



MICROCEFALIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Filipe Albano de Assis

Estudante de Medicina - Uniredentor

filipealbanoassis@gmail.com

Gabriel Pessanha Araújo Oliveira Coelho

Estudante de Medicina - Uniredentor

gocpessanha@hotmail.com

Geraldo Pereira Cova Neto

Estudante de Medicina - Uniredentor

gcovaneto@gmail.com

Julia Hammerschlag

Estudante de Medicina - Uniredentor

julia.hammerlima@gmail.com

Maria Cecília Carvalho da Cova

Estudante de Medicina - Uniredentor

maria.c3cilia@gmail.com

Abstract

Microcephaly is a clinical condition with multiple etiologies characterized by abnormal brain growth during intrauterine life, bringing broad consequences for the individual's neuropsychomotor development. This work seeks to describe the etiopathogenic aspects of microcephaly and correlate them with the clinical expression of the condition. For this, a bibliographic review was carried out based on information collected from several sources through Google Scholar. Through these, it was possible to highlight that the etiology of microcephaly permeates conditions such as zika virus, maternal phenylketonuria syndrome, chickenpox, rubella, congenital toxoplasmosis, cytomegalovirus, neonatal hypoxia, cocaine use, alcoholism and several genetic conditions such as trisomy 21 and Seckel syndrome. Concluding that there are many determining factors for the existence of microcephaly, but most of them permeate the same mechanisms of fetal development dysfunction.

Keywords: Microcephaly. Etiologies. Zika virus.

Resumo

A microcefalia é uma condição clínica com múltiplas etiologias caracterizada pelo crescimento anormal do cérebro na vida intra uterina, trazendo amplas consequências para o desenvolvimento neuropsicomotor do indivíduo. Este trabalho busca descrever as vertentes etiopatogênicas da microcefalia e correlaciona-las com a expressão clínica da condição. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica realizada a partir das informações coletadas em diversas fontes através do google acadêmico. Por meio delas foi possível destacar que a etiologia da microcefalia perpassa condições como zika vírus, síndrome da fenilcetonúria materna, varicela, rubéola, toxoplasmose congênita, citomegalovírus, hipóxia neonatal, uso de cocaína, etilismo e várias condições genéticas como a trissomia do 21 e a síndrome de Seckel. Concluindo que existem muitos fatores determinantes pra existência da microcefalia, mas grande parte deles perpassam pelos mesmos mecanismos de disfunção do desenvolvimento fetal.

Palavras-chave: Microcefalia. Etiologias. Zika Vírus.

1. INTRODUÇÃO

Em vista de suas múltiplas etiologias preveníveis e fácil diagnóstico, a microcefalia se destaca como uma condição clínica imprescindível para se conhecer na prática médica. Sobretudo levando-se em conta da alta relevância dessa patologia no cenário sul americano, em que estima-se que mesmo no período antecessor à epidemia de zika em 2015 essa doença já apresentava cerca de 2000 a 2500 casos por ano (ORIOLO et al., 2017). Ademais, por se tratar de uma patologia muitas vezes incapacitante do sistema nervoso central, traz consigo consequências drásticas para o recém nascido, em termos de qualidade e expectativa de vida, e para toda sua família pela sobrecarga econômica e o estresse parental (BERTOZZI et al., 2021). Portanto, tornando fundamental conhecer sua etiologia para, assim, podermos combatê-las quando possível.

Para isso, o presente trabalho busca analisar as vertentes etiopatogênicas da Microcefalia, caracterizando a definição e a fisiopatologia do quadro com base nas alterações neuroanatômicas e nas distorções das componentes celulares e genéticas. Dessa forma, pretendendo evidenciar a correlação entre a expressão clínica característica da doença com suas causas.

2. METODOLOGIA

O estudo trata-se de um artigo de revisão, utilizando de livros, revistas, dissertações e anais de eventos científicos para abordar o tema sob um método descritivo bibliográfico. Foi considerado, principalmente, o termo “Microcefalia” para a busca na literatura, em que se desenvolveu um levantamento bibliográfico preliminar, formulação do problema, investigação,

leitura e desenvolvimento do texto, no intuito de estruturar a análise a partir dos aspectos neuroanatômicos da doença.

A pesquisa foi feita tanto em material nacional quanto em internacional, em artigos que vão desde o ano 1980 a 2023, no intuito de maximizar as abordagens e validações na construção da temática.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Definição

A conceituação do que se entende por microcefalia está relacionada à condição neurológica rara, onde o cérebro e a cabeça do bebê são menores, quando comparados a outros de mesma idade, o que causa déficit no progresso neurológico, cognitivo e motor perante o desenvolvimento (HANZLIK & GIGANTE, 2017). A medida do perímetro cefálico, contudo, pode variar de acordo com o número de semanas que o bebê nasceu.

Na maioria dos casos, o quadro está associada ao comprometimento do sistema nervoso central que acarreta alterações cognitivas, contudo, não aponta, necessariamente, um desenvolvimento cerebral anormal (DEVAKUMAR et al., 2018).

A microcefalia congênita pode ser causada por um crescimento anormal do cérebro na vida intrauterina, mas ao associar-se às síndromes genéticas, a exposição à substâncias malélicas ao organismo e a infecções, nota-se fortes influências no desenvolvimento cerebral (ASHWAL et al., 2009).

3.2. Diagnóstico

O diagnóstico da doença pode ser feito ainda no período fetal, com 29 semanas de gestação. O embrião apresenta hemisférios cerebrais assimétricos com uma grande ventriculomegalia unilateral fazendo com que a linha média seja deslocada. Também ocorre um afinamento de parênquima cerebral no lado dilatado, falta de visualização do corpo caloso e tálamo. Foi visto também que a protuberância anular e o tronco cerebral eram delgados e contínuos, com massa não homogênea ao nível dos gânglios da base, calcificações cerebrais foram localizadas nos ventrículos laterais e no ventrículo IV. Ocorre, também, o aparecimento de cataratas biliares e calcificações intraoculares, com um globo ocular menor que o outro. (OLIVEIRA et al, 2016).

3.3. Incidência

É possível notar que desde de 2010 até 2014 foi possível observar um grande aumento nos casos de microcefalia no Brasil, principalmente no estado de Pernambuco que, no ano

de 2014, teve 12 casos suspeitos notificados de microcefalia, já no ano de 2015 tiveram 804 casos só em Pernambuco, a maior parte dos estados da região Nordeste também apresentou um aumento dos casos suspeitos (BRASIL, 2015; REIS, 2015). Ainda segundo Reis (2015),

O estado de Pernambuco registrou o maior número de casos (804). Em seguida estão os estados de Paraíba (316), Bahia (180), Rio Grande do Norte (106), Sergipe (96), Alagoas (81), Ceará (40), Maranhão (37), Piauí (36), Tocantins (29), Rio de Janeiro (23), Mato Grosso do Sul (9), Goiás (3) e Distrito Federal (1). Outros estados investigam casos suspeitos como Minas Gerais e São Paulo. (PITCHON, 2015)

Um dos possíveis motivos para esse aumento no número de casos de microcefalia seria a maior incidência de pessoas infectadas pelo vírus da dengue no país em 2015 (BRASIL, 2015). A correlação ocorre, visto que, o mesmo mosquito que serve de vetor para a dengue, também é vetor para o vírus da Zika que, tem relação direta com a microcefalia.

3.4. Fisiopatologia

Um dos mecanismos principais na formação do Sistema Nervoso Central é a proliferação do tecido neuronal. Predominantemente entre o terceiro e quarto mês de gestação ocorre uma extrema proliferação mitótica de células indiferenciadas. Durante esse processo, as células neuroepiteliais que formam o tecido pseudo-estratificado do tubo neuronal sofrem várias mitoses permitindo o crescimento e desenvolvimento da Zona Ventricular e Subventricular. Um aspecto interessante dessas divisões é o fato de que a configuração espacial do citoesqueleto que irá determinar a razão entre células tronco neuroepiteliais e células diferenciadas (WOLLNIK, 2010). Esse mecanismo parte do princípio que existem componentes apicais polarizados nessas células. Assim, dependendo do ângulo de clivagem durante a citocinese a divisão será simétrica (perpendicular ao eixo apical-basal), resultando em duas novas células progenitoras, ou assimétrica, resultando uma progenitora e uma célula diferenciada (neuroblasto, glioblasto ou epêndima) (CHENN & MCCONNELL, 1995).

A partir disso, o desenvolvimento normal se baseia em um alto índice de divisões simétricas nos períodos iniciais, e com o decorrer do desenvolvimento embrionário a alteração da sinalização aumenta a taxa de divisões assimétricas (SCHOENWOLF et al., 2015). Dessa forma, garante-se uma grande quantidade de células tronco neuroepiteliais para diferenciação, contexto que não ocorre caso as divisões assimétricas se iniciem prematuramente. Em junção a esse fenômeno, elementos de regulação negativa auxiliam na organização do sistema nervoso, como a inibição lateral e a apoptose. De modo a controlar, predominantemente no final do terceiro trimestre de gestação, as formações neuronais que permanecerão e as que irão se degenerar, assim, organizando o sistema como um todo.

Esse panorama de proliferação e regulação negativa se reflete nos quadros gerais de microcefalia, em que em função de algum agente tóxico, defeito genético ou doença infectocontagiosa ocorre uma perturbação no mecanismo responsável pela sinalização. Com isso, prejudicando a organização citoesquelética das divisões simétricas ou desbalanceado os sinais de apoptose e, conseqüentemente, levando a disfunções no desenvolvimento fetal (KNOWLES & PENN, 2011).

3.5. Influências genéticas

A microcefalia congênita ou primária tem, como uma de suas causas, fatores genéticos, metabólicos ou condições exógenas, sendo resultado de uma perturbação da neurogênese ou da morte de progenitores neurais. A microcefalia pós-natal também pode apresentar etiologia genética, em que ocorre uma predisposição que leva a ocorrência do crescimento cerebral inadequado. As causas genéticas da microcefalia são muito heterogêneas, em que centenas de síndromes a apresentam, como representa a tabela 01 (ARROYO, 2018).

Tabela 01 – Causas genéticas da microcefalia primária

Condições genéticas	Manifestações
Aberrações cromossômicas numéricas ou síndromes de microdeleção e / ou duplicação	Trissomia 13, 18, 21, etc.
Microcefalia monogênica	Microcefalia autossômica recessiva Síndrome de quebra de Nijmegen Microcefalia autossômica dominante Microcefalia cromossômica X Síndrome de Aicardi-Goutieres Síndrome de Cockayne Síndrome de Cornelia de Lange Síndrome de Rubinstein-Taybi Síndrome de Feingold Síndrome de Rett congênita Síndrome de Mowat-Wilson Síndrome de Smith – Lemli – Opitz Síndrome de Seckel

	Síndrome da ligase IV
	Mutações no gene ATRX
	Mutações no gene ARX
	Mutações no gene PQBP1
	Mutações no gene ASNS
	Síndrome de Borjeson – Forssman – Lehmann
Distúrbios da impressão	Síndrome de Angelman

Fonte: De Silva et al., 2017

A Síndrome de Down, exemplo de aberrações cromossômica numérica, é uma condição que envolve a superexpressão dos genes específicos encontrados no cromossomo 21, apresentando como fator clínico diversos aspectos, a exemplo da hipotonia (99%), microcefalia (85%), malformação cardíaca (50%), dentre outros apontamentos clínicos e de relevância a caracterização da condição (MUSTACCHI; PERES, 2000).

A síndrome de Aicardi-Goutieres, relacionada a microcefalia monogênica - ligada a cromossomo X – pode ser caracterizada como um distúrbio imunológico decorrente de mutações em genes que codificam as proteínas envolvidas no metabolismo dos ácidos nucleicos (ORTIZ-MADINAVEITIA, 2016). Essa encefalopatia subaguda progressiva tem, dentre suas características a microcefalia, retardo psicomotor, anomalias na substância branca, calcificações intracranianas, altos níveis de interferon alfa no líquido e pleocitose (RODRÍGUEZ, 2016).

A síndrome de Algegan, por sua vez, é um *imprinting* genômico causado por mecanismos genéticos distintos, contudo, resultam em uma ausência de expressão do gene UBE3A materno (CLAYTON-SMITH; LAAN, 2003). Ao nascimento, os bebês são indistinguíveis aos não portadores da síndrome, no entanto, 80% dos portadores seguem com atraso no crescimento cefálico, apresentando microcefalia aos 2 anos de idade, em média, e, conforme crescem, apresentam, muita das vezes, prognatismo, boca larga, língua protusa e os dentes espaçados, dentre outras possíveis características (MARIS; TROOTT, 2011 apud LOSSIE et al., 2001).

3.6. Microcefalia adquirida

A definição do quadro de microcefalia é abrangente, permitindo um escopo de causas imenso. Conforme uma pesquisa sobre 680 casos, Von Der Hagen et al. (2014) determinou que cerca de mais de 40% (277 casos) eram de causa desconhecida, assim, denotando o aspecto amplo e obscuro da etiologia dessa patologia. Dentro dessa perspectiva, embora haja

muitas causas para a microcefalia, muito deles são bem documentados, sendo, geralmente, associados à anormalidades na sinalização de divisão, diferenciação ou apoptose.

Na microcefalia, aproximadamente 45% dos casos de etiologia conhecida são causados por dano pré-natal, normalmente relacionados à hipóxia, problemas metabólicos, infecções ou exposição a teratógenos, como álcool e cocaína (ABUELO, 2007) (HANZLIK & GIGANTE, 2017). A partir disso, em função da alta prevalência e claro mecanismo fisiopatológico, o presente trabalho aborda e aprofunda nos efeitos do álcool, da cocaína, da hipóxia e de principais infecções, assim, exemplificando e deixando claro as similaridades moleculares que levam à microcefalia.

3.6.1. Álcool

O álcool se mostra, sobretudo no período pré-natal, como uma substância extremamente deletéria, tendo o potencial de originar diversas disfunções, como hipertensão, diabetes, problemas neurológicos e câncer (MOORE & RILEY, 2015). Além desses efeitos, Lvik & Lindemann (2013) ressalta que mesmo uma única dose durante o período de gravidez leva à morte de neurônios, com isso, quando em consumo moderado pode resultar em consequências neuronais que vão desde à deficiência cognitiva à problemas psicológicos.

Uma das variáveis do desenvolvimento da microcefalia é a alta incidência de apoptose nas células neuronais. Nesse panorama, dos possíveis mecanismos envolvidos nessa dinâmica durante o crescimento do cérebro infantil é o bloqueio transitório dos receptores de glutamato NMDA, levando à neurodegeneração apoptótica (IKONOMIDOU et al., 1999). Somado a isso, foi demonstrado por Lovinger et al. (1989) que o etanol é um antagonista deste receptor, dessa forma, ligando de forma direta o álcool à apoptose e, por consequência, à microcefalia (IKONOMIDOU et al., 2000).

3.6.2. Cocaína

A cocaína é um potente fármaco simpatomimético, sendo altamente associada a problemas congênitos. Dentre as anomalias, Woods et al. (1987) descreve que o poder vasoconstritor dessa substância tende a resultar em hipóxia fetal pela sua ação nos vasos uterinos, assim, levando a um déficit anabólico pela criança e, conseqüentemente, disfunções de crescimento. Porém, é notado clinicamente que, nesses casos de abuso de cocaína por grávidas, o déficit de desenvolvimento encefálico é mais preponderante que a redução de expansão corporal (LITTLE & SNELL, 1991). Um dos efeitos notados durante a exposição intrauterina à cocaína é a redução dos terminais de serotonina no prosencéfalo (AKBARI et al., 1992). A partir disso, visto que a serotonina participa na sinalização para a distribuição de fatores tróficos de desenvolvimento cerebral, esse panorama liga a cocaína diretamente à

diminuição do crescimento cortical e diferenciação de fibras neuronais, dessa forma, ligando-a à microcefalia (AKBARI et al., 1994).

3.6.3. Hipóxia

Durante o desenvolvimento fetal a proliferação celular não é completamente organizada, porém, com o passar do tempo e melhor discriminação funcional, a sinalização induz a morte celular programada de até 50% dos neurônios em cada área, conseqüentemente, permitindo a sobrevivência somente das unidades funcionais e organizando o sistema. Durante esse período em que a sinalização sobrevivência/apoptose é fundamental, as células são extremamente vulneráveis à sinais externos, ou seja, insultos ambientais têm o potencial de desencadear os mecanismos genéticos de apoptose, assim, induzindo anormalidades (KNOWLES & PENN, 2011).

Nesse panorama, um dos problemas que possui relativamente uma alta incidência é a hipóxia neonatal, podendo ser causado por inúmeros fatores, como mau posicionamento do feto, ruptura uterina, anomalias do cordão umbilical, baixa irrigação placentária ou diabetes gestacional. Em um contexto de hipóxia neonatal ocorre um aumento de espécies reativas de oxigênio, desencadeando uma citotoxicidade altíssima em neonatos, pois, além do sistema nervoso imaturo possuir menor atividade da glutathione peroxidase, enzima que participa do controle da toxicidade oxidativa, ele possui mais ferro livre que o sistema nervoso maduro, assim, resultando, através da reação de Fenton, em altos níveis do radical OH, que possui alta reatividade (FERRIERO, 2001).

Durante o contexto de hipóxia, Delivoria-papadopoulos & Mishra (1998) concluiu que há uma modificação no grau de afinidade do complexo receptor de canal iônico NMDA, assim, induzindo a um aumento intracelular de cálcio. Com isso, essa alteração do gradiente de concentração de cálcio tende a resultar em problemas na atividade mitocondrial, assim, potencializando a geração de radicais livres e induzindo à cascatas de sinalização ligadas à apoptose (JOHNSTON, 2001). Portanto, ressaltando o modo que o quadro de hipóxia neonatal pode induzir microcefalia por uma taxa anormal de apoptose.

3.6.4. Doenças infecciosas

Doenças infecciosas, virais e parasitárias transmitidas ao feto podem ocasionar microcefalia. As perinatais, como *Borrelia burgdorferi*, *clamydia* e *neisseria gonorrhoeae* também a acarretam. As principais doenças congênitas que trazem tal consequência são: citomegalovírus, vírus do herpes simples, da rubéola, *Toxoplasma gondii*, a síndrome da fenilcetonúria materna e o vírus do Zika. Citomegalovírus, toxoplasmose e sífilis, sem tratamento no período gestacional, trazem diversas consequências ao feto, tal como: cegueira, má formação, surdez, problemas ósseos, além da microcefalia. A sífilis congênita,

assim como o vírus varicela-zoster – de propriedade neurotrópicas – ainda representam baixo contexto de microcefalia, quando comparado aos demais (ARROYO, 2018; DEVAKUMAR et al., 2018; MUSSI-PINHATA; YAMOTO, 1999). Essas doenças infecciosas serão brevemente abordadas na tabela abaixo.

Tabela 02 – Doenças infecciosas em relação à microcefalia

Doenças infecciosas	Principais características
Sífilis congênita	Apresentando acometimento do sistema nervoso central em cerca de 40 a 60% dos casos, essa patologia é decorrente da disseminação da infecção ao feto pela placenta, principalmente.
Citomegalovírus	Apresenta manifestações clínicas quase exclusivamente em recém-nascidos de mães com infecção primária durante a gestação, em que, quando sintomáticos, podem manifestar, dentre outros distúrbios neurológicos, a microcefalia. A anomalia é ocasionada devido a regulação negativa dos fatores de transcrição, influenciando na diferenciação neuronal.
Toxoplasmose congênita	Ocorre quando o <i>T. gondii</i> afeta a placenta e o feto no momento em que a mãe adquire a infecção na fase aguda e não realiza tratamento, tendo maior incidência quando adquirida no terceiro trimestre e maior gravidade se adquirida no primeiro trimestre, podendo causar, entre outras manifestações, a microcefalia.
Rubéola	Gestantes, quando são acometidas no período de viremia da rubéola, possuem chances de infecção vertical entre o feto e a mãe, ocasionando a Síndrome da Rubéola Congênita. Esta estabelece um conjunto de sintomas e sinais resultantes da infecção do feto pelo vírus da rubéola, tais quais a ocorrência de peso baixo, surdez, problemas cardiovasculares e microcefalia.
Varicela	Esta, quando ocorre na gravidez, é associada à Síndrome da Varicela Fetal, responsável por

causar danos no feto, como hipoplasia de membros, lesões cutâneas e oculares e a microcefalia. A síndrome é mais grave ao feto quando a mãe é infectada entre a oitava à vigésima semana de gravidez.

Síndrome da Fenilcetonúria Materna

Ocorre devido a altos níveis de fenilalanina plasmática na grávida. Gestantes que não receberam o tratamento dietético adequado antes ou durante a gravidez, geralmente gestam filhos com defeitos congênitos como a microcefalia.

Zika vírus

A transmissão ao feto é dada via placenta. Detecta-se cerebrite, uma inflamação cerebral, causando, assim, prejuízo ao sistema nervoso central. Existem aparecimentos de calcificações no tecido nervoso, na qual estão correlacionadas à microcefalia.

Fonte: Mussi-Pinhata; Yamoto, 1999; Devakumar et al., 2018; Wilson et al., 1980; Beckmann, 2015; Castillo-Solórzano, 2002; Santos, 2012; Salas, 2003; Figueiro-Filho, 2004; Álvarez Fumero, 2003; Koch, 1986; De Souza, 2016; De Paula Barfknecht; De Moraes Ribeiro, 2017; Mlakar et al., 2016; Reis et al., 2016.

Cabe destacar, no entanto, a relação da infecção pelo vírus da zika com a microcefalia, abordando, de maneira detalhada, como ocorre o processo patológico no feto, em vista do aumento considerável do número de casos nos últimos anos, principalmente no período de surto em 2015.

O ZIKAV, por sua vez, é vírus com RNA com duas linhagens – africana e asiática – tem patologia ocasionada por arbovirose do gênero Flavivírus podendo ser transmitida pela picada do mosquito fêmea do gênero Aedes, embora exista a transmissão via sexual e transplacentária. A principal malformação fetal oriunda da infecção em gestantes é a ocorrência de danos ou patologias cerebrais e craniofaciais em recém-nascidos. O vírus foi isolado no líquido amniótico, além de estar contido no RNA presente em amostras de sangue e tecidos de um recém-nato que apresenta diminuição na circunferência cefálica (MLAKAR et al., 2016; DE PAULA BARFKNECHT; DE MORAIS RIBEIRO, 2017).

A transmissão viral ocorre por infecção placentária, com prejuízo às células de Hofbauer – responsáveis pela defesa fetal – levando a aproximação dessas células infectadas, por interrupção da barreira placentária, com os vasos fetais, ocasionando a transmissão. Há comprovação de que o vírus zika possui tropismo por tecido placentário e cerebral, sendo que o vírus consegue alcançar a placenta em qualquer fase gestacional.

Diferente de outros órgãos que só apresentaram lesões secundárias, detectou-se cerebrite – inflamação no cérebro com danificação das células da glia; com isso, há prejuízos aos neurônios, logo, no suporte ao sistema nervoso central (DE SOUZA, 2016; DE PAULA BARFKNECHT; DE MORAIS RIBEIRO, 2017).

A análise do sistema nervoso fetal constata aparência morfológica de calcificações no tecido nervoso, tal qual a destituição neuronal, além de partículas de ZIKV no retículo endoplasmático danificado das células, em que aponta a provável localização do patógeno associada ao surgimento da microcefalia. Aponta-se, ainda, a interrupção pelo vírus do crescimento embrionário a partir da 20ª semana de gestação, apontando que o cérebro fetal possa ser imunologicamente favorável à presença viral. Há hipóteses de que um larvicida – piriproxifeno – possa estar associada à infecção por Zika vírus e o surgimento da microcefalia (MLAKAR et al., 2016; REIS et al., 2016).

As células progenitoras neuronais - presentes nas zonas ventriculares e subventriculares - sofrem grande interferência com a presença do vírus da Zika, a partir da redução da produção neuronal e da espessura ventricular, decorrente do retardo do ciclo celular ou por aumentar a morte celular; uma resposta imunológica à infecção também pode envolver tais efeitos. Aponta-se, ainda, que o ZIKAV pode influenciar na menor expressão de uma série de genes relacionados à microcefalia primária autossômica recessiva (ARROYO, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esse trabalho, torna-se evidente a múltipla etiopatogenia existente na microcefalia e sua alta relevância no cenário nacional, sobretudo por existirem muitos casos subnotificados e condições causadoras ainda não conhecidas. Logo, em vista do alto impacto dessa condição, é de suma importância o combate às suas causas quando possível, seja educando a população sobre medidas de estilo de vida ou no papel do sistema público em combater o vetor do zika vírus e o incentivo ao desenvolvimento de vacinas contra tal.

5. REFERÊNCIAS

ABUELO, Dianne. Microcephaly syndromes. In: **Seminars in pediatric neurology**. WB Saunders, 2007. p. 118-127.

ALBUQUERQUE, Maria de Fatima Pessoa Militão et al. Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00069018, 2018.

ÁLVAREZ FUMERO, Roberto. Síndrome de fenilcetonúria materna. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**, v. 29, n. 3, p. 0-0, 2003.

AKBARI, H. M. et al. Prenatal cocaine exposure disrupts the development of the serotonergic system. **Brain research**, v. 572, n. 1-2, p. 57-63, 1992.

AKBARI, Homayoon M.; WHITAKER-AZMITIA, Patricia M.; AZMITIA, Efrain C. Prenatal cocaine decreases the trophic factor S-100 β and induced microcephaly: reversal by postnatal 5-HT1A receptor agonist. **Neuroscience letters**, v. 170, n. 1, p. 141-144, 1994.

ASHWAL, Stephen et al. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 73, n. 11, p. 887-897, 2009.

ARROYO, Hugo A. MICROCEFALIA. **Revista Medicina**, v. 78, 2018.

BECKMANN, Gabriel Alvarenga et al. Rubéola Congênita: um caso de prevenção. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 4, n. 1, 2015.

BERTOZZI, Ana Paula Antunes Pascalicchio et al. Prevalence and diagnostic accuracy of microcephaly in a pediatric cohort in Brazil: a retrospective cross-sectional study. *Jornal de Pediatria*, v. 97, p. 433-439, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde-SUS. Microcefalia: Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico. Brasília; MS; 17 nov 2015. [Citado em 2020 abril. 06]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico>.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica 14, 2015**. 2015. Ministério da saúde. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2015/maio/04/2015-015---Boletim-Dengue-SE14-2015.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2020.

CASTILLO-SOLÓRZANO, Carlos; QUADROS, Ciro A. de. Control acelerado de la rubéola y prevención del síndrome de rubéola congénita en las Américas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 11, p. 273-276, 2002.

CHENN, Anjen; MCCONNELL, Susan K. Cleavage orientation and the asymmetric inheritance of Notch1 immunoreactivity in mammalian neurogenesis. **Cell**, v. 82, n. 4, p. 631-641, 1995.

CLAYTON-SMITH, Jill; LAAN, L. A. E. M. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. **Journal of medical genetics**, v. 40, n. 2, p. 87-95, 2003.

COSTA, Fernanda Alves Sousa et al. Síndrome da Rubéola Congênita: revisão de literatura. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 2, n. 1, 2013.

DELIVORIA-PAPADOPOULOS, Maria; MISHRA, O. P. Mechanisms of cerebral injury in perinatal asphyxia and strategies for prevention. **The Journal of pediatrics**, v. 132, n. 3, p. S30-S34, 1998.

DE MENESES COSTA, Clarice; RESENDE, Fernanda; FERRARESI, Silva Kellen Fanstone. SÍNDROME DE EDWARDS.

DE PAULA BARFKNECHT, Carla; DE MORAIS RIBEIRO, Camila Nunes. Microcefalia em Recém-Natos Associada ao Vírus Zika. **REVISTA ELETRÔNICA BIOCÊNCIAS, BIOTECNOLOGIA E SAÚDE**, v. 8, n. 17, p. 29-45, 2017.

DESILVA, Malini et al. Congenital microcephaly: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of safety data after maternal immunisation. **Vaccine**, v. 35, n. 48Part A, p. 6472, 2017.

DE SOUZA, Luiz José. **Dengue, Zika e Chikungunya–Diagnóstico, Tratamento e Prevenção**. Editora Rubio, 2016.

DEVAKUMAR, Delan et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. e1-e13, 2018.

DOS REIS, Raquel Pitchon et al. Aumento dos casos de microcefalia no Brasil. **Rev Med Minas Gerais**, v. 25, n. Supl 6, p. S88-S91, 2015.

DUERINCKX, Sarah; ABRAMOWICZ, Marc. The genetics of congenitally small brains. In: **Seminars in cell & developmental biology**. Academic Press, 2018. p. 76-85.

FERRIERO, Donna M. Oxidant mechanisms in neonatal hypoxia-ischemia. **Developmental neuroscience**, v. 23, n. 3, p. 198-202, 2001.

FIGUEIRÓ-FILHO, Ernesto Antonio et al. Fenilcetonúria materna: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 26, n. 10, p. 813-817, 2004.

HANZLIK, Emily; GIGANTE, Joseph. Microcephaly. **Children**, v. 4, n. 6, p. 47, 2017.

IKONOMIDOU, Chrysanthy et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. **Science**, v. 283, n. 5398, p. 70-74, 1999.

IKONOMIDOU, Chrysanthy et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. **Science**, v. 287, n. 5455, p. 1056-1060, 2000.

JOHNSTON, Michael V. Excitotoxicity in neonatal hypoxia. **Mental retardation and developmental disabilities research reviews**, v. 7, n. 4, p. 229-234, 2001.

KNOWLES, Juliet K.; PENN, Anna A. Perinatal Brain Development, Malformation, and Injury. In: **Colloquium Series on The Developing Brain**. Morgan & Claypool Life Sciences, 2011. p. 1-84.

KOCH, Richard et al. Maternal phenylketonuria. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 9, p. 159-168, 1986.

KOIFFMANN, Célia; GONZALEZ, H. C. Trissomia do 18 ou síndrome de Edwards. **Instituto da criança “Professor Pedro de Alcantara” do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. São Paulo, p. 104-106, 1992.

LITTLE, B. B.; SNELL, L. M. Brain growth among fetuses exposed to cocaine in utero: asymmetrical growth retardation. **Obstetrics and gynecology**, v. 77, n. 3, p. 361-364, 1991.

LOVINGER, David M.; WHITE, Geoffrey; WEIGHT, Forrest F. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. **Science**, v. 243, n. 4899, p. 1721-1724, 1989.

LVIK, Astrid; AALEN, Odd O.; LINDEMANN, Rolf. Early fetal binge alcohol exposure predicts high behavioral symptom scores in 5.5-year-old children. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 37, n. 11, p. 1954-1962, 2013.

MARIS, Angelica Francesca; TROTT, Alexis. A patogênese genética e molecular da síndrome de Angelman. **Jornal Brasileiro de psiquiatria**, v. 60, n. 4, p. 321-330, 2011.

MLAKAR, Jernej et al. Zika virus associated with microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 951-958, 2016.

MOORE, Eileen M.; RILEY, Edward P. What happens when children with fetal alcohol spectrum disorders become adults?. **Current developmental disorders reports**, v. 2, n. 3, p. 219-227, 2015.

MUSSI-PINHATA, Marisa Márcia; YAMAMOTO, Aparecida Y. Infecções congênitas e perinatais. **Jornal de Pediatria**, v. 75, n. Supl 1, p. S15-S30, 1999.

MUSTACCHI, Z.; PERES, S. Genética bioquímica-Erros inatos do metabolismo. **Genética baseada em evidências: Síndromes e heranças**. São Paulo: CID editora, p. 429-77, 2000.

OLIVEIRA, Melo AS et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. **Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 47, n. 1, p. 6, 2016.

ORTIZ-MADINAVEITIA, Saturnino et al. Variaciones fenotípicas en el síndrome de Aicardi-Goutières causado por mutaciones en el gen RNASEH2B: presentación de dos nuevos casos. **Revista de Neurología**, v. 62, n. 4, p. 165-169, 2016.

ORIOLI, Iêda M. et al. Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study. *bmj*, v. 359, 2017.

REIS, Vilma et al. Nota técnica sobre microcefalia e doenças vetoriais relacionadas ao *Aedes aegypti*: os perigos das abordagens com larvicidas e nebulizações químicas-fumacê. 2016.

RODRÍGUEZ, A. Florido et al. Síndrome de Aicardi-Goutières por mutación en el gen IFIH1 con afectación pontina. A propósito de un caso. **Revista de neurología**, v. 63, n. 7, p. 309-314, 2016.

ROSA, Rafael Fabiano M. et al. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. **Revista paulista de pediatria**, v. 31, n. 1, p. 111-120, 2013.

SALAS, Rodrigo; SILVA, Cecilia. Síndrome de varicela fetal. **Revista chilena de pediatría**, v. 74, n. 3, p. 299-303, 2003.

SANTOS, José Agostinho. Exposure to Herpes Varicella-Zoster during pregnancy: relevance and actuation Exposição ao Herpes Varicela-Zoster na gravidez: relevância e actuação. **ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA**, v. 6, n. 4, p. 188-192, 2012.

SCHOENWOLF, Schoenwolf et al. Larsen embriologia humana. **Elsevier Brasil**, 2015.

VON DER HAGEN, Maja et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 56, n. 8, p. 732-741, 2014.

WILSON, Christopher B. et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. **Pediatrics**, v. 66, n. 5, p. 767-774, 1980.

WINK, Daniel Vitiello et al. Síndrome de Edwards. **Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Porto Alegre, set de**, 2001.

WOLLNIK, Bernd. A common mechanism for microcephaly. **Nature genetics**, v. 42, n. 11, p. 923-924, 2010.

WOODS, James R.; PLESSINGER, Mark A.; CLARK, Kenneth E. Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. **Jama**, v. 257, n. 7, p. 957-961, 1987.