recomenda que as crianças sejam colocadas na posição supina para dormir, a fim de prevenir a morte súbita do recém-nascido. As deformidades posturais mais comuns são a plagiocefalia e a braquicefalia¹⁸. Logo, é de suma importância diferenciar sinostose lambdoide de plagiocefalia posicional. Nesta última, é comum observar-se rarefação de cabelos na região de maior pressão (occipital). Para prevenir a ocorrência de plagiocefalia posicional, os pais devem ser instruídos a alternar a posição em que colocam a criança para dormir e evitar usar a cadeirinha de transporte quando a criança não estiver no carro³.

O diagnóstico da cranioestenose é clínico e confirmado pela neuroimagem, com tratamento por correção cirúrgica. A melhor época para intervenção é entre o 3º e o 9º mês de vida³.

CAUSAS PERINATAIS

Este grupo está associado com doenças como a encefalopatia hipóxico-isquêmica, hemorragia intracraniana e trauma obstétrico. Eles nascem com um perímetro cefálico normal e observa-se a microcefalia nos dois primeiros anos de vida. Manifestações iniciais comuns são encefalopatia neonatal e crises convulsivas³.

CAUSAS PÓS-NATAIS

Crianças com doença crônica e desnutrição têm hipodesenvolvimento. Todo o crescimento fica comprometido, mas, em geral, o perímetro cefálico se mantém melhor que a estatura e o peso. Se não for corrigido o distúrbio sistêmico, ocorrerá lesão cerebral e o crescimento do cérebro ficará mais lento, e o perímetro cefálico pode incidir na faixa da microcefalia.³

CAUSAS AMBIENTAIS

Além das infecções congênicas, tratadas a seguir, são consideradas causas ambientais a exposição materna a drogas e substâncias tóxicas como álcool, tabaco, cocaína, drogas, fármacos antiepiléticos, intoxicação por mercúrio, radiação, entre outros.

CAUSAS INFECCIOSAS DE MICROCEFALIA

Algumas infecções congênicas têm sido total ou parcialmente evitadas com medidas de saúde pública, principalmente em países desenvolvidos. No entanto, nos países de economia menos favorecida, as infecções congênicas ainda são importante causa de morbidade e mortalidade infantis e microcefalia.²⁰

As principais infecções congênicas que produzem manifestações neurológicas são designadas pela sigla TORCH, cujas letras representam toxoplasmose, rubéola, citomegalia, infecção pelo herpes *simplex*, sífilis e síndrome da imunodeficiência adquirida (as duas últimas representadas pela letra O, de outras). A principal fonte de contágio fetal é a via transplacentária. Porém, pela presença do microrganismo no trato vaginal, pode haver infecção fetal por via ascendente e também pela contaminação da criança durante a passagem pelo canal de parto. A infecção pode produzir efeitos destrutivos secundários aos mecanismos desencadeados pelo processo inflamatório, assim como pode induzir efeitos teratogênicos, determinando uma série de malformações cerebrais²⁰.

De modo geral, os quadros neurológicos presentes são não progressivos, e se manifestam como macro ou microcefalia, calcificações intracranianas, coriorretinite, atraso do desenvolvimento, déficit motor, retardo mental e epilepsia. Como as infecções, em geral, se manifestam de forma bastante semelhante, é necessário a investigação com métodos laboratoriais, sorológicos e de neuroimagem²⁰.

Toxoplasmose

Na toxoplasmose congênita, o feto se contamina pela via transplacentária, após a infecção primária da gestante. A gestante, por sua vez, se contamina através da ingestão de carne mal cozida e contato com fezes de gatos. Tanto a mãe quanto o feto costumam ser assintomáticos, sendo que a gravidade da infecção fetal depende da época gestacional em que houve infecção. A infecção ocorre mais comumente no último

trimestre, mas é mais grave quando ocorre nos primeiros seis meses. Pneumonia, miocardite ou hepatite são sintomatologia comum quando a infecção acontece no terceiro trimestre, apesar de ser geralmente assintomática. Icterícia, anemia, plaquetopenia, coriorretinite e ausência de ganho de peso também podem ser vistos. Entretanto, se a infecção acontece no segundo trimestre, prematuridade e acometimento central mais evidente podem ocorrer, incluindo encefalite, convulsões, pleocitose líquórica e calcificações intracranianas. A tetrade de Sabin, que pode estar presente, constitui-se de microcefalia com hidrocefalia, coriorretinite (achado clínico mais comum), atraso cognitivo e calcificações cerebrais²⁰⁻²².

O diagnóstico se baseia principalmente em testes sorológicos. Quando a suspeita é tardia, a sorologia pode ser complementada pelo teste de avidéz e PCR. Calcificações difusas são vistas na ultrassonografia transfontanela e tomografia de crânio. A ressonância magnética fetal, complementando a sorologia materna, permite o diagnóstico pré-natal^{21,22}.

O melhor a ser feito é a prevenção, com a recomendação de que as gestantes soronegativas somente comam alimentos bem cozidos e evitem contato com gatos. O tratamento é realizado com espiramicina, pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico, em diferentes esquemas de combinação das drogas e por períodos variáveis, com poucos efeitos colaterais e bom prognóstico. Na criança nascida infectada, sintomática ou não, as mesmas drogas podem ser usadas.

Rubéola

A rubéola já foi uma das mais comuns e temíveis infecções congênicas, sendo responsável por numerosos casos de surdez, cegueira, encefalopatia e cardiopatia. Hoje, o cenário mudou, graças a vacinação, disponível nos postos de saúde do país, tendo uma significativa diminuição dos casos de rubéola congênita^{20,23}.

O contágio se dá por via transplacentária, e a gestante é normalmente assintomática. Também assintomáticos ou oligossintomáticos são normalmente os recém-nascidos infectados, mas alguma evidência da doença nos primeiros anos de vida pode ser observada, em função da viremia prolongada. O comprometimento neurológico está relacionado à infecção nos primeiros quatro meses da gestação. O vírus da rubéola produz efeitos inflamatórios e teratogênicos, sendo capaz de interferir na proliferação neuronal. Assim, acredita-se que a microcefalia, ocorra pela diminuição do número de neurônios e das células gliais. São manifestações neurológicas comuns microcefalia, retardo mental e epilepsia. Além disso, pode ocorrer microftalmia, coriorretinite, perda de audição, distúrbios de comportamento, cardiopatia e sintoma do envolvimento do sistema retículo-endotelial²⁰.

O método mais rápido e útil de diagnóstico é a detecção de IgM específico no sangue, nas primeiras semanas de vida. O diagnóstico tardio pode ser feito por outros testes sorológicos e isolamento do vírus na urina, líquido, fezes e cristalino até o segundo ano de vida. Além disso, podem se encontradas alterações de neuroimagem²⁰.

A prevenção é a melhor forma de evitar a rubéola congênita e se faz com a vacinação. O tratamento das crianças acometidas é de suporte e tem como objetivo diminuir as possíveis deficiências presentes em cada caso²⁰.

Citomegalia

Também chamada de inclusão citomegálica ou de citomegalovirose, é a infecção congênita mais prevalente. A via de infecção é transplacentária e pode ser consequente à primeira infecção materna ou à reativação de uma infecção prévia. Pode ocorrer também infecção por canal de parto ou pela amamentação, sendo mais sintomáticos esses casos.

Os sinais e sintomas neurológicos são decorrentes do processo inflamatório e da ação teratogênica, sendo observada a presença de polimicrogiria na grande maioria. Microcefalia, calcificações periventriculares e coriorretinite são manifestações comuns e podem ser observadas desde o nascimento ou se tornar aparentes mais tardiamente. Além disso, observa-se atraso do desenvolvimento motor, retardo mental e epilepsia, hipoacusia de diferentes graduações, dificuldade de aprendizado e distúrbio do comportamento. Na maioria das vezes, o comprometimento neurológico é estático, mas ele pode ser progressivo, sendo demonstrado novas alterações nos exames de neuroimagem com o passar do tempo²⁰. É o principal diagnóstico diferencial com a infecção congênita por Zika vírus.

O citomegalovírus pode ser isolado na urina (método mais rápido), pode ser feita a identificação do microrganismo por meio de cultura ou detecção de antígeno (levando dias ou semanas) ou pesquisa de DNA viral por PCR (em menos de 24 horas). Além disso, podem ser úteis testes sorológicos e exames de neuroimagem²⁰.

Não existem medidas preventivas eficazes e a vacina ainda está em fase experimental. Pode ser feito tratamento da criança infectada com aciclovir, mostrando benefícios na prevenção ou na atenuação de déficit auditivo. Terapias de reabilitação são recomendadas, evitando ou atenuando complicações da encefalopatia²⁰.

Infecção herpética

A maioria das infecções herpéticas é de origem neonatal e são adquiridas no momento do nascimento, quando a criança tem contato com vesículas herpéticas localizadas no trato vaginal materno. A infecção materna pode ser assintomática ou sintomática, primária ou reativada e a condição sorológica da mulher é importante para determinação de risco de infecção neonatal. As gestantes que tem infecção recente tem mais chance de infectarem seus filhos. Eventualmente, pode ocorrer infecção via ascendente ou via transplacentária²⁰.

O vírus herpético das formas neonatais é do tipo 2, sendo uma das infecções congênicas que mais produzem sintomas. As manifestações variam desde doença localizada, com vesículas no couro cabeludo ou região glútea (aqueles que apresentam apresentação cefálica ou pélvica, respectivamente), até para formas disseminadas, com comprometimento de órgãos e sistemas. O sistema nervoso é comprometido de

forma inflamatória, iniciando os sintomas no 10º dia de vida, com irritabilidade, sinais meníngeos, crises convulsivas e coma. Os que sobrevivem ficam com sequelas graves: microcefalia, retardo mental, epilepsia e déficit motor²⁰.

Para o diagnóstico é importante observar a presença de vesículas herpéticas. Além disso, pode ser feito o isolamento viral, pesquisa de efeitos citopáticos produzidos em células cultivadas do material da vesícula e estudos sorológicos. Análise de líquido, eletroencefalograma e neuroimagem são importantes exames na investigação das manifestações neurológicas, com alta morbimortalidade²⁰.

A prevenção é realizada com indicação de parto cesariano quando vesículas herpéticas forem visualizadas no trato genital. Grávidas não imunes devem se abster de relação sexual quando o companheiro tiver herpes genital e especialmente no terceiro trimestre devem ser realizadas sorologias repetidas, identificando uma possível primoinfecção. Na suspeita de infecção neonatal está indicada terapia com aciclovir. Podem ser necessários também anticonvulsivantes e cuidados em terapia intensiva²⁰.

Sífilis congênita

As medidas de vigilância epidemiológica e o uso da penicilina têm resultado na diminuição dos casos de sífilis congênita. O *Treponema pallidum* chega ao feto via transplacentária, principalmente no segundo e terceiro trimestres de gravidez, com o comprometimento fetal sendo mais intenso quanto mais precoce for o estágio da infecção materna não tratada e quanto mais prolongada for a exposição ao agente infeccioso.

O envolvimento do sistema nervoso é do tipo inflamatório e as manifestações neurológicas são divididas em precoces (desde o nascimento até dois anos de vida) e tardias (após dois anos de vida). As precoces são meningoencefalite, lesão de nervos cranianos, hidrocefalia e lesão cerebrovascular. As tardias são atrofia óptica e surdez, paralisia geral e progressiva, *tabes dorsalis* juvenil, microcefalia, estigmas (dentes de Hutchinson, nariz em sela, fronte olímpica, tibia “em sabre” e rágades) e reações de hipersensibilidade (queratite e surdez).

O diagnóstico é mais comumente feito por meio de testes sorológicos como o VDRL, além do FTA-ABS (preferencialmente escolhido por ser mais específico e mais sensível). É confirmada a infecção com testagem seriada com resultados positivos persistentes, já que pode ocorrer a passagem de anticorpos maternos para as crianças. A presença do *T. pallidum* no exame microscópico em campo escuro de material obtido das lesões cutâneas ou de outros fluidos orgânicos também é uma alternativa para o diagnóstico. Acometimento neurológico é confirmado com estudo do líquido.^{20,24}

As medidas preventivas são muito importantes em campanhas de conscientização de DST e assistência pré-natal de qualidade, pesquisando e tratando adequada e precocemente a infecção na gestante e seu companheiro. Os recém-nascidos com infecção suspeita devem receber penicilina cristalina ou

procaína, com doses e por período de tempo determinados pela presença ou ausência de manifestações clínicas e pelo histórico de tratamento realizado pela mãe.²⁰

Síndrome da imunodeficiência adquirida

A transmissão vertical do vírus da imunodeficiência adquirida é comum, compreendendo 30% das gestantes infectadas, ocorrendo por via transplacentária, passagem da criança na hora do parto e aleitamento materno. As manifestações clínicas costumam ser inaparentes por tempo bastante prolongado e estão mais relacionadas à capacidade de resposta imunológica do hospedeiro do que aos efeitos inflamatórios próprios da infecção congênita. Podem ser observados sinais neuropatológicos de meningoencefalite, atrofia cerebral secundária à perda neuronal e glial, vasculopatia, perda da mielina na medula e alterações próprias de acidentes vasculares cerebrais.

Os casos sintomáticos se comportam como encefalopatias estáticas ou progressivas, com atraso global do desenvolvimento, microcefalia adquirida, déficit motor e retardo mental de diferentes graduações. Nos pacientes mais comprometidos, podem ser observadas sinais cerebelares, sinais de comprometimento extrapiramidais e crises convulsivas. Além disso, podem ocorrer doença neuromuscular, infecções oportunistas e linfomas²⁰.

O Ministério da Saúde considera criança infectada aquela que tem resultado positivo em duas amostras testadas pelos métodos de cultura viral, quantificação de RNA viral plasmático, detecção de DNA pró-viral e detecção de antígeno p24. Se for impossível realizar esses testes antes dos 18 meses de idade, é necessário pensar na infecção com duas sorologias positivas associadas a manifestações clínicas sugestivas. Em mais de 18 meses, é necessário pensar na infecção com dois testes ELISA positivos, de métodos diferentes²⁰.

O Ministério da Saúde do Brasil preconiza, para o controle da doença, reconhecer as gestantes infectadas e indicar o uso de antirretrovirais já no pré-natal; quimioprofilaxia com antirretrovirais no momento do parto, tanto na gestante como no recém-nascido; cuidados pós-natais com a mãe e com a criança. Os antirretrovirais são ofertados gratuitamente, propiciando melhor qualidade de vida e sobrevivência prolongada às crianças infectadas. Pacientes com encefalopatia necessitam também de reabilitação, atenuando as consequências do comprometimento neurológico²⁰.

RELAÇÃO COM ZIKA VÍRUS

O Zika é um vírus RNA pertencente à família *Flaviviridae* que causa quadro clínico semelhante ao da dengue. Os sinais e sintomas mais comuns são exantema, frequentemente maculopapular, febre, artralgia, mialgia, cefaleia e conjuntivite. Ocasionalmente pode ocorrer edema, dor de garganta, tosse, vômitos e diarreia. Os sintomas são autolimitados com duração de 3 a 6 dias. A principal de via de transmissão é vetorial, por

meio da picada do mosquito *Aedes aegypti*. O período de incubação é de 3 a 6 dias após a picada do mosquito infectado^{25,26}.

O Ministério da Saúde confirmou a relação entre a infecção pelo Zika vírus e a ocorrência de microcefalia. A presença do vírus foi identificada por pesquisadores do Instituto Evandro Chagas (IEC) em amostras de sangue e tecidos de um recém-nascido, no Ceará, que apresentava microcefalia e outras malformações congênitas.

As complicações ocasionadas pela doença ainda não são bem esclarecidas. Recentemente, ela foi relacionada pelo Ministério da Saúde aos casos da microcefalia e a síndrome de Guillain-Barré. As pesquisas sobre a microcefalia e a sua relação com o Zika vírus devem continuar para esclarecer as questões como a transmissão desse agente e a sua atuação no organismo humano. A testagem para Zika foi uma medida adotada e indicada pelo Ministério da Saúde no protocolo de atendimento dos casos de microcefalia no Brasil. O tratamento para o Zika é sintomático^{25,26}.

Outros países das Américas também foram atingidos pelo Zika vírus. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) lançou uma atualização epidemiológica, informando 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. Em 28 de janeiro, Margareth Chan, Diretora-Geral da Organização Mundial da Saúde (OMS), anunciou a convocação de um Comitê Internacional de Regulação de Emergências em Saúde, frente à estimativa de que em 2016 poderiam ocorrer de 3 a 4 milhões de casos de febre pelo Zika vírus no mundo e dada a forte suspeita de sua relação com casos de microcefalia e de síndromes neurológicas²⁵.

A existência de lesão grave do cérebro fetal associada à infecção com a transmissão vertical já está bem determinada. Recentemente, o Zika vírus foi encontrado em fluido amniótico de fetos que apresentavam microcefalia, que era consistente com a transmissão intrauterina. Evidenciou-se também potenciais danos à placenta pelo vírus. Entre os poucos relatos de efeitos teratogênicos de flavivírus, investigadores descreveram o cérebro e olhos como os alvos. Não foi detectada a presença do vírus e não há alterações patológicas detectadas em nenhum outro órgão fetal além do cérebro, o que sugere um forte neurotropismo do vírus.

A localização do sinal de imunofluorescência e a aparência morfológica das calcificações, que se assemelhava a estruturas neuronais destruídas, indicam uma possível localização do vírus em neurônios. Como consequência, pode parar o desenvolvimento do córtex cerebral na idade embrionária de aproximadamente 20 semanas. O mecanismo envolvido no neurotropismo do Zika não está claro. O número de cópias virais detectadas em cérebro fetal foram substancialmente superiores aos relatados no soro obtido a partir de doentes adultos infectados com Zika vírus²⁷.

Não há indicação de alteração da via de parto obstétrico, ou seja, a infecção pelo Zika vírus ou a microcefalia em si não são indicações de operação cesariana. É importante destacar, ainda, que a cesariana desnecessária aumenta os riscos de complicações tanto para a mãe quanto para o bebê²⁵.

O Ministério da Saúde ainda afirma que a vigilância e a atenção adequada às crianças com microcefalia devem continuar sendo priorizadas, decorrente disto lançou os protocolos de vigilância e de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo Zika vírus, além do protocolo de estimulação precoce de crianças com microcefalia, e tem empenhado esforços e recursos para esta finalidade. O Governo Federal divulgou estratégias para o enfrentamento à microcefalia.

Apesar do declínio na fecundidade, ocorrem no Brasil aproximadamente 3 milhões de nascimentos a cada ano. Com o rápido espalhamento da epidemia do Zika vírus, principal agente suspeito na causalidade da microcefalia, é possível esperar um crescimento dos casos novos desse agravo, mesmo com a adoção das medidas abrangentes para a prevenção de sua transmissão²⁸.

A grave epidemia da microcefalia chama a atenção para a necessidade urgente de grandes investimentos voltados à melhoria das condições de vida das populações urbanas no Brasil. Se, por um lado, a falta de água nas moradias faz com que seja necessário o armazenamento doméstico, criando-se locais propícios para a reprodução do mosquito, por outro lado, as chuvas favorecem o acúmulo de água em moradias precárias ou onde há resíduos depositados, gerando ambientes favoráveis à proliferação do vetor. A implantação massiva da coleta seletiva de resíduos sólidos, com a separação e destino adequado para os resíduos recicláveis, é uma medida importante não somente para o controle vetorial, mas também sob a perspectiva ambiental. Os esgotos a céu aberto, onde também se encontra lixo depositado, são outra fonte inesgotável de criadouros para o *Aedes aegypti* - além de outros vetores - e precisam ser eliminados. Vale destacar que condições favoráveis de acesso à água e ao saneamento são fundamentais para a prevenção das arboviroses e estão associadas a maior expectativa de vida e menor mortalidade, tendo, ademais, impactos positivos sobre a mortalidade infantil, na infância e materna²⁹.

A divulgação de informações confiáveis e de maneira oportuna é fundamental para a orientação aos profissionais de saúde e à população. Para isso, a Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil (RESS) é um instrumento importante e se coloca à disposição para acolher e publicar artigos que possam contribuir para o aprimoramento das ações de vigilância em saúde relacionadas ao controle vetorial, às arboviroses e à microcefalia³⁰.

De acordo com o Protocolo da Secretaria de Vigilância em Saúde (2015) a investigação laboratorial deve se basear em exames inespecíficos de hemograma, dosagem sérica de AST/

TGO e ALT/TGP, dosagem sérica de bilirrubinas direta/indireta, dosagem de ureia e creatinina, dosagem sérica de lactato desidrogenase e outros marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa, ferritina), ecocardiograma, avaliação oftalmológica com exame de fundo de olho, exame de emissão otoacústica, ultrassonografia de abdome, tomografia de crânio computadorizada sem contraste. Já o diagnóstico laboratorial específico de Zika vírus baseia-se principalmente na detecção de RNA viral a partir de espécimes clínicos. O período virêmico ainda não está completamente estabelecido, mas acredita-se que seja de curta duração. Desta forma, seria possível a detecção direta do vírus em um período de 4 a 7 dias após do início dos sintomas. Entretanto, recomenda-se que o exame do material seja realizado, idealmente, até o 5º dia do aparecimento dos sintomas. No Brasil, o exame preconizado para confirmação de Zika vírus é a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), realizada em laboratórios de referência da rede do Sistema Único de Saúde (SUS).

ALGORITMO

Em posse do conteúdo discutido nesse trabalho, propomos o algoritmo a seguir para diagnóstico causal da microcefalia Figura 1.

CONCLUSÃO

Diante da situação temporal que vivemos, com aumento da infecção pelo Zika vírus e de sua relação com a microcefalia congênita, outras inúmeras causas desta alteração vem sendo negligenciadas.

Concluimos que, neste contexto, é de extrema importância o conhecimento e a difusão das outras causas que envolvem essa malformação, assim como a criação de um pensamento diagnóstico sequenciado para que, dessa forma, não cometamos erros nem deixemos passar o real diagnóstico que levou à microcefalia em cada paciente de forma particular.

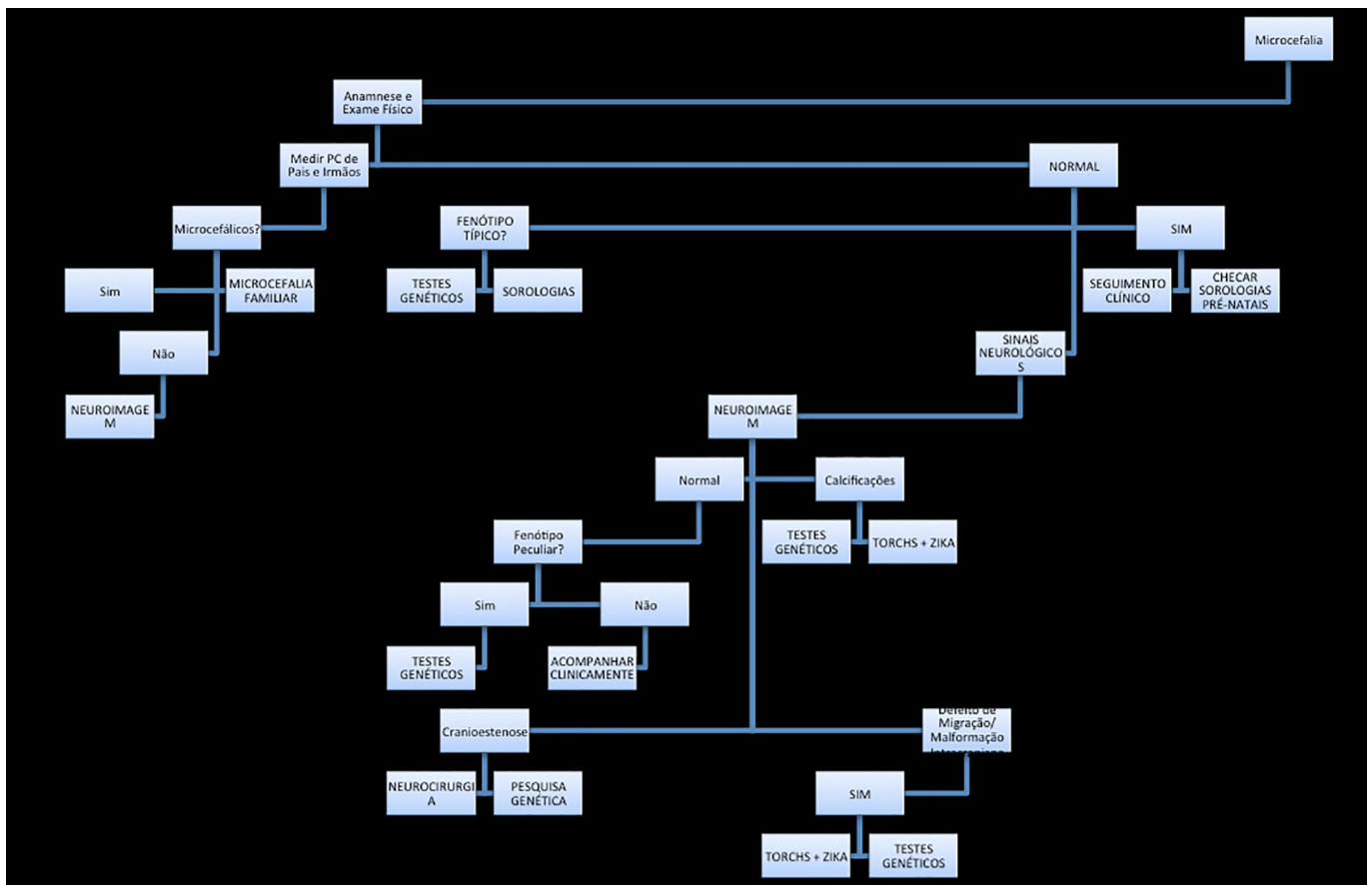


Figura 1. Algoritmo de investigação diagnóstica da microcefalia.

REFERÊNCIAS

1. Reis RP. Aumento dos casos de microcefalia no Brasil. *Rev Med Minas Gerais*. 2015; 25(Supl 6):88-91.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central (SNC). Brasília-DF. Atualizado em 09/12/2015.
3. Araújo APQC, Fortes CPDD, Trindade ROC. Alterações de tamanho e formato do crânio. In: *Bases da Pediatria*. 1 ed. São Paulo: Editora Rubio; 2013.
4. OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDIP. Washington, DC: OPAS, 2005. Série OPS/FCH/CA/05.16.P.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Microcefalia: Casos em Investigação chegam a 3.935 no País. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/22202-microcefalia-casos-em-investigacao-chegam-a-3-935-no-pais>>. Acesso em: 21 de abril de 2016.
6. Moore KL. *Embriologia clínica*. 9 ed. Editora Elsevier; 2013.
7. Garcia SML, Fernandez CG. *Embriologia*. 3 ed. Editora Artmed; 2012.
8. Dumm CG. *Embriologia humana*. 1 ed. Editora Guanabara Koogan; 2006.
9. Carod-Artal FJ. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: um nuevo virus neurotrópo emergente. *Rev Neurol*. 2016; 62(7):317-28.
10. Faheem M, Naseer MI, Rasool M, Chaudhary A, Kumosani TA, Ilyas AM, Pushparaj PM, Ahmed F, Algahtani HA, Al-Qahtani MH, Jamal HS. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. *BMC Medical Genomics*. 2015; 8(Suppl 1):S4.
11. Juarez ALF, Pozón LS, Prades AM, Planac JC, Ribera RP. Síndrome de Aicardi-Goutières. *Barcelona: An Pediatr*. 2008; 68(1):70-82.
12. Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jan; 175(1):1-8.
13. Feldman D, Banerjee A, Sur M. Developmental dynamics of Rett syndrome. *Neural Plasticity*. Volume 2016, ID 6154080, 9 pag.
14. Sociedade Brasileira de Síndrome de Rett. Síndrome de Rett. Disponível em: <http://www.abrete.org.br/sindrome_rett.php>. Acesso em: 25 de abril de 2016.
15. Borges-Osório MR, Robinson WM. *Genética humana*. 2 ed. Editora Artmed; 2001.
16. Thompson JS, Thompson MW. *Genética médica - Thompson & Thompson*. 6 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. 2008; 388p.
17. Wink DV, Paz FS, Machado RB, Wittmann R. Síndrome de Edward. Trabalho de Conclusão de Curso. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas. Porto Alegre – RS; 2001.
18. Siqueira V. Síndrome de Down: translocação robertsoniana. *Saúde & Ambiente em Revista*. 2006; 1(1):23-29.
19. Pinto FCG, Matarazzo CG. Assimetria craniana: cranioestenose ou plagiocefalia posicional? *Blucher Medical Proceedings*. 2014; 1(4).
20. Aires V. *Práticas pediátricas*. Editora Atheneu. 2006; 119p.
21. Amorín B, Pérez L, Martínez L. Seguimiento clínico y serológico de recién nacidos con igm materna reactiva para toxoplasmosis. *Policlínica de Infectología Pediátrica. Hospital Escuela Del Litoral, Paysandú. Años 2008-2013. Arch Pediatr Urug*. 2015; 1(86)14-25.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 8 ed rev; 2010.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Brasil livre da rubéola: campanha nacional de vacinação para eliminação da rubéola, Brasil, 2008: relatório*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde. 2009; 196p.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
25. WHO. World Health Organization. WHO to convene an International Health Regulations Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Geneva: World Health Organization; 2016.
26. Luz KG, Santos GIV, Vieira RM. Febre pelo vírus Zika. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015; 24(4):785-88.
27. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissir A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21:359-361.
28. Maranhão AGK, Vasconcelos AMN, Zoca B, Porto D, Poncioni I, Lecca R. Como nascem os brasileiros. In: Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas*. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
29. Mujica OJ, Haeberer M, Teague J, Santos-Burgoa C, Galvão LAC. Health inequalities by gradients of access to water and sanitation between countries in the Americas, 1990 and 2010. *Rev Panam Salud Publica*. 2015; 38(5):347-354.
30. Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jan; 175(1):1-8.